

Tweehonderd patiënten moesten behandeld worden gedurende één jaar met de associatie van anti-aggregantia in plaats van met acetylsalicylzuur alleen om bijkomend één cerebrovasculair accident te voorkomen (NNT=200).

Als besluit bij deze ACTIVE-studies kan men stellen dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, vitamine K-antagonisten de eerste keuze blijven. Wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn, is de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur iets

doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen. Deze associatie wordt in de richtlijnen echter op dit ogenblik niet aangeraden, en voorzichtigheid blijft geboden gezien het verhoogde risico van bloedingen, vooral bij ouderen.

We herinneren eraan dat wat de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten **zonder** voorkamerfibrillatie betreft, de CHARISMA-studie geen verschil in doeltreffendheid toonde tussen de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur, en acetylsalicylzuur alleen [zie Folia augustus 2006 en februari 2009].

## Recente informatie

- Hoofdstuk 1.9.2. **Dabigatran (Pradaxa®▼)** en **rivaroxaban (Xarelto®▼)** zijn twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik (beschikbaar sedert oktober 2009). Beide middelen zijn geregistreerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events bij majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese).

- Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor (hoofdstuk 1.9.2.2.). Dabigatran wordt toegediend in de vorm van dabigatranetexilaat, een pro-drug die in het organisme snel omgezet wordt tot de actieve stof dabigatran. De in de bijsluiter vermelde posologie is 220 mg per dag in één gift gedurende 28 tot 35 dagen na majeure heupchirurgie, en gedurende 10 dagen na majeure kniechirurgie. De dosis dient vermindert te worden tot 150 mg per dag bij patiënten boven 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie of bij gelijktijdig gebruik

van amiodaron. In de studies uitgevoerd ter preventie van veneuze trombo-embolische events na heupchirurgie (Re-Novate studie) en na kniechirurgie (Re-Model studie) was dabigatran (150 of 220 mg p.d.) niet doeltreffender dan enoxaparine (40 mg p.d.) wat betreft de globale mortaliteit, en het optreden van longembool en van symptomatische diepe veneuze trombo-embolie. In deze studies werd evenmin een verschil gezien tussen de twee middelen voor wat betreft het risico van bloedingen of leverstoornissen. Er dient echter op gewezen dat in deze studies relatief weinig oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie, bij wie het bloedingsrisico kan verhoogd zijn, werden geïnccludeerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van inhibitoren van P-glycoproteïne zoals amiodaron, en associatie met andere antitrombotica moeten vermeden worden. De struc-

tuurverwantschap van dabigatran met ximelagatran, een ander oraal anticoagulans van de groep van de trombine-inhibitoren die in 2006 van de markt teruggetrokken werd omwille van hepatotoxiciteit [zie Folia maart 2006], en het gebrek aan langetermijngegevens nopen eveneens tot voorzichtigheid.

Het RIZIV voorziet een terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events na een totale heup- of knieprothese (situatie op 22/10/09).

- Rivaroxaban (Xarelto®) is een directe factor Xa-inhibitor (hoofdstuk 1.9.2.3.). De in de bijsluiter vermelde posologie is 10 mg per dag gedurende 5 weken na majeure heupchirurgie, en gedurende 2 weken na majeure kniechirurgie. In vier gerandomiseerde dubbelblinde studies werd rivaroxaban (10 mg p.d.) vergeleken met enoxaparine (30 of 40 mg p.d.) ter preventie van veneuze trombo-embolische events na heupchirurgie (Record I- en II-studies) en na kniechirurgie (Record III- en IV-studies). De resultaten van deze vier studies tonen een significante vermindering van het primair eindpunt (combinatie van symptomatische en asymptomatische veneuze trombo-embolische events, longembool en globale mortaliteit) met rivaroxaban, vergeleken met enoxaparine. Dit gunstig effect van rivaroxaban t.o.v. enoxaparine is echter vooral een gevolg van een vermindering van de asymptomatische veneuze trombo-embolische events (vastgesteld via flebografie), en er werd niet aangetoond dat rivaroxaban voordelen biedt ten opzichte van enoxaparine in termen van mortaliteit, optreden van longembool of symptomatische diepe veneuze trombo-embolie.

In deze studies werd geen significant verschil aangetoond tussen deze twee geneesmiddelen wat betreft het bleedingsrisico. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rivaroxaban bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rivaroxaban wordt door CYP3A4 afgebroken en bindt zich aan P-glycoproteïne, wat een verhoogd risico van medicamenteuze interacties met zich meebrengt (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009, blz. 37). Het RIZIV voorziet een terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) in de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events, enkel na totale knieprothese (situatie op 22.10.09).

Hoewel deze nieuwe anticoagulantia het voordeel hebben van een orale behandeling zonder biologische monitoring, zijn er geen bewijzen dat ze klinisch doeltreffender zijn dan een heparine met laag moleculair gewicht, en het gebrek aan gegevens over hun veiligheid op lange termijn en bij bepaalde types patiënten noopt tot voorzichtigheid. In de praktijk is de risicobatenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter bekend, en deze blijven de eerste keuze in de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events bij orthopedische chirurgie. In één van de volgende nummers van de Folia zal een artikel gewijd worden aan deze nieuwe anticoagulantia.

- Hoofdstuk 5.5. **Methylnaltrexon (Relistor®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een antagonist van de perifere opiaatreceptoren, o.a. ter hoogte van de gastro-intestinale mucosae. Het wordt voorgesteld in subcutane injectie voor de behandeling van opiaat-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten, bij

onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, zonder het analgetisch effect van het opiaat te wijzigen. Methylnaltrexon is niet aangewezen voor de preventie van obstipatie. De in de bijsluiter vermelde posologie is 8 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 38 en 61 kg, en 12 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 62 en 114 kg, via een inspuiting om de twee dagen (of met langere intervallen, in functie van de noodzaak). De doeltreffendheid van methylnaltrexon is echter beperkt en de ongewenste effecten zijn frequent (abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo). Er zijn geen vergelijkende studies met andere laxativa beschikbaar. De kostprijs maakt dat methylnaltrexon geen eerstekeuzegeneesmiddel is. [In verband met de behandeling van obstipatie door opiaten, zie Folia januari 2003]. Het RIZIV voorziet terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) voor de verpakkingen van 7 flacons bij palliatieve patiënten in geval van opiaat-geïnduceerde obstipatie die niet of onvoldoende reageert op laxativa in voldoende hoge dosis.

- Hoofdstuk 7.3.5. **Ulipristal (Ellaone®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een selectieve progesteronreceptor-modulator, voorgesteld voor urgentie-anticonceptie. De behandeling bestaat uit één enkel comprimé oraal in te nemen, zo vlug mogelijk na een niet-veilige seksuele betrekking (niet later dan 5 dagen erna). Vergelijkende studies met levonorgestrel, toegediend als urgentie-anticonceptivum binnen de 72 uur na een niet-veilige seksuele betrekking, toonden dat ulipristal minstens even doeltreffend is als levonorgestrel. De voornaamste ongewenste effecten van ulipristal zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroidreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met

ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroid voor oraal gebruik. De doeltreffendheid van ulipristal kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2009, blz. 37) of maagzuursecretie-inhibitoren. Na urgentie-anticonceptie met ulipristal is bescherming door een barrière-anticonceptiemethode aangewezen tot het begin van de volgende menstruatie. Gelijktijdige inname van zowel levonorgestrel als ulipristal als urgentie-anticonceptie dient vermeden te worden. Ten slotte dient ook rekening te worden gehouden met de veel hogere kostprijs dan deze van de specialiteiten op basis van levonorgestrel die voorgesteld worden bij urgentie-anticonceptie. Ellaone® is voorschrijfpliktig en wordt door het RIZIV terugbetaald in categorie cs], d.w.z. bij vrouwen jonger dan 21 jaar.

- Hoofdstuk 9.2.2.10. **Tocilizumab (Roactemra®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een nieuw immunosuppressivum voor hospitaalgebruik. Het gaat om een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-6-receptor. Tocilizumab wordt, in associatie met methotrexaat, voorgesteld voor de behandeling van actieve, matige tot ernstige reumatoïde artritis bij onvoldoende effect op of bij intolerantie aan de andere remissie-inductoren en TNF-inhibitoren. De ongewenste effecten zijn deze van de immunosuppressiva in het algemeen; de ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend. Tocilizumab kan interacties geven met geneesmiddelen afgebroken door CYP3A4, 1A2, 2C9 en 2C19 (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2009, blz. 37). [In verband met de behandeling van reumatoïde artritis, zie Folia maart 2005].