

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Juli 2010
Volume 37
Nummer 7

Keuze van een anticonceptieve
behandeling

> **blz. 55**

Flash: prikkelbaredarmsyndroom en
antidepressiva

> **blz. 59**

Recente gegevens in verband met
statines

> **blz. 60**

Recente informatie juni 2010

> **blz. 61**

Geneesmiddelenbewaking

– Statines en spiertoxiciteit

> **blz. 63**

– Zwangerschap en ACE-
inhibitoren, sartanen
en renine-inhibitoren

> **blz. 63**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De anticonceptiepil bestaat 50 jaar en nog steeds komen er nieuwe varianten op de markt. Daarnaast zijn er ook heel wat hormonale anticonceptiemiddelen die niet via de mond worden ingenomen. Ten slotte zijn er ook de niet-hormonale anticonceptiva. In deze Folia worden de voor- en nadelen van de verschillende mogelijkheden besproken zodat men een onderbouwde keuze kan maken.

Een steeds groter deel van de bevolking in de rijke landen neemt regelmatig statines. Er is inderdaad heel wat evidentie voor hun gunstige effecten bij bepaalde doelgroepen. Toch is het nodig om voldoende aandacht te hebben voor hun beperkingen en hun ongewenste effecten. Zeker voor de patiëntengroepen waarvoor het te verwachten nut in absolute termen slechts beperkt is, kunnen ongewenste effecten een voordeel snel tenietdoen. In deze Folia worden enkele mogelijke ongewenste effecten en beperkingen van de statines besproken.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft,

worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

HOOFDREDACTIE

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

REDACTIERAAD

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffiuox (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

KEUZE VAN EEN ANTICONCEPTIEVE BEHANDELING

De oestroprogestagene associaties voor anticonceptie en de intra-uteriene devices zijn de meest doeltreffende reversibele anticonceptiemiddelen. Wanneer hormonale anticonceptie gewenst is en er geen contra-indicatie is, is een monofasische oestroprogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestrel, norethisteron) bij de meeste vrouwen de eerste keuze. Wanneer de oestroprogestagene associaties gecontra-indiceerd zijn, bv. bij bestaan van risicofactoren of antecedenten van veneuze trombo-embolie, is een laaggedoseerd progestageen in monotherapie langs orale weg (minipil) of als intra-uterien device de beste keuze wanneer hormonale anticonceptie gewenst is. De prikpil en het implantaat op basis van etonogestrel zijn slechts aangewezen voor een langdurige anticonceptie, wanneer andere anticonceptiemethodes inadequaaf of onaanvaardbaar worden geacht.

Het mannelijke en het vrouwelijke condoom zijn de enige anticonceptiemethoden die eveneens beschermen tegen seksueel overdraagbare infecties; hun anticonceptieve doeltreffendheid is lager dan deze van de hormonale anticonceptiva. Tubaire sterilisatie en vasectomie zijn voorbehouden aan personen die definitieve sterilisatie wensen.

Het aantal anticonceptiemethodes is groot en bij de keuze van een anticonceptieve behandeling dient rekening te worden gehouden met verscheidene factoren: de doeltreffendheid, het gebruiksgemak, de werkingsduur, de reversibiliteit, de ongewenste effecten, de contra-indicaties, de gelijktijdige preventie van seksueel overdraagbare infecties en de kostprijs.

Het is belangrijk ervoor te zorgen dat de vrouw de anticonceptieve methode goed begrijpt en aanvaardt om een goede therapietrouw en een optimale doeltreffendheid te garanderen. Dit artikel handelt over de voornaamste voor- en nadelen van de verschillende beschikbare anticonceptiemiddelen.

Hormonale anticonceptiva

Oestroprogestagene associaties

De oestroprogestagenen behoren tot de meest doeltreffende anticonceptiemiddelen.

Ze kunnen oraal, vaginaal of transdermaal gebruikt worden. Vooral een oestroprogestagene anticonceptivum voor te schrijven dient men er zich van te vergewissen dat er geen contra-indicaties zijn (zoals arteriële en veneuze trombo-embolische aandoeningen, antecedenten van borstcarcinoom of andere oestrogenafhankelijke tumoren, hepatobiliaire aandoeningen; zie 7.3.6. in het Repertorium). Voorzichtigheid is ook geboden bij rooksters en vrouwen met andere risicofactoren voor trombo-embolie (bv. varices, arteriële hypertensie, hyperlipemie, diabetes), alsook bij vrouwen met benigne mastopathie. De oestroprogestagene associaties moeten gestopt worden (met starten van een andere conceptiemethode) 4 weken vóór elke electieve chirurgische ingreep met risico van trombo-embolie; indien dit laatste niet mogelijk was, kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn.

Met alle oestroprogestagene associaties is er een risico van ongewenste effecten zoals spanning in de borsten, nausea, hoofdpijn, spotting (onregelmatig bloedverlies), gewichtstoename en veranderingen in libido, en is er een risico van veneuze trombo-embolie. Dit risico van veneuze trombo-embolie is gemiddeld vijf maal hoger dan bij vrouwen die geen oestroprogestagene associaties nemen, en is meest uitgesproken gedurende de eerste drie maanden van gebruik. Oestroprogestagenen kunnen ook leiden tot een verhoging van de bloeddruk met een geringe toename van het risico van cerebrovasculair accident en myocardinfarct, alsook tot metabole stoornissen (o.a. hyperglykemie, hyperlipemie). De geringe verhoging van het risico van borstkanker en baarmoederhalskanker wordt gecompenseerd door een vermindering van het risico van ovariumkanker en endometriumkanker. De doeltreffendheid van oestroprogestagenen kan verminderd worden door interactie met CYP3A4-enzyminductoren zoals bepaalde antibiotica, bepaalde anti-epileptica, Sint-Janskruid (zie Tabel If in het Repertorium). De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan ook verminderd worden door gelijktijdig gebruik van breed spectrum antibiotica of orlistat, alsook bij persisterend braken of diarree. Gegevens uit observationele studies suggereren dat de oestroprogestagene associaties minder doeltreffend zouden zijn bij vrouwen met overgewicht.

- De *orale oestroprogestagene associaties* onderscheiden zich onderling voornamelijk door hun dosis aan oestrogenen, de aard van het progestageen en het gebruiksschema: monofasisch met een vaste dosis of multifasisch met variabele doses tijdens de cyclus.

- De oestroprogestagene associaties met lage doses oestrogeen (minder dan 50 µg) zijn te verkiezen omwille van het lagere risico van ongewenste effecten (vooral cardiovasculaire ongewenste effecten en veneuze trombo-embolische aandoeningen, maar ook hoofdpijn, nausea en braken). Met de associaties die zeer lage doses oestrogeen bevatten (minder dan 30 µg), is het risico van onregelmatig bloedverlies en van pilfalen bij het vergeten van een pil groter. Voor de doses lager dan 50 µg ethinylestradiol is de dosis met de meest gunstige risicobatenverhouding niet bekend.

- De oestroprogestagene associaties met een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestel, norethisteron) zijn te verkiezen boven deze met een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen, norgestimaat) gezien met deze laatste het risico van veneuze trombo-embolische aandoeningen en van cerebrovasculaire accidenten tweemaal hoger is. Voor cyproteronacetaat (een anti-androgeen gebruikt bij acne) en drospirenon (een progestageen met anti-mineralocorticoïde eigenschappen) is het risico van veneuze trombo-embolie vergelijkbaar met dit van desogestrel en gestodeen. Met drospirenon is er daarenboven een verhoogd risico van hyperkaliëmie en medicamenteuze interacties omwille van zijn anti-mineralocorticoïd effect.

- Bij optreden van ongewenste effecten kan het aangewezen zijn over te schakelen op een andere oestroprogestatieve associatie, bv. hoger of lager gedoseerd aan oestrogeen of met een ander progestageen, naargelang de ongewenste effecten te wijten zijn aan het oestrogeen of het progestageen (zie « Ongewenste effecten » in

7.3.6.1. in het Repertorium).

- In theorie zouden de multifasische preparaten met variabele doses aan oestrogeen en progestageen tijdens de cyclus, leiden tot een betere controle van de cyclus en tot minder onregelmatig bloedverlies ten opzichte van de monofasische preparaten, maar in klinische studies werd geen significant voordeel gezien. Een nieuwe sequentiële oestroprogestagene associatie op basis van oestradiol, een natuurlijk oestrogeen, en dienogest (Qlaira®) is sinds kort beschikbaar. Als voordeel wordt voor deze associatie een geringe verbetering van de controle van de cyclus (minder spotting) vooropgesteld, maar er is geen duidelijke evidentie dat het voordeel biedt ten opzichte van de monofasische associatie op basis van ethinylestradiol en levonorgestrel, en er zijn geen langetermijngegevens beschikbaar, vooral wat betreft het risico van veneuze tromboembolie. Men dient ook rekening te houden met de veel hogere kostprijs ten opzichte van de monofasische associatie op basis van ethinylestradiol en levonorgestrel [zie ook *Folia januari 2010*].

Een monofasische associatie op basis van laaggedoseerd ethinylestradiol (ongeveer 30 µg) en een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestrel of norethisteron) blijft dus de eerste keuze. Het gaat om de specialiteiten Eleonor®, Lowette®, Microgynon®, Nora-30®, Ovysmen®, Stediril-30® (situatie op 1 mei 2010). Voor de andere specialiteiten, zie 7.3.6.1. in het Repertorium.

Het onmiddellijk starten van de oestroprogestagene associatie, ongeacht het tijdstip van de cyclus, veroorzaakt niet meer ongewenste effecten dan het klassiek starten van de behandeling op de eerste dag van

de cyclus (eerste dag van de menstruaties). Bij onmiddellijk starten is echter een bijkomende anticonceptiemethode nodig gedurende de eerste 7 dagen.

- De oestroprogestagenen langs vaginale weg in de vorm van een ring (Nuvaring®) of in de vorm van een transdermaal systeem (Evra®) bieden dezelfde risico/batenverhouding als de orale oestroprogestagenen. Ze vereisen geen dagelijkse inname maar er is geen evidentie dat hierdoor de therapietrouw op lange termijn verbeterd wordt. Uit een Cochrane review blijkt dat het transdermale systeem meer spanning in de borsten, nausea en braken zou veroorzaken dan de orale oestroprogestagenen, en dat de vaginale ring minder nausea, acne, prikkelbaarheid en depressie zou veroorzaken maar meer leukorroe en vaginale irritatie dan de orale oestroprogestagenen [tekst gecorrigeerd op 19/7/2011]. Gegevens uit observationele studies suggereren ook dat het risico van tromboembolie hoger is met het transdermale systeem dan met de orale oestroprogestagene associaties [zie *Folia januari 2007* en *maart 2008*].

Progestagenen

Anticonceptiemethodes op basis van een progestageen alleen worden ook voorgesteld: langs orale weg in lage dosis (minipil), in de vorm van een intra-uterien device, in intramusculaire of subcutane injectie (prikpil), of als implantaat.

- De minipil (Cerazette®, Microlut®) is vooral aangewezen tijdens de periode van borstvoeding en wanneer de oestroprogestagene associaties gecontra-indiceerd zijn. Door de lage doses die gebruikt wor-

den, wordt de ovulatie niet systematisch gehinibeerd en is de kans op zwangerschap iets hoger dan met de andere hormonale anticonceptiva. De minipil moet dagelijks ingenomen worden, zonder onderbreking en op een vast tijdstip. De snelheid van intreden van het anticonceptief effect en de reversibiliteit zijn vergelijkbaar met deze van de oestroprogestagenen. De ongewenste effecten van de minipil betreffen vooral intermenstruele bloedingen. De minipil verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie niet.

- Het *intra-uterien systeem op basis van levonorgestrel* (Mirena®) leidt tot (reversibele) atrofie van het endometrium en een vermindering van de menstruaties. Het is aangewezen als anticonceptivum, in het bijzonder bij menorrhagieën of dysmenorroe; het kan gedurende 5 jaar ter plaatse blijven. Het intra-uterien systeem op basis van levonorgestrel is minstens even doeltreffend als de oestroprogestagene associaties. De ongewenste effecten zijn vooral onregelmatige cycli en spotting, lokale complicaties (expulsie, perforatie, infectie) en optreden van folliculaire cysten. Eén jaar na het plaatsen van het intra-uterien systeem vertonen 20% van de vrouwen amenorroe. De systemische ongewenste effecten van het intra-uteriene systeem op basis van levonorgestrel zijn miniem, en er is geen verhoging van het risico van veneuze trombo-embolie.

Hoewel het intra-uteriene systeem op basis van levonorgestrel niet geassocieerd lijkt met een verhoogd risico van borstkanker, is de veiligheid op lange termijn bij vrouwen die borstkanker hebben gehad, niet bekend. Wanneer na borstkanker reversibele anticonceptie gewenst is, kiest men liever

voor een koperspiraalte, in afwachting van bijkomende gegevens.

- *Intramusculaire of subcutane injectie van medroxyprogesteron (prikpil)* (Depo-Provera®) verzekert een anticonceptief effect gedurende een lange periode (3 maanden). De exacte werkingsduur is echter moeilijk te voorzien en de ongewenste effecten zijn frequent en langdurig (gewichtstoename, amenorroe, spotting); door een daling van het oestrogeengehalte door medroxyprogesteron vermindert de botmineraaldichtheid. Injectie van medroxyprogesteron is gecontra-indiceerd bij een actieve trombo-embolische aandoening of een ernstige leveraandoening. Er is geen evidentie dat subcutane toediening van medroxyprogesteron veiliger of doeltreffender is dan intramusculaire toediening. Daarenboven leidt subcutane toediening tot meer lokale ongewenste effecten op de injectieplaats, en is de kostprijs veel hoger.

- *Het implantaat op basis van etonogestrel* (Implanon®), subdermaal ingebracht, stelt per dag gedurende een periode van drie jaar een zeer geringe hoeveelheid etonogestrel vrij en verzekert een langdurige anticonceptie. De anticonceptieve doeltreffendheid is vergelijkbaar met deze van de oestroprogestagene associaties, voor zover het implantaat correct geplaatst werd [zie Folia van mei 2003]. De ongewenste effecten zijn vooral onregelmatige cycli, spotting, amenorroe (20% van de gebruikers); gewichtstoename komt frequent voor. Het implantaat is soms moeilijk te verwijderen, vooral wanneer het niet goed geplaatst werd. Het implantaat op basis van etonogestrel is gecontra-indiceerd bij actieve trombo-embolische aandoening of bij ernstige leveraandoening.

Niet-hormonale anticonceptiemethoden

Niet-hormonale anticonceptiemethoden zoals het koperspiraaltje, mannelijke of vrouwelijke condomen, het diafragma, het cervixkapje en spermiciden zijn eveneens beschikbaar. Met uitzondering van het koperspiraaltje zijn ze minder doeltreffend dan de hormonale anticonceptiva. De intra-uteriene devices (koperspiraaltjes, maar ook deze op basis van levonorgestrel) zijn o.a. gecontra-indiceerd bij genitale infectie of ontsteking, bij bestaan van aandoeningen die gepaard gaan met toegenomen gevoeligheid aan infecties en bij baarmoederafwijkingen. Gebruik van een barrièremethode (condoom, diafragma, cervixkapje) samen met een spermicide dat compatibel is met latex, laat toe de doeltreffendheid te verhogen. Het mannelijke en vrouwelijke con-

doom zijn de enige anticonceptiemiddelen die ook beschermen tegen seksueel overdraagbare infecties. Tubaire sterilisatie bij de vrouw en vasectomie bij de man moeten voorbehouden worden aan personen die definitieve sterilisatie wensen.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Flash

- In verband met de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom was de conclusie in de Folia van november 2009 dat eenvoudige middelen zoals supplementen met oplosbare vezels, spasmolytica en pepermuntolie de eerste keuze zijn. Wat betreft de plaats van **antidepressiva** leveren de resultaten van een recente meta-analyse enkele argumenten voor een bescheiden analgetisch effect van de tricyclische antidepressiva (NNT = 4) en de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's; NNT = 3,5) **bij de aanpak van de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom** [*Gut* 2009;58:367-78, met commentaar in *Minerva* 2010;9:22-3]. Deze resultaten moeten echter met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens de beperkingen van deze meta-analyse (o.a. zwakke studiemethodologie en gebrek aan studies uitgevoerd in

de eerste lijn). In de praktijk zouden volgens de aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de tricyclische antidepressiva slechts mogen overwogen worden als tweede keuze, bij falen van de symptomatische eerstekeuzebehandeling, en rekening houdend met het risico van ongewenste effecten, waaronder in het bijzonder obstipatie. Wanneer een dergelijke behandeling wordt gestart, wordt aangeraden te starten met lage doses (5 à 10 mg amitriptyline of een equivalent ervan in één gift 's avonds), en de behandeling opnieuw te evalueren na 4 weken, en vervolgens om de 6 à 12 maanden. Met de SSRI's is de doeltreffendheid minder bewezen, en volgens NICE zouden deze geneesmiddelen alleen mogen overwogen worden bij falen van tricyclische antidepressiva. [*Clinical guideline 61*, via www.nice.org.uk]

RECENTE GEGEVENS IN VERBAND MET STATINES

Statines en risico van diabetes

De gegevens over het effect van statines op het risico van diabetes zijn tegenstrijdig. Een recente meta-analyse (13 placebo-gecontroleerde studies met atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine of simvastatine; totaal aantal patiënten 91.140, gemiddelde behandelingsduur van 4 jaar) levert meer informatie [*The Lancet* 2010;375:735-42, met editoriaal 700-1]. De resultaten tonen een toename met 9% van het risico van diabetes in de statinegroep (odds-verhouding 1,09; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,17). Volgens de onderzoekers was de associatie tussen statinegebruik en diabetes sterker in studies met oudere patiënten. De onderzoekers berekenden dat op 255 patiënten die gedurende 4 jaar met een statine werden behandeld, er één patiënt meer diabetes ontwikkelde dan wanneer niet werd behandeld met een statine (*Number Needed to Harm* of NNH = 255). Het gaat hier dus om een slechts geringe verhoging van het risico. Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (bv. door antecedenten van cardiovasculaire events) wijzigt dit niets aan de indicatiestelling van statines; bij patiënten met een eerder laag cardiovasculair risico kan dit diabetogene risico, hoe gering ook, misschien wel een invloed hebben op de beslissing om een behandeling met een statine in te stellen.

Uitbreiding indicaties rosuvastatine

Recent werd een uitbreiding van de indicaties in de bijsluiters van rosuvastatine (Crestor®) goedgekeurd. Naast de behandeling van hypercholesterolemie wordt nu ook preventie van majeure cardiovasculaire events bij patiënten met hoog risico van een eerste cardiovasculair event als indicatie vermeld ("hoog risico" wordt gedefinieerd als cardiovasculair risico op 10 jaar \geq 5% berekend met de SCORE-risicotabellen, of \geq 20% berekend met de Framingham-risicotabellen). De nieuwe indicatie is dus in principe onafhankelijk van de serumcholesterolwaarden. De dosis rosuvastatine voor cardiovasculaire preventie bedraagt 20 mg per dag. Deze indicatie-uitbreiding komt er op basis van de JUPITER-studie [zie *Folia* januari 2009]. De specialiteiten op basis van atorvastatine, pravastatine en simvastatine hebben reeds de indicatie cardiovasculaire preventie.

Het is nuttig eraan te herinneren dat de winst die men van een behandeling met statines kan verwachten groter is naarmate het basisrisico groter is. Zeker bij patiënten met eerder laag cardiovasculair risico moeten bij de beslissing om een behandeling met een statine te starten, ook factoren zoals veiligheid op lange termijn (o.a. de onzekerheden over de eventuele risico's van aanhouden van zeer lage cholesterolspiegels) en kostprijs in rekening worden gebracht. [In verband met statines, zie ook *Folia* september 2009]

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

De Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP) kunnen geraadpleegd worden via www.fagg.be, klik rechts op "Bijsluiters en Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's)"

- Prasugrel (Efient®▼; hoofdstuk 1.9.1.2.)

Plaatsbepaling

Prasugrel is een nieuw anti-aggregans dat, zoals clopidogrel, behoort tot de groep van de thiënoopyridines. Volgens de beschikbare gegevens lijkt de risico-batenverhouding van prasugrel niet gunstiger dan deze van clopidogrel: het voordeel van een grotere doeltreffendheid van prasugrel ten opzichte van clopidogrel voor wat betreft het risico van niet-fataal myocardinfarct en stent-trombose staat tegenover een hoger risico van majeure bloeding.

Indicatie

Prasugrel is geregistreerd voor de preventie van cardiovasculaire events bij patiënten met acuut coronair syndroom (onstabiele angor, myocardinfarct met of zonder ST-segmentstijging) die een percutane coronaire interventie ondergaan, in associatie met acetylsalicylzuur. Prasugrel wordt in deze indicatie terugbetaald door het RIZIV (categorie b volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met « a priori » controle) in volgende situaties:

- bij patiënten die een onmiddellijke percutane coronaire interventie moeten ondergaan ten gevolge van myocardinfarct met ST-segmentstijging (STEMI);
- bij patiënten met stenttrombose ondanks behandeling met clopidogrel ;
- bij diabetici.

Contra-indicaties

- Prasugrel is gecontra-indiceerd bij patiënten met antecedenten van cerebrovasculair accident of *transient ischaemic attack*

Ongewenste effecten

- Bloedingen, frequenter dan met clopidogrel.

Interacties

- Verhoogd bloedingsrisico bij associatie met andere antitrombotische middelen of middelen die het bloedingsrisico verhogen.

Bijzondere voorzorgen

- Vermindering van de dosis is vereist bij patiënten ouder dan 75 jaar en bij patiënten die minder dan 60 kg wegen, wegens verhoogd bloedingsrisico.
- De behandeling dient 7 dagen vóór een chirurgische ingreep gestopt te worden.

Posologie

Prasugrel wordt oraal toegediend aan een ladingsdosis van 60 mg, gevolgd door een onderhoudsdosis van 10 mg per dag (5 mg per dag bij patiënten ouder dan 75 jaar of die minder dan 60 kg wegen).

Studies

In een grote gerandomiseerde studie [Triton-Timi 38; *N Engl J Med* 2007; 357:2001-

15] werd prasugrel (ladingsdosis van 60 mg gevolgd door 10 mg p.d.) + acetylsalicylzuur (75-162 mg p.d.) vergeleken met clopidogrel (ladingsdosis van 300 mg, gevolgd door 75 mg p.d.) + acetylsalicylzuur (75-162 mg p.d.) bij 13.608 patiënten met acuut coronaïr syndroom die een percutane coronaire interventie ondergingen. De associatie prasugrel + acetylsalicylzuur was significant doeltreffender voor wat betreft het risico van niet-fataal myocardinfarct (7,4 % versus 9,7 %) en stenttrombose (1,1 % versus 2,4 %); het voordeel leek groter bij diabetici en bij patiënten met STEMI. Er was geen significant verschil tussen de twee associaties voor wat betreft globale mortaliteit en risico van niet-fataal cerebrovasculair accident. Het risico van majeure bloedingen was echter hoger in de groep behandeld met prasugrel (2,4% versus 1,8%).

- **Certolizumab (Cimzia®▼**; hoofdstuk 5.3.1.3.) is een nieuwe TNF-remmer geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, in associatie met methotrexaat of in monotherapie, bij onvoldoende antwoord op de basisbehandeling (DMARD). Certolizumab wordt om de twee weken in sub-

cutane injectie toegediend. De ongewenste effecten, contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen zijn vergelijkbaar met deze van de andere TNF-remmers. Bij gebrek aan vergelijkende studies is het onduidelijk of de risico-batenverhouding verschilt van deze van de andere immunosuppressiva.

- **Dexketoprofen (Enantyum®▼ en Ketesse®▼**; hoofdstuk 5.2.2.) is het actieve enantiomeer van ketoprofen, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel en propionzuurderivaat. Dexketoprofen is geregistreerd voor de behandeling van lichte tot matige pijn, zoals musculoskeletale pijn, dysmenorroe of tandpijn. Er zijn slechts weinig gegevens beschikbaar in verband met de doeltreffendheid en veiligheid van dexketoprofen, en er zijn geen argumenten die aantonen dat dit isomeer doeltreffender of veiliger zou zijn dan het racemische mengsel van ketoprofen of dan andere NSAID's.

- Er dient opgemerkt dat de **inspuitbare vorm van verapamil (Isoptine® amp. i.v.)** uit de handel werd genomen om commerciële redenen. Verapamil i.v. heeft nog steeds een plaats in de behandeling van supraventriculaire aritmieën in hospitaalmilieu.

Erratum

In de Nederlandstalige Folia van mei 2010 staat in de tekst "Recente informatie" als indicatie voor propiverine (Mictonorm®) foutief vermeld: "stress-

incontinentie door blaasinstabiliteit." De **correcte** indicatie is: "urge-incontinentie door blaasinstabiliteit".

STATINES EN SPIERTOXICITEIT

Spiertoxiciteit is een bekend ongewenst effect van de statines. Naar aanleiding van de resultaten van de SEARCH-studie (simvastatine 80 mg p.d. versus simvastatine 20 mg p.d. bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct) wijst de Amerikaanse *Food and Drug Administration* op het hogere risico van spiertoxiciteit met de hoge dosis simvastatine: de incidentie van myopathie bedroeg met de dosis van 20 mg 0,02% (n=6.031), met de dosis van 80 mg 0,9% (n=6.033); 11 patiënten ontwikkelden rhabdomyolyse in de 80 mg-groep, geen patiënten in de 20 mg-groep [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm]. In de Verenigde Staten worden statines veel vaker dan bij ons gestart aan hoge doses, met de risico's van dien [in verband met

het gebruik van statines aan hoge doses, zie Folia september 2009]. Inderdaad is het risico van spiertoxiciteit door statines dosisafhankelijk, en in *real-life* omstandigheden dient ook rekening te worden gehouden met andere risicofactoren voor spiertoxiciteit zoals gelijktijdig gebruik van ezetimibe, fibraten, nicotinezuur (recent gecommmercialiseerd in associatie met laropirant: Tredaptive®, zie Folia juni 2010) en middelen die het metabolisme van het statine inhiberen (voor atorvastatine en simvastatine gaat het om CYP3A4-inhibitoren, met inbegrip van pompelmoessap; voor fluvastatine gaat het om CYP2C9-inhibitoren; let vooral op voor de potente CYP-inhibitoren) [voor de interacties, zie Tabel Ie en Tabel If in het Gecommmentarieerd Geneesmiddelenrepertorium].

ZWANGERSCHAP EN ACE-INHIBITOREN, SARTANEN EN RENINE-INHIBITOREN

- Het is bekend dat ACE-inhibitoren en sartanen gecontra-indiceerd zijn gedurende de ganse duur van de zwangerschap (risico bij de fœtus van nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, en longhypoplasië en andere morfologische afwijkingen) [zie Folia augustus 2006]. Deze afwijkingen zijn grotendeels een gevolg van het werkingsmechanisme, en kunnen dan ook beschouwd worden als een klasse-effect. Uit literatuurgegevens en casuïstische meldingen blijkt dat, ondanks het feit dat de informatie beschikbaar is, nog steeds gevallen van oligohydramnion, congenitale misvormingen of overlijden

in utero ten gevolge van blootstelling aan een ACE-inhibitor of een sartaan gedurende de zwangerschap, worden gerapporteerd. Bij vrouwen die behandeld worden met een ACE-inhibitor of een sartaan en die wensen zwanger te worden, dient de antihypertensieve behandeling gewijzigd te worden: voor mogelijke alternatieven tijdens de zwangerschap, zie Folia januari 2005. Wanneer een vrouw zwanger wordt terwijl ze op een ACE-inhibitor of sartaan staat, dient deze behandeling onmiddellijk gestopt te worden. Deze waarschuwing geldt ook voor aliskiren, gezien het ook ingrijpt op het renine-angiotensinesysteem.

