

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Maart 2011
Volume 38
Nummer 3

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

NSAID's bij patiënten met risico van
gastro-intestinale complicaties

> **blz. 19**

Goed om te weten

- Link naar de "Samenvatting van de Kenmerken van het Product" (SKP) via onze website
> **blz. 21**
 - Statines in primaire preventie: een Cochrane-review
> **blz. 22**
-

Belangrijkste veranderingen in de
editie 2011 van het Gecommentarieerd
Geneesmiddelenrepertorium

> **blz. 23**

Recente informatie februari 2011

> **blz. 25**

Flashes

- Acetylsalicylzuur en preventie van kanker
> **blz. 25**
 - Omega-3-vetzuren: recente studies
> **blz. 26**
 - De Accelerate-studie
> **blz. 26**
-

Geneesmiddelenbewaking

- Intra-uterien device op basis van levonorgestrel en baarmoederperforatie
> **blz. 27**
- De "Direct Healthcare Professional Communications" (DHPC) op de website van het FAGG
> **blz. 27**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

- Een behandeling met NSAID's vereist steeds een grondige afweging van risico's en baten. Zeker voor patiënten met risico van gastro-intestinale complicaties moet men de nodige voorzorgen nemen. Met de komst van COX-2-selectieve NSAID's leek voor sommigen dit probleem zo goed als opgelost, maar zo eenvoudig is het niet. In deze Folia worden de factoren besproken die men in overweging moet nemen bij de keuze van een NSAID bij dergelijke risicopatiënten.
- De "Samenvatting van de Kenmerken van het Product" (SKP, syn. de wetenschappelijke bijsluiters) is één van de nuttige bronnen van informatie voor voorschrijvers en apothekers. De SKP is, samen met de bijsluiters voor het publiek, sinds meer dan een jaar te raadplegen via de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) (www.fagg.be). Nu is de SKP ook op onze website (www.bcfi.be) vlot toegankelijk: een klik op de "blauwe gelule" ter hoogte van de verpakking van de specialiteiten, toont de SKP die rechtstreeks geplukt wordt van bij het FAGG. Een aantal gebruikers reageerde al enthousiast op deze nieuwe mogelijkheid van de website.
- Ter gelegenheid van het herwerken van het gedrukte Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium (editie 2011) werd naast het updaten van de gegevens en commentaren ook een ander structureel aangepast en grondig herzien. In deze Folia worden de voornaamste wijzigingen voorgesteld. Zowel voor de website als voor onze gedrukte uitgaven zijn suggesties voor verbeteringen of gewenste aanvullingen altijd welkom via onze contactadressen.
- De redactie meldt het overlijden, in de loop van de maand januari, van Professor dr. André De Schaepryver, één van de oprichters van het BCFI.

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 Gecommuniceerd 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)

REDACTIERAAD

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor
Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), E. Delmée, P. De Paep (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. Vantieghem.

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.

NSAID'S BIJ PATIENTEN MET RISICO VAN GASTRO-INTESTINALE COMPLICATIES

Indien een NSAID werkelijk noodzakelijk is bij een patiënt met risico van gastro-intestinale complicaties (o.a. gevorderde leeftijd, ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van andere geneesmiddelen die gastro-intestinale complicaties kunnen veroorzaken), worden verschillende opties voorgesteld: hetzij een COX-2-selectief NSAID (in associatie met een PPI bij zeer hoog ulcusrisico), hetzij een klassiek NSAID in associatie met een PPI, met misoprostol of met een H₂-antagonist (deze laatste in voldoende hoge dosis). De beschikbare evidentie laat niet toe een bepaalde optie naar voren te schuiven als eerste keuze, en men mag niet vergeten dat het risico door deze maatregelen niet volledig verdwijnt. Bij de keuze moet men ook rekening houden met de cardiovasculaire ongewenste effecten van de NSAID's; een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies versterkt het gegeven dat voor geen enkel NSAID cardiovasculaire ongewenste effecten zijn uit te sluiten. In ieder geval dient men de dosis van het NSAID zo laag mogelijk te houden, en de behandelingsduur te beperken.

NSAID's hebben een plaats bij het bestrijden van de symptomen van inflammatie en kunnen soms ook gebruikt worden bij pijn. De ongewenste effecten van NSAID's zijn frequent en potentieel ernstig [voor meer details, zie Folia september 2004 en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepositorium]. In dit artikel worden de opties besproken om het risico van gastro-intestinale complicaties te beperken wanneer behandeling met een NSAID noodzakelijk is bij patiënten met risicofactoren voor dergelijke complicaties.

Risico van gastro-intestinale complicaties

- In hoeverre de NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac komen naar voren als NSAID's met een hoger risico van gastro-intestinale ongewenste effecten (met inbegrip van ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie), en ibuprofen en COX-2-selectieve NSAID's als NSAID's met een

lager risico. Voor ibuprofen kan de bevinding van een laag risico te maken hebben met het gebruik van vrij lage doses in de studies. Voor de COX-2-selectieve NSAID's lijkt men het er over eens dat het eventuele voordeel voor wat betreft het risico van ulcuscomplicaties gering is; bij patiënten die ook lage doses acetylsalicylzuur nemen in het kader van cardiovasculaire preventie, verdwijnt waarschijnlijk dit voordeel.

- Gebruik van NSAID's en aanwezigheid van *Helicobacter pylori* zijn onafhankelijke risicofactoren voor gastro-intestinale ulcera en complicaties. Bij *H. pylori*-positieve personen bij wie een behandeling met een NSAID zal worden gestart, vermindert voorafgaande *H. pylori*-eradicatie het globale risico van ulcera, althans bij patiënten zonder antecedenten van ulcus pepticum; eradicatie is daarbij waarschijnlijk even doeltreffend als louter profylactische toediening van een PPI [zie Folia april 2009]. Bij patiënten die reeds NSAID's nemen, vermindert *H.*

pylori-eradicatie het risico van NSAID-gerelateerde complicaties niet.

Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties

Risicofactoren voor gastro-intestinale complicaties bij gebruik van NSAID's zijn: gevorderde leeftijd (≥ 75 jaar), ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van meer dan één NSAID (met inbegrip van acetylsalicylzuur in lage dosis), gelijktijdige behandeling met anti-aggregantia, anticoagulantia, corticosteroiden of SSRI's (met inbegrip van duloxetine) [zie Folia april 2005], en waarschijnlijk ook alcoholgebruik en roken. Er zijn suggesties dat bisfosfonaten (in het bijzonder alendronaat) eveneens het risico van gastro-duodenale ongewenste effecten door NSAID's verhogen. Voor volgende geneesmiddelen zijn er aanwijzingen dat ze het risico van gastro-intestinale bloedingen verhogen, en ze moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten op NSAID's: erlotinib, bevacizumab, venlafaxine, deferaxirox, tocilizumab.

Preventie van gastro-intestinale complicaties bij NSAID-gebruik

In meerdere bronnen worden volgende opties naar voren geschoven:

- een COX-2-selectief NSAID (bij zeer hoog ulcusrisico, bv. patiënten met antecedenten van gastro-intestinale bloeding, in associatie met een protonpompinhibitor (PPI)),
- een klassiek NSAID in associatie met een PPI, misoprostol of een H₂-antagonist (dubbele dosis).

Wat is de evidentie?

- Misoprostol, H₂-antagonisten in dubbele dosis (bv. ranitidine 600 mg p.d. in 2 giften) en PPI's verminderen het risico van endoscopische maag- en duodenumulcera.

H₂-antagonisten in standaarddosis verminderen het risico van endoscopische duodenumulcera, maar niet van endoscopische maagulcera.

- Voor misoprostol (0,8 mg per dag) en PPI's is er beperkte evidentie van een beschermend effect ten opzichte van ulcuscomplicaties.
- In meerdere gerandomiseerde studies bleek gebruik van een COX-2-selectief NSAID even veilig als een associatie van een klassiek NSAID + PPI voor wat betreft het (her) optreden van ulcuscomplicaties. Er zijn geen studies waarin een associatie van een COX-2-selectief NSAID + PPI werd vergeleken met een associatie van een klassiek NSAID + PPI.
- Het is op dit ogenblik niet mogelijk om één van de bovenvermelde opties naar voren te schuiven als eerste keuze. Ongewenste effecten, vooral diarree, beperken het gebruik van misoprostol. De keuze zal o.a. ook worden bepaald door het cardiovasculaire risico van het NSAID. Inderdaad kan een (dosis-afhankelijk) risico van cardiovasculaire events (o.a. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) voor geen enkel NSAID worden uitgesloten. Dit gegeven werd recent nogmaals versterkt in een meta-analyse van gerandomiseerde studies. Naproxen kwam naar voren als het NSAID met het geringste cardiovasculaire risico. Op basis van de beschikbare gegevens en rekening houdende met de beperkingen van de gegevens, raadt de auteur van het editoriaal bij de meta-analyse aan om COX-2-selectieve NSAID's (zeker in hoge doses) en diclofenac te mijden bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Er zijn vermoedens dat ibuprofen het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur tegengaat, maar ook hier is een gelijkaardig effect voor andere NSAID's niet uit te sluiten.

- Men mag niet vergeten dat deze maatregelen het risico van ulcera met complicaties wel verminderen, maar niet volledig wegnemen.
- Enkele referenties**
- Anoniem. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Prescrire. Le Guide 2010.
 - Anoniem. Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB+PPI? *Minerva* 2007;6:132-3
 - American College of Rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American college of Rheumatology White Paper. *Arthritis & Rheumatism* 2008;59:1058-73
 - Chan FKL, Lanas A, Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet* 2010;376:173-9, met editoriaal: Rahme E en Bernatsky S. NSAID's and risk of lower gastrointestinal bleeding 2010;376:146-8
 - Gotzsche PC. NSAIDs. *BMJ Clin Evid* 2007;12:1108 (Search date: december 2006)
 - Martindale, The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press, 36ste editie, 2009
 - Masso Gonzales EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:1592-1601
 - Rostom A, Dube C, Wells GA et al. Prevention of NSAID-induced gastro-duodenal ulcers. *Cochrane Database of systematic reviews* 2002, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD002296 (geüpdatet tot mei 2009)
 - Scheiman JM en Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAID's in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clinical Therapeutics* 2010;32:667-77
 - Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Brit Med J* 2011;342:c7086, met editoriaal: Ray WA. Cardiovascular safety of NSAID's. *Brit Med J* 2011;342:c6618

Goed om te weten

LINK NAAR DE "SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT" (SKP) VIA ONZE WEBSITE

De wetenschappelijke bijsluiters (de "Samenvatting van de kenmerken van het product", SKP) kunnen op onze website (www.bcfi.be) worden geraadpleegd, door aanklikken van het symbool "blauwe gelule" ter hoogte van de verpakking bij de speciali-

teiten. Deze service kwam tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De SKP's zijn beschikbaar voor zover ze ook op de website van het FAGG beschikbaar zijn.

STATINES IN PRIMAIRE PREVENTIE: EEN COCHRANE-REVIEW

[Reeds verschenen op onze website op 28/1/11 in de rubriek “Goed om te weten”]

Volgens een pas verschenen Cochrane review over statines in primaire preventie is de absolute winst op morbiditeit en mortaliteit te klein, en zijn de onzekerheden te groot om systematisch gebruik aan te bevelen. Dit stemt volledig overeen met het artikel over statines in primaire preventie dat verscheen in de Folia van februari 2011.

Recent verscheen een review van de *Cochrane Collaboration* over het gebruik van statines in primaire preventie, d.w.z. bij patiënten zonder antecedenten van cardiovasculaire events.

In de Cochrane-review werden 14 gerandomiseerde studies gepooled, met enkel studies waarbij maximum 10% van de patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events werden opgenomen. De abstract van de review is te consulteren via <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD004816/frame.html> (editoriaal via www.thecochranelibrary.com/details/editorial/983199/considerable-uncertainty-remains-in-the-evidence-for-primary-prevention-of-cardi.html).

De resultaten tonen een geringe, zij het statistisch significante daling van de morbiditeit en totale mortaliteit door het statine. De winst in absolute cijfers is echter klein: de onderzoekers berekenden dat 1.000 patiënten gedurende één jaar moesten behandeld worden met een statine om één overlijden te voorkomen. De studies wezen niet op belangrijke risico's, maar in meerdere studies ontbraken de gegevens over ongewenste effecten. De onderzoekers wijzen ook op andere tekortkomingen en onzekerheden, o.a. het selectief rapporteren

van resultaten, het vroegtijdig onderbreken van twee studies, de onmogelijkheid om de resultaten te extrapoleren naar andere relevante patiëntengroepen (zoals vrouwen, ouderen, andere etnische groepen dan blanken), het gebrek aan gegevens over de kosten-batenverhouding. Daarenboven waren 13 van de 14 studies gefinancierd, volledig of gedeeltelijk, door een farmaceutisch bedrijf.

De onderzoekers besluiten dat er onvoldoende evidentie is om statines systematisch aan te bevelen in primaire preventie, zeker bij patiënten met laag cardiovasculair risico. Dit stemt volledig overeen met de conclusie van het artikel over statines in primaire preventie in de Folia van februari 2011.

In reacties die verschenen op de Cochrane-review, uiten sommigen de kritiek dat de conclusie om statines niet systematisch aan te bevelen in primaire preventie enkel gebaseerd is op economische argumenten. De twijfelachtige kosten-batenverhouding is inderdaad één van de argumenten, maar zeker niet het enige. Ook onzekerheden over de ongewenste effecten, zeker bij gebruik van statines gedurende vele jaren in een vrij gezonde populatie spelen een belangrijke rol in de conclusie.

BELANGRIJKSTE VERANDERINGEN IN DE EDITIE 2011 VAN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM

De nieuwe editie van het Gecommantariëerd Geneesmiddelenrepertorium (2011) wordt momenteel gedrukt en zal verspreid worden in de maand mei. De gedrukte versie bevat de specialiteiten beschikbaar in België op 1 januari 2011. De elektronische versie van het Repertorium op onze website (www.bcfi.be) zal vanaf april overeenkomen met het gedrukte Repertorium 2011, maar de website wordt maandelijks geüpdatet wat betreft de beschikbare specialiteiten.

- Zoals elk jaar werden alle inleidende teksten van de verschillende hoofdstukken bijgewerkt, mede dankzij de hulp van talrijke experts. Deze inleidende teksten hebben tot doel de geneesmiddelen te situeren, met de voor- en nadelen. Ze geven de *state of the art* weer op farmacotherapeutisch vlak, zonder in te gaan op alle mogelijke details.
- Dit jaar is de indeling van de hoofdstukken ook grondig gewijzigd. De editie 2011 van het Repertorium telt nu 20 hoofdstukken (zie verder). De bedoeling is de indeling nauwer te laten aansluiten bij de praktijk en dus waar mogelijk de geneesmiddelen die gebruikt worden binnen dezelfde problematiek te groeperen. Zo zijn er nu hoofdstukken “Gynaeco-obstetrie”, “Osteo-articulaire aandoeningen”, “Neuskeel-oren” en “Dermatologie”. Osteoporose, verslaving en andere onderwerpen uit het hoofdstuk “Diverse geneesmiddelen” werden in de thematische subhoofdstukken opgenomen.
- Bij de actieve bestanddelen ter hoogte van de specialiteiten wordt opnieuw vermeld of het gaat om een zout of een ester

of een ander derivaat. Er is nu wel bijkomende informatie: wanneer de sterkte van het geneesmiddel berekend is op de volledige molecule (zout, ester of ander derivaat), volgt dit bijgevoegd deel na een komma, bv. “morfine, sulfaat”. Wanneer de sterkte van het geneesmiddel berekend is op het actieve deel van de molecule alleen, wordt in het Repertorium het bijgevoegde deel tussen haakjes getoond, bv. “naloxon (hydrochloride)”.

- Ook de Inleiding waarin farmacotherapeutische en administratieve informatie aan bod komen werd grondig gewijzigd. Meer in het bijzonder werden de interacties ter hoogte van het CYP-isozymstelsel volledig herbekeken. Dat dit een monnikenwerk is, wordt goed geïllustreerd door volgende tekst uit de Inleiding:

“De keuze om een bepaalde inductor of inhibitor in de tabel te vermelden, is niet gemakkelijk. Inderdaad ontbreekt dikwijls de evidentie voor de klinische relevantie van de interactie. Opvallend is daarbij de discrepantie tussen de verschillende gezaghebbende bronnen die wij raadplegen: Stockley's Drug Interactions, The Top 100 Drug Interactions, Commentaren Medicatiebewaking en de website van Flockhart. We hebben als regel genomen in de tabel alleen inhibitoren en inductoren op te nemen die minstens in twee van deze bronnen worden geciteerd. We hebben wel een uitzondering gemaakt voor nieuwere geneesmiddelen waarvoor de informatie nog onvolledig is, en die dikwijls nog niet in de stan-

daardwerken is opgenomen.” Ook een alfabetische tabel die de verschillende substraten, inhibitoren en inductoren weergeeft, werd toegevoegd.

- Opmerkingen of suggesties in verband met het Repertorium kunnen steeds gestuurd worden naar het redactioneel correspondentieadres: B.C.F.I., p.a. Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping, De Pintelaan 185, 9000 Gent. E-mail: redactie@bcfi.be (opmerkingen in verband met de inhoud) of specialiteiten@bcfi.be (opmerkingen in verband met de specialiteiten)

Indeling van de hoofdstukken in het Repertorium editie 2011

1. Cardiovasculair stelsel
2. Bloed en stolling
3. Gastro-intestinaal stelsel
4. Ademhalingsstelsel
5. Hormonaal stelsel
6. Gynaeco-obstetrie
7. Urogenitaal stelsel
8. Pijn en koorts
9. Osteo-articulaire aandoeningen
10. Zenuwstelsel
11. Infecties
12. Immuniteit
13. Antitumorale middelen
14. Mineralen, vitamines en tonica
15. Dermatologie
16. Oftalmologie
17. Neus-Keel-Oren
18. Anesthesie
19. Diagnostica
20. Diverse geneesmiddelen

Hoe een exemplaar van het Repertorium editie 2011 verkrijgen?

- Personen die de publicaties van het B.C.F.I. op regelmatige basis ontvangen, zullen in de loop van de maand mei automatisch een exemplaar van het Repertorium ontvangen.
- Personen die onze publicaties niet ontvangen en die werkzaam zijn in de gezondheidssector, kunnen een exemplaar van het Repertorium aanvragen via het administratief correspondentieadres¹.
- De universiteiten, de hogescholen, een aantal scholen van het secundair onderwijs en de ziekenhuizen die de laatste jaren interesse getoond hebben voor het Repertorium, werden enkele weken geleden aangeschreven om het gewenste aantal exemplaren te preciseren.
- De rust- en verzorgingstehuizen, en andere instellingen actief in de gezondheidssector die Repertoria wensen, kunnen deze zoals elk jaar aanvragen via het correspondentieadres¹. Maximaal 4 exemplaren zullen met de post verzonden worden; een bestelling van meer dan 4 exemplaren moet, na afspraak, afgehaald worden op het administratief correspondentie-adres¹.

¹ Administratief correspondentieadres: 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-mail: administratie@bcfi.be

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

- **Histreline (Vantasse®▼;** hoofdstuk 7.3.9.2.) is een nieuw synthetisch gonadoreline-analoog, voorgesteld als subcutaan implantaat voor de palliatieve behandeling bij gevorderd prostaatcarcinoom. Zoals de andere gonadoreline-analogen leidt histreline, na initiële stimulatie, tot inhibitie van de hypofysaire gonadotrope functie met inhibitie van de gonadale functie. De voornaamste ongewenste effecten zijn warmte-opwellingen en reacties t.h.v. de injectieplaats.

- **Een geconjugerd vaccin tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y (Menveo®▼;** hoofdstuk 9.1.2.2.2.) is beschikbaar voor vaccinatie bij adolescenten (vanaf 11 jaar) en volwassenen met risico van blootstelling aan *Neisseria meningitidis* van de serogroepen A, C, W en Y. De vaccinatie bestaat uit één enkele intramusculaire injectie. Voor vaccinatie tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y bestaat er in België al een vaccin, met name een polysaccharidevaccin (Mencevax®) met als voornaamste beperkingen de geringe beschermingsduur (maximum 3 tot

5 jaar) en het beperkt immunogeen vermogen bij immuungedeprimeerde patiënten en jonge kinderen. Uit immunologische gegevens blijkt dat het geconjugerd vaccin (met difterie-eiwit CRM-197), vergeleken met het polysaccharidevaccin, een iets meer uitgesproken immunogeen effect tegen bepaalde meningokokkenserotypes, en een langere beschermingsduur zou hebben. De beschermingsduur op lange termijn is echter niet bekend, gezien er geen immunogeniciteitsstudies bestaan die langer dan één jaar duren. De ongewenste effecten zijn vooral reacties t.h.v. de injectieplaats, hoofdpijn en nausea. Voor bescherming op korte termijn (bv. bij een eenmalige reis naar een risicozone) werd geen klinische superioriteit aangetoond van het geconjugerd vaccin tegen meningokokken A, C, W en Y, vergeleken met het polysaccharidevaccin; bij risicopatiënten die een langdurigere immuniteit wensen, kan het geconjugerd vaccin eventueel een voordeel bieden. Er dient echter rekening te worden gehouden met de hogere kostprijs.

Flashes

- De conclusie van een artikel in de *Folia* van februari 2011 was dat **acetylsalicylzuur** het risico van colorectale kanker en de daaraan gebonden mortaliteit zou verminderen, maar dat vele vragen onbeantwoord bleven. Recente gegevens uit een analyse van 8 gerandomiseerde studies wijzen erop dat dagelijks inname van 75 à 100 mg acetylsalicylzuur gedurende minstens 5 jaar de **globale mortaliteit door kanker**, met inbegrip van andere

kankers dan colorectale kanker (bv. oesofagus, maag, pancreas, longen, prostaat), vermindert. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens bepaalde beperkingen van deze analyse; het ging bijvoorbeeld hoofdzakelijk om patiënten met hoog cardiovasculair risico en in deze studies was de mortaliteit door kanker geen primair eindpunt. Bovendien laten deze resultaten over de globale mortaliteit door kanker, niet toe te

bepalen welke patiënten het meest baat kunnen hebben van een preventieve behandeling met acetylsalicylzuur. Op dit ogenblik wordt toediening van acetylsalicylzuur met als enig doel de preventie van kanker, niet aanbevolen [*Lancet* 2011;377:31-41, met editoriaal 3-4].

- In het artikel over **omega-3-vetzuren** (bv. docosahexa-eenzuur of DHA, eicosapenta-eenzuur of EPA) in de Folia van februari 2010 was de conclusie dat er enige evidentie was van een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten die recent (d.w.z. binnen de laatste 3 maanden) een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met chronisch hartfalen, maar dat er veel onzekerheden bleven bestaan; bij andere populaties was er te weinig evidentie om omega-3-vetzuur-supplementen aan te moedigen. De laatste maanden verschenen **drie gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies** over omega-3-vetzuren:

- een eerste studie bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct binnen de 10 jaar vóór randomisering, met als primair eindpunt het optreden van majeure cardiovasculaire events [400 mg p.d. DHA/EPA of 2 g p.d. alfa-linolzuur of beiden via margarine, gedurende gemiddeld 40 maanden; *N Engl J Med* 2010;363:2015-26];
- een tweede studie bij patiënten met antecedenten van een acuut coronair of cerebrovasculair event binnen de 12 maanden vóór randomisatie, met eveneens als primair eindpunt het optreden van majeure cardiovasculaire events [600 mg DHA/EPA p.d. gedurende gemiddeld 4,7 jaar; *Brit Med J* 2010;341:c6273];
- een derde studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie, met als primair eindpunt een nieuwe episode van voorkamerfibrillatie [4 g

p.d. DHA/EPA gedurende 24 weken; *JAMA* 2010;304:2363-72].

In geen van die studies kon, ten opzichte van placebo, een voordeel van de omega-3-vetzuren op het primaire eindpunt worden aangetoond. De conclusie van de Folia van februari 2010 blijft dus ongewijzigd.

- In de **ACCELERATE-studie** werd bij patiënten met hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk tussen 150 en 180 mmHg) het effect op de bloeddruk vergeleken van een behandeling met amlodipine (5 tot 10 mg p.d.), met aliskiren (150 tot 300 mg p.d.) en met een vaste associatie amlodipine + aliskiren [*The Lancet* 2011;377:312-20, met editoriaal 278-9]. Zoals verwacht was de bloeddrukdaling meer uitgesproken met de associatie. Na 16 weken kregen de patiënten in de drie onderzoeksgroepen de vaste associatie; 8 weken later waren de verschillen in bloeddrukdaling tussen de groepen slechts minimaal en statistisch gezien niet meer significant. De conclusie van de onderzoekers van deze studie (gesponsord door de fabrikant van de specialiteiten op basis van aliskiren) is dat dadelijk starten met een combinatie zoals aliskiren + amlodipine te verkiezen is boven starten met één antihypertensivum en toevoegen van een tweede antihypertensivum in een later stadium. Deze conclusie lijkt ons voorbarig. De studie had immers geen harde eindpunten, en het is dus niet aangetoond dat het tijdelijke bloeddrukverschil, met name gedurende de eerste 8 weken van de behandeling, zich zou vertalen in verschillen in cardiovasculaire events. Ook geeft een snelle bloeddrukdaling meer kans op orthostatische hypotensie. Daarenboven is er voor aliskiren geen evidentie van een effect op de mortaliteit. Bij patiënten met hypertensie zonder comorbiditeit is er geen bewijs dat het voordelen biedt om dadelijk met een combinatie van antihypertensiva te starten [zie ook Folia april 2004].

INTRA-UTERIEN DEVICE OP BASIS VAN LEVONORGESTREL EN BAARMOEDERPERFORATIE

Een intra-uterien device (IUD) op basis van levonorgestrel (Mirena®) is beschikbaar als anti-conceptiemiddel.

In België ontving het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking sedert 2001, 29 meldingen van baarmoederperforatie met dit spiraaltje, met in 6 gevallen een gunstige evolutie (evolutie niet gekend in de andere gevallen).

De gezondheidsinstanties in Canada (Health Canada) hebben onlangs de aandacht gevestigd op het risico van baarmoederperforatie door dit spiraaltje [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/mirena_hpc-cps-eng.php]. Het betreft een zeldzame maar potentieel gevaarlijke complicatie die optreedt met een frequentie tussen 1/1.000 en 1/10.000 inserties, en die niet altijd gedetecteerd wordt op het ogenblik van of juist na het plaatsen van het IUD. Laattijdige detectie van perforatie kan o.a. leiden tot migratie buiten de baarmoederholte, peritonitis, intestinale perforatie en obstructie, abcesvorming, en uiteraard tot ongewenste zwangerschap.

De postpartumperiode (insertie gecontra-indiceerd gedurende 6 weken na de bevalling), de periode van borstvoeding en bepaalde baarmoederafwijkingen (o.a. uterus in retroflexie) zijn risicofactoren.

Volgende maatregelen worden door Health Canada aanbevolen om het risico van baarmoederperforatie te beperken:

1. vertrouwd zijn met de insertietechniek van het IUD op basis van levonorgestrel;
2. een echografisch of radiologisch onderzoek overwegen in geval van moeilijke insertie, pijn of twijfel over de correcte locatie van het systeem;
3. de patiënten jaarlijks onderzoeken;
4. de patiënten informeren over het risico en de mogelijk geassocieerde symptomen van baarmoederperforatie, o.a. hevige pijn in de onderbuik met eventueel bloedverlies;
5. de patiënten informeren over hoe ze de aanwezigheid van de draden kunnen controleren, eenmaal per maand na de maandstonden;
6. na een bevalling 6 weken wachten alvorens een IUD op basis van levonorgestrel te plaatsen.

DE "DIRECT HEALTHCARE PROFESSIONAL COMMUNICATIONS" (DHPC) OP DE WEBSITE VAN HET FAGG

Vanaf nu zijn de *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG): via www.fagg.be (rubriek Menselijk gebruik – Geneesmiddelenbewaking – Brieven aan zorgbeoefenaars). Een DHPC is een schrijven dat door een farmaceutisch bedrijf naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden om hen te informeren over mogelijke risico's opgetreden tijdens het gebruik van een geneesmiddel, alsook over de

maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De doelgroep (huisartsen, specialisten, apothekers, ziekenhuisapothekers...) wordt bepaald in functie van het onderwerp. Voor artsen sprak men vroeger van een "Dear Doctor Letter". Vooraleer de DHPC te verspreiden dient de firma haar voorstel ter goedkeuring voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten. Voor meer informatie: Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

