

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Februari 2012
Volume 39
Nummer 2

Gebruik van antihypertensiva
tijdens de zwangerschap
> **blz. 10**

Bèta-blokkers bij patiënten
met COPD of astma
> **blz. 13**

Recente informatie januari 2012
> **blz. 15**

Goed om te weten: de nieuwere
anticoagulantia: wat bij een ingreep?
> **blz. 16**

Geneesmiddelenbewaking

- Hypospadie bij zonen van vrouwen
die in utero waren blootgesteld aan
diëthylstilbestrol (DES)
> **blz. 18**
- Tigecycline en oversterfte
> **blz. 18**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het is moeilijk om robuuste uitspraken te doen over de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap: er is maar beperkt onderzoek dat hiervoor ondersteuning biedt. Toch is het noodzakelijk om een advies te formuleren naar dezen die verantwoordelijk zijn voor de behandeling van hypertensie tijdens de zwangerschap. Er wordt in deze Folia gepoogd om de boodschappen hierover voldoende te nuanceren, maar ook om de nodige houvast te geven om concrete keuzes te helpen maken.

Het verhaal over de evolutie van de plaats van β -blokkers voor verschillende indicaties leert ons dat kritisch onderzoek noodzakelijk blijft, ook voor geneesmiddelen die al langer op de markt zijn. Lang werden de β -blokkers als gevaarlijk beschouwd voor patiënten met hartfalen, nu zijn ze een van de hoekstenen van de behandeling ervan; ze vormden lange tijd als groep een van de eerstekeuzebehandelingen voor hypertensie, nu wordt hun plaats bij hypertensie in vele aanbevelingen veel meer genuanceerd. Bij COPD- en astmapatiënten werden ze lange tijd als gecontra-indiceerd beschouwd, nu ziet men voor β -blokkers bij COPD-patiënten een plaats als er een reële indicatie is. Op deze laatste evolutie wordt in deze Folia dieper ingegaan.

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)

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. Bouffiu (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, 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).

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.

GEBRUIK VAN ANTIHYPERTENSIVA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

- Bij vrouwen met *chronische hypertensie* die zwanger wensen te worden of zwanger zijn, dient de behandeling te worden herzien: geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren) moeten worden gestopt. Andere antihypertensiva kunnen verder gegeven worden. Bij sommige vrouwen met milde tot matig ernstige hypertensie, kan overwogen worden de antihypertensieve medicatie af te bouwen of zelfs te stoppen.
- Bij vrouwen die *zwangerschapshypertensie* ontwikkelen en bij wie de bloeddrukwaarden stijgen tot boven de 160/110 mmHg, moeten antihypertensiva worden gestart. Er bestaat daarentegen geen eensgezindheid over de nood aan antihypertensiva bij vrouwen met milde tot matig ernstige zwangerschapshypertensie.
- Bij zwangere vrouwen met ernstige hypertensie komt het er in de eerste plaats op aan de toestand te stabiliseren en waarden lager dan 160/110 mmHg te bereiken. Te snelle en te uitgesproken bloeddrukdaling (tot minder dan 80 mmHg diastolisch) moet vermeden worden.
- De beschikbare gegevens laten niet toe een bepaald antihypertensivum naar voren te schuiven, maar geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem zijn gecontra-indiceerd gedurende de ganse zwangerschap.

Hypertensie tijdens de zwangerschap blijft wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij moeder en kind. De adviezen in verband met het gebruik van antihypertensiva tijdens de zwangerschap zijn grotendeels ongewijzigd ten opzichte van wat we schreven in de Folia van januari 2005. In dit artikel worden, na enkele definities, de geüpdatete kernboodschappen gegeven.

Definities

Men spreekt van hypertensie tijdens de zwangerschap bij bloeddrukwaarden gelijk aan of hoger dan 140 mmHg systolisch en/of 90 mmHg diastolisch. De ernst van de hypertensie wordt geklasseerd als “mild”, “matig ernstig” of “ernstig”.

- *Milde hypertensie*: 140-149/90-99 mmHg
- *Matig ernstige hypertensie*: 150-159/100-109 mmHg
- *Ernstige hypertensie*: $\geq 160/110$ mmHg.

Men onderscheidt “chronische hypertensie” en “zwangerschapshypertensie”.

- *Chronische hypertensie*: hypertensie die reeds bestond vóór de zwangerschap of optreedt vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek, en minstens 12 weken na de bevalling aanhoudt. De incidentie bedraagt ongeveer 2%.
- *Zwangerschapshypertensie*: hypertensie die optreedt na de 20^{ste} zwangerschapsweek (meestal in de periode rond de bevalling, soms pas 3 tot 6 dagen na de bevalling). De zwangerschapshypertensie verdwijnt meestal binnen de 6 weken na de bevalling, maar kan soms tot 6 maanden na de bevalling blijven bestaan. De incidentie bedraagt 4 à 8%.

Men spreekt van *pre-eclampsie* wanneer er, naast hypertensie, ook proteïnurie ($> 0,3$ g/24 uur) is, en van *eclampsie* wanneer er daarenboven ook convulsies en/of coma zijn. Belangrijke risicofactoren voor pre-eclampsie

zijn chronische hypertensie, chronisch nierlijden, hypertensie bij een vorige zwangerschap, type 1- of type 2-diabetes en auto-immuunziektes (bv. lupus erythematosus disseminatus).

Risico's van hypertensie

Hypertensie, zeker bij bloeddrukwaarden vanaf 160/110 mmHg en bij bestaan van pre-eclampsie, kan leiden tot ernstige complicaties:

- bij de moeder vooral het HELLP-syndroom – een combinatie van hemolyse, verhoogde leverenzymen en trombocytopenie –, retroplacentair hematoom, longoedeem, acute nierinsufficiëntie, cerebrovasculair accident;
- bij het kind o.a. intra-uteriene groeivertraging, pretermgeboorte, zelden doodgeboorte.

Bloeddrukwaarden boven 160/110 mmHg vereisen onmiddellijke gespecialiseerde hulp, zeker als er ook proteïnurie aanwezig is.

Alle zwangere vrouwen met hypertensie moeten van dichtbij worden gevolgd, met regelmatige controle van bloeddruk en proteïnurie en, afhankelijk van de ernst van de hypertensie en het bestaan van pre-eclampsie, controle van nier- en leverfunctie, elektrolytenbalans en bloedbeeld.

Doeltreffendheid van antihypertensiva tijdens de zwangerschap

- Bij zwangere vrouwen met milde tot matige hypertensie gaan antihypertensiva de progressie naar ernstige hypertensie tegen. Bij zwangere vrouwen met ernstige hypertensie geven ze meestal een bevredigende bloeddrukcontrole.

- Er zijn geen gegevens die toelaten een uitspraak te doen over een effect van de an-

tihypertensiva op het optreden van complicaties bij moeder en kind.

Streefdoel voor de bloeddrukcijfers

- Als streefwaarde voor de bloeddruk worden meestal waarden lager dan 160/110 mmHg aanbevolen; bij vrouwen met orgaanschade worden lagere streefwaarden, met name tot 140/90 mmHg, aanbevolen. Bij ernstige hypertensie komt het er in de eerste plaats op aan de toestand te stabiliseren en waarden lager dan 160/110 mmHg te bereiken.

- Te snelle en te uitgesproken bloeddrukdaling (tot lager dan 80 mmHg diastolisch) moet vermeden worden. Er is gesuggereerd dat antihypertensiva het risico van intra-uteriene groeivertraging zouden verhogen; het zou kunnen dat dit risico eigen is aan de β -blokkers (de evidentie komt vooral uit een studie met atenolol), maar er wordt gesteld dat de hypertensie zelf of een te uitgesproken bloeddrukdaling, onafhankelijk van het gebruikte antihypertensivum, een rol speelt.

Chronische hypertensie

- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die wensen zwanger te worden of bij wie zwangerschap wordt vastgesteld, en die al behandeld worden met antihypertensiva, moet de behandeling worden herzien. Geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren) zijn gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap (zie ook "Nota"). Voor de andere antihypertensiva is er geen duidelijke evidentie van nefaste effecten voor het ongeboren kind, maar de ervaring, zeker in het 1^{ste} trimester, is beperkt.

- Bij vrouwen met voorafbestaande milde tot matig ernstige hypertensie kan men overwegen om de behandeling langzaam af te bouwen (verminderen van de dosis of zelfs volledig stoppen, in functie van de bloeddruk en de klinische situatie). Bij vrouwen met orgaanschade moet men zeer terughoudend zijn om de behandeling af te bouwen of te stoppen.

Zwangerschapshypertensie

- Antihypertensiva moeten zeker gestart worden bij zwangere vrouwen met ernstige hypertensie; er bestaat daarentegen geen eensgezindheid over de nood aan antihypertensiva bij zwangere vrouwen met milde tot matig ernstige hypertensie. Een strikte follow-up is nodig en bij bestaan van risicofactoren zoals nierlijden, moet er sneller gestart worden met een antihypertensivum.

- De beschikbare gegevens laten niet toe een bepaald antihypertensivum als eerste keuze naar voren te schuiven.

- *ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren* zijn gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap (zie "Nota").
- Meerdere bronnen stellen een *β-blokker* (meeste gegevens over labetalol) als eerste keuze voor. Gebruik van een *β-blokker* kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene. [N.v.d.r.: enkel in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiters) van de specialiteit op basis van labetalol (Trandate®) wordt "zwangerschapshypertensie in het tweede en derde trimester" specifiek als indicatie vermeld.].
- Als alternatief (bv. bij contra-indicatie voor een *β-blokker*) wordt vooral een

calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine in een preparaat met vertraagde vrijstelling en over nicardipine) voorgesteld.

- Over het gebruik van *diuretica* zijn de adviezen uiteenlopend: in de meeste bronnen wordt gebruik tijdens de zwangerschap formeel afgeraden (wegens het doen dalen van het circulerende bloedvolume), terwijl volgens andere bronnen diuretica veilig kunnen gebruikt worden. Zeker in situaties waarbij de utero-placentaire perfusie reeds verminderd is (pre-eclampsie en intra-uteriene groei-vertraging) moeten diuretica vermeden worden.
- *Methyldopa* wordt door sommigen, eerder om historische redenen en op basis van de ruime ervaring tijdens de zwangerschap (ook in het eerste trimester), nog steeds voorgesteld tijdens de zwangerschap. In vergelijkende studies waren ongewenste effecten bij de moeder frequenter met methyldopa (vooral duizeligheid, slaperigheid, braken, leverfunctiestoornissen) dan met *β-blokkers*.
- Bij ernstige hypertensie kan intraveneuze toediening van antihypertensiva nodig zijn.

Nota

- ACE-inhibitoren en, bij extrapolatie, sartanen en renine-inhibitoren zijn absoluut gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap omwille van het risico van foetale nierinsufficiëntie, anurie, hypotensie, oligohydramnion, longhypoplasie en andere morfologische afwijkingen. Over het gebruik van ACE-inhibitoren in het eerste zwangerschapstrimester verschenen op basis van observationele studies zowel signalen

van een teratogeen effect [zie Folia augustus 2006] als geruuststellende gegevens. De resultaten van een recente retrospectieve cohortstudie voegen zich bij de geruuststellende gegevens [*Br Med J* 2011;343:d5931 (doi: 10.1136/bmj.d5931), met editoriaal d6667 (doi: 10.1136/bmj.d6667)]. De incidentie van congenitale afwijkingen (o.a. ter hoogte van het hart) was in deze studie niet hoger voor de ACE-inhibitoren dan voor allerlei andere antihypertensiva (o.a. β -blokkers en diuretica; vrouwen op sartanen

werden in de analyse uitgesloten). Ook was de incidentie van congenitale afwijkingen niet verschillend bij hypertensieve vrouwen behandeld met een antihypertensivum ten opzichte van hypertensieve vrouwen die geen antihypertensivum kregen. Volgens de onderzoekers zou dit er kunnen op wijzen dat de hypertensie op zich gepaard gaat met een verhoogd risico van congenitale afwijkingen.

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

BETA-BLOKKERS BIJ PATIENTEN MET COPD OF ASTMA

- Bij patiënten met COPD zijn de meeste auteurs het erover eens dat cardioselectieve β -blokkers veilig kunnen gebruikt worden als om een of andere reden (bv. na myocardinfarct) er een indicatie is voor een β -blokker. Wel moet de patiënt bij inname van de eerste dosis geobserveerd worden i.v.m. het mogelijk optreden van bronchospasme. Voor de niet-cardioselectieve β -blokkers zijn de gegevens beperkter.

- Bij patiënten met astma blijft men terughoudender over het gebruik van β -blokkers.

Bij patiënten met astma of met COPD die een β -blokker (veelal een niet-cardioselectieve β -blokker) kregen, zijn acute bronchospasmen beschreven. Klassiek worden β -blokkers, zeker de niet-cardioselectieve middelen, daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met astma of COPD. De laatste jaren worden deze contra-indicaties genuanceerd.

COPD

Zoals in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium vermeld, wordt algemeen aanvaard dat COPD een relatieve contra-indicatie is voor het gebruik van β -blokkers. Er is echter meer en meer evidentie dat cardioselectieve β -blokkers

(d.w.z. de β_1 -selectieve: acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol) veilig kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD.

- Een analyse van gerandomiseerde studies door de *Cochrane Collaboration* toont dat bij patiënten met COPD cardioselectieve β -blokkers (eenmalig gegeven of gebruikt gedurende 2 dagen tot 16 weken) de longfunctie (bv. eensecondewaarde) of het respiratoir antwoord op β_2 -mimetica niet negatief beïnvloeden [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.:CD003566 (inhoud geüpdated tot 17/08/10 ; doi:10.1002/14651858.CD003566.pub2.)].

- Twee recente observationele studies bij patiënten met COPD tonen een lagere totale mortaliteit bij de patiënten die een β -blokker kregen (bv. omwille van hypertensie, angor of myocardinfarct) dan bij de patiënten die geen β -blokker kregen, onafhankelijk van de ernst van het COPD en van de COPD-behandeling. Er werden vooral cardioselectieve β -blokkers gebruikt (details, bv. in verband met de dosis, worden door de auteurs niet gegeven). [*Arch Intern Med* 2010;170:880-7, met editoriaal 849-50; *Brit Med J* 2011;342:d2549 (doi:10.1136/bmj.d2549), met editoriaal d2655 (doi:10.1136/bmj.d2655)]

De meeste auteurs zijn het erover eens dat cardioselectieve β -blokkers kunnen gebruikt worden bij patiënten met COPD bij wie er om een of andere reden (bv. na myocardinfarct) een indicatie is voor een β -blokker. Wel moet de patiënt bij inname van de eerste dosis geobserveerd worden i.v.m. het mogelijk optreden van bronchospasme. In geval inderdaad bronchospasme optreedt, vinden de auteurs van het editoriaal in de *British Medical Journal* dat best een anticholinergicum via inhalatie wordt toegediend [n.v.d.r.: de behandeling met de β -blokker kan in principe worden voortgezet].

De gegevens over gebruik van niet-cardioselectieve β -blokkers bij patiënten met COPD zijn beperkter. Ook gezien hun farmacologische eigenschappen blijft grotere voorzichtigheid geboden.

Astma

In het Repertorium staat astma als contra-indicatie vermeld voor β -blokkers, vooral, maar niet uitsluitend, voor de niet-cardioselectieve β -blokkers. Een analyse van gerandomiseerde studies door de *Cochrane Collaboration* onderzocht het gebruik van cardioselectieve β -blokkers bij astma. Daaruit blijkt dat bij patiënten met mild tot matig ernstig astma een eenmalige dosis van een cardioselectieve β -blokker de eensecondewaarde lichtjes doet dalen, evenwel zonder toename van respiratoire symptomen of daling van het antwoord op β_2 -mimetica. In studies over 3 tot 28 dagen werd geen daling van de eensecondewaarde gezien, noch een daling van het antwoord op β_2 -mimetica; er zijn suggesties dat de cardioselectieve β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (zoals bisoprolol, metoprolol) het respiratoir antwoord op β_2 -mimetica zelfs verhogen. Er werden geen gegevens gevonden over patiënten met ernstig astma, of over langdurig gebruik van β -blokkers en de eventuele gevolgen daarvan op de frequentie of ernst van acute astma-exacerbaties. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.:CD002992 (inhoud geüpdated tot 03/06/07; doi:10.1002/14651858.CD002992); *The Lancet* 2009;373:104-5]

Deze resultaten relativiseren enigszins de notie dat er een contra-indicatie is voor cardioselectieve β -blokkers bij mild tot matig ernstig astma.

Recente informatie januari 2012

Voor de "Recente Informatie" van februari 2012, zie rubriek "Goed om te weten" op onze website en de Folia van maart 2012.

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

Abirateron (Zytiga®▼; hoofdstuk 5.3.5.) is een androgeensyntheseremmer, voorgesteld in associatie met een corticosteroïd voor de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom. Naast een vermindering van de androgeenproductie, verhoogt abirateron de productie van mineralocorticoïden door de bijnieren. De voornaamste ongewenste effecten zijn dan ook cardiovasculaire stoornissen (arteriële hypertensie, hartfalen), metabole stoornissen (hypokaliëmie) en levertoxiciteit. Abirateron wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een inhibitor van CYP2D6.

- **Asenapine (Sycrest®▼**; hoofdstuk 10.2.4.) is een nieuw zogenaamd "atypisch" antipsychoticum met alleen de indicatie "behandeling van matige tot ernstige manische episodes geassocieerd aan bipolaire stoornissen". Andere antipsychotica zoals aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn ook aangewezen bij manische episodes van bipolaire stoornissen. Er zijn geen studies beschikbaar over de doeltreffendheid van asenapine op lange termijn in de preventie van recidieven, of over de plaats van asenapine ten opzichte van de andere antipsychotica gebruikt bij de aanpak van bipolaire stoornissen. De ongewenste effecten van asenapine zijn vergelijkbaar met deze van de andere antipsychotica. Asenapine wordt gemetaboliseerd door CYP1A2 en is een inhibitor van CYP2D6.

- **Catumaxomab (Removab®▼**; hoofdstuk 13.6.) is een monoklonaal antilichaam voorgesteld als intraperitoneaal infuus bij maligne ascites. De voornaamste ongewenste effecten van catumaxomab zijn vooral symptomen te wijten aan cytokinevrijstelling (zoals koorts, koude rillingen, nausea en braken) en gastro-intestinale last.

- **Febuxostat (Adenuric®▼**; hoofdstuk 9.3.2.) is, zoals allopurinol, een xanthine-oxidase-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van chronische hyperuricemie. De posologie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) is 80 mg p.d. in 1 gift, te verhogen in functie van de uricemie tot 120 mg p.d. in 1 gift. Aangezien de mobilisatie van uraatdepots kan leiden tot acute jichtaanvallen in het begin van de behandeling, is een preventie behandeling met een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel of met colchicine aanbevolen gedurende minstens 6 maanden na starten van de behandeling met febuxostat (ten opzichte van één maand bij behandeling met allopurinol). Bij leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosis nodig. Daarentegen is, in tegenstelling tot allopurinol, geen dosisaanpassing vereist bij lichte tot matige nierinsufficiëntie. De voornaamste ongewenste effecten van febuxostat zijn vergelijkbaar met deze van allopurinol en zijn vooral acute jichtaan-

vallen in het begin van de behandeling, hoofdpijn, nausea, diarree, huidrupties en leverstoornissen. In een vergelijkende studie met allopurinol was er een hogere incidentie van cardiovasculaire events met febuxostat, vooral bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren, maar een oorzakelijk verband is niet bewezen. In de SKP wordt toch aanbevolen om febuxostat niet te gebruiken bij patiënten met ischemisch hartlijden of congestief hartfalen.

In de vergelijkende studies met allopurinol bleek febuxostat doeltreffender om de hyperuricemie te verlagen, maar ten koste van een hogere incidentie van jichtaanvallen in het begin van de behandeling ondanks een preventieve behandeling. Op langere termijn is niet bewezen dat febuxostat doeltreffender is dan allopurinol in termen van vermindering van de incidentie van jichtaanvallen. Men dient eveneens rekening te houden met de veel hogere kostprijs van febuxostat t.o.v. allopurinol; febuxostat wordt

door het RIZIV terugbetaald bij ernstige intolerantie en contra-indicatie voor of onvoldoende doeltreffendheid van allopurinol (categorie b, hoofdstuk IV, a priori controle). Allopurinol blijft de eerste keuze bij de preventie van jichtaanvallen omdat met febuxostat de ervaring beperkter is, de ongewenste effecten meer uitgesproken en de kostprijs hoger.

- De specialiteit **Mixtard 30®** (hoofdstuk 5.1.1.5.1.), een associatie van een klassiek snelwerkend insuline en een klassiek insuline met intermediaire werkingsduur, is omwille van commerciële redenen **van de markt teruggetrokken**; als alternatief wordt aanbevolen om over te schakelen naar Humuline 30/70®, waarbij wel wijziging van de insulinenepen vereist is [zie ook bericht van 28/12/11 van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), via www.fagg.be; zoekterm: "Mixtard 30"].

Goed om te weten

DE NIEUWERE ANTICOAGULANTIA: WAT BIJ EEN INGREEP ?

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 10/01/12]

Recent zijn dabigatran (Pradaxa®▼) en rivaroxaban (Xarelto®▼), die reeds gebruikt werden ter preventie van diepe veneuze trombose bij majeure orthopedische chirurgie, ook aanvaard voor preventie van trombo-embolische complicaties bij voorkamerfibrillatie [zie ook Folia oktober 2011 en december 2011; voor rivaroxaban werd de nieuwe indicatie in december 2011 goedgekeurd]. Deze middelen hebben, ten opzichte van de vitamine K-an-

tagonisten (bv. warfarine, Marevan®), het voordeel geen controle van de INR en geen dosisaanpassing te vereisen. Ze worden momenteel niet terugbetaald voor voorkamerfibrillatie (situatie op 01/02/12). Een tandarts ziet een patiënt die behandeld wordt met rivaroxaban en stelt ons de vraag of dit moet gestopt worden ter gelegenheid van een tandheelkundige ingreep, en wat kan gedaan worden bij een bloeding. Ook voor andere ingrepen stelt zich deze vraag.

De *eerste vraag* van de tandarts luidt of rivaroxaban moet gestopt worden ter gelegenheid van een tandheelkundige ingreep, en dezelfde vraag stelt zich voor dabigatran. De houding is daarbij dezelfde als voor de vitamine K-antagonisten [zie ook Folia juni 2011], behalve dat er geen controle is vereist van de INR en dat, indien men beslist rivaroxaban of dabigatran te stoppen, dit slechts moet gebeuren 24 uur vóór de ingreep (of langer bij uitgesproken nierinsufficiëntie).

- Wat i.v.m. het bloedingsrisico bij de ingreep ?

- Bij mineure ingrepen met laag bloedingsrisico (bv. tandheelkunde of ingreep t.h.v. de huid, cataractheelkunde, endoscopie) mag de behandeling in principe worden voortgezet.
- Bij majeure ingrepen met hoog bloedingsrisico is het nodig de inname tijdelijk te stoppen (24 uur vóór de ingreep, of langer bij uitgesproken nierinsufficiëntie).

- Wat i.v.m. het risico op trombo-embolie bij stoppen van het anticoagulans ?

- Bij hoog risico van trombo-embolie wordt tijdelijk een heparine met laag moleculair gewicht gegeven. Dit is bij mechanische mitralis-, tricuspidalis- of longklepprothese; mechanische aortaklepprothese + voorkamerfibrillatie; mi-

tralisvalvulopathie + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente (< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypasschirurgie met antecedenten van trombose; trombofilie ten gevolge van o.a. factor V Leiden-mutatie.

- Bij patiënten met een laag risico van trombo-embolie is meestal geen tijdelijke heparinetherapie vereist.

De *tweede vraag* van de tandarts gaat over wat te doen bij bloeding. Er bestaat t.o.v. deze nieuwere producten geen antidoot: noch vitamine K (dat gebruikt wordt als antidoot bij problemen met een vitamine K-antagonist), noch de heparine-antidoot protamine, hebben hier een effect. Bij een tandheelkundige ingreep, maar ook bij andere ingrepen, zijn vooral de lokale maatregelen ter preventie en ter behandeling van bloeding van groot belang. Bij niet te verhelpen ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren nodig zijn.

In een van de volgende nummers van de Folia zal uitgebreid ingegaan worden op de eigenschappen van deze middelen, hun ongewenste effecten (o.a. bloeding), de interacties met de CYP-iso-enzymen en met het P-glycoproteïne.

HYPOSPADIE BIJ ZONEN VAN VROUWEN DIE IN UTERO WAREN BLOOTGESTELD AAN DIETHYLSTILBESTROL (DES)

Het is reeds tientallen jaren bekend dat er een risico van genitale afwijkingen (o.a. adenocarcinoom van de vagina en afwijkingen ter hoogte van de vagina en de testes) bestaat bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met diëthylstilbestrol (DES), een geneesmiddel dat tot in de jaren '70 gebruikt werd om miskraam te voorkomen. Sinds 2002 verschenen enkele observationele studies die een verhoogd risico van hypospadie suggereren bij zonen van vrouwen die in utero waren blootgesteld aan DES [zie Folia juni 2003]. Dit risico betreft dus de 3^{de} generatie, d.w.z. de kleinzonen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met DES waren behandeld. Hypospadie is een congenitale afwijking waarbij de urethra niet op de normale plaats uitmondt, maar via een spleet aan de onderzijde van de penis of

op het perineum; de achtergrondincidentie van hypospadie, d.w.z. de incidentie bij pasgeborenen wiens moeder niet aan DES was blootgesteld, wordt geschat op 2 tot 6 gevallen per 1.000 pasgeborenen.

In een recent gepubliceerde cohortstudie [*Fertil Steril* 2011;95:2574-7 (doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047)] wordt een incidentie van 8,9% (n=8) gevonden bij de kleinzonen van vrouwen die tijdens de zwangerschap met DES waren behandeld. De auteurs van de studie konden geen milieufactoren of genetische factoren identificeren die het optreden van hypospadie zouden kunnen verklaren.

Het is belangrijk gevallen van hypospadie of andere afwijkingen bij kinderen van vrouwen die in utero waren blootgesteld aan DES, te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

Tigecycline ▼ (Tygacil®), een antibioticum structureel verwant met de tetracyclines, is bestemd voor gebruik in hospitaalmilieu bij gecompliceerde bacteriële infecties van huid en weke delen en bij gecompliceerde intra-abdominale infecties. Meerdere gezondheidsinstanties hebben er recent op gewezen dat in klinische studies een hogere sterfte is waargenomen bij patiënten die tigecycline hadden gekregen t.o.v. een ander antibioticum (4% versus 3%). Vooral patiënten die onder tigecycline een superinfectie ontwikkelden, meestal pneumonie, hadden een slechte prognose. De hogere sterfte werd gezien zowel bij ge-

bruik in de indicaties vermeld in de SKP, als bij off-label gebruik (bv. beademing-gerelateerde pneumonie). De oorzaak van de oversterfte is niet duidelijk. Factoren zoals de gezondheidstoestand van de patiënt en therapiefalen van tigecycline kunnen een rol spelen. De gezondheidsinstanties benadrukken dat tigecycline enkel mag gebruikt worden in de aanvaarde indicaties en als er geen alternatief is [zie o.a. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000644/WC500102228.pdf, www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm en *La Revue Prescrire* 2010;30:824]

