

# ENKELE NIEUWE GENEESMIDDELEN

## 2009



PROF. DR. A. HAEMERS  
MEDICINALE CHEMIE  
UNIVERSITEIT ANTWERPEN

### BLOEDSTOLLING

#### ANTICOAGULANTIA

DABIGATRAN ETEXILAAAT - PRADAXA<sup>®</sup>

RIVAROXABAN - XARELTO<sup>®</sup>

#### BLOEDPLAATJES INHIBITOREN

PRASUGREL - EFIENT<sup>®</sup>

#### URGENTIE ANTICONCEPTIE

ULIPRISTAL ACETAAT - ELLAONE<sup>®</sup>

## ANTICOAGULANTIA

DABIGATRAN ETEXILAAT - PRADAXA®

RIVAROXABAN - XARELTO®

3

Lange afstand vlucht



DIEP VENEUZE TROMBOSE

Knie vervangende operatie



DIEP VENEUZE TROMBOSE

Voorkamerfibrillaties



EMBOLISCHE BEROERTE

Kanker



DIEP VENEUZE TROMBOSE

4

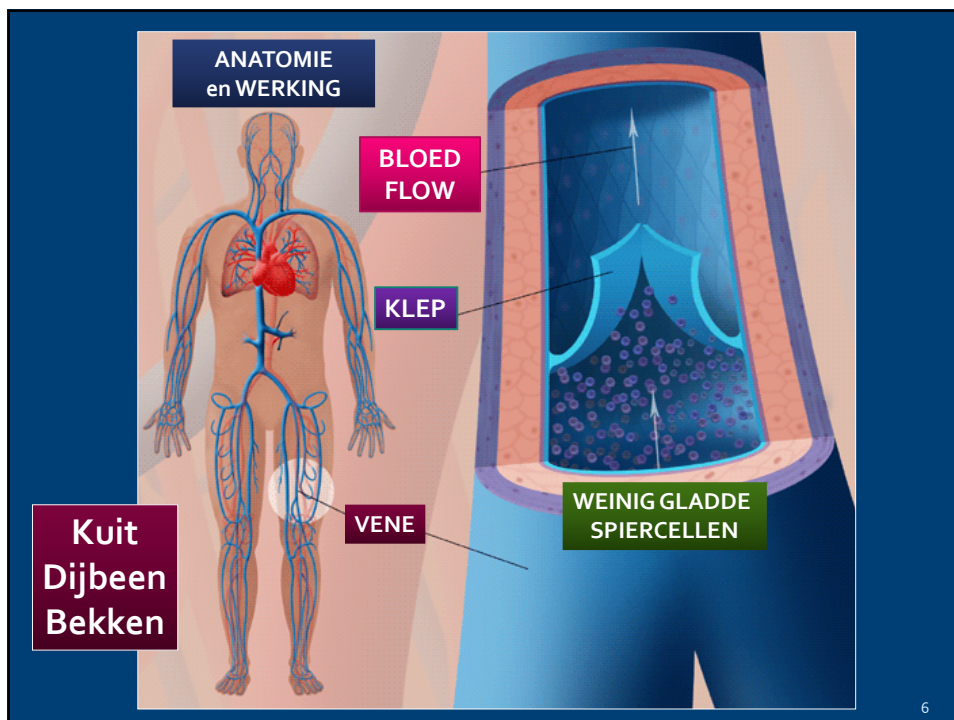
## DIEP VENEUZE TROMBOSE (DVT)

### IN EUROPA

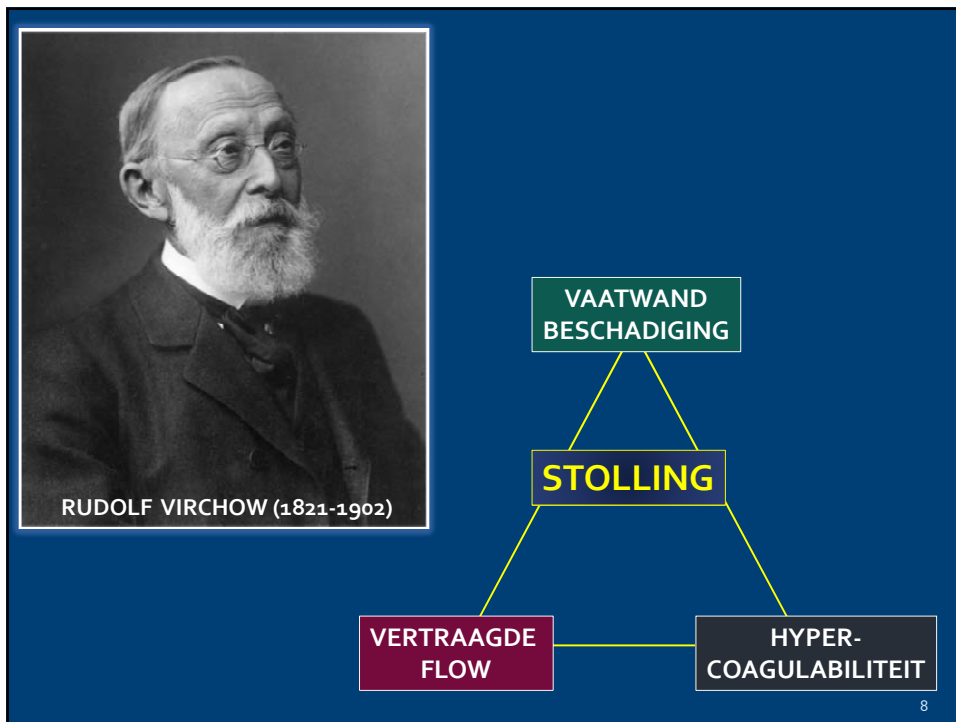
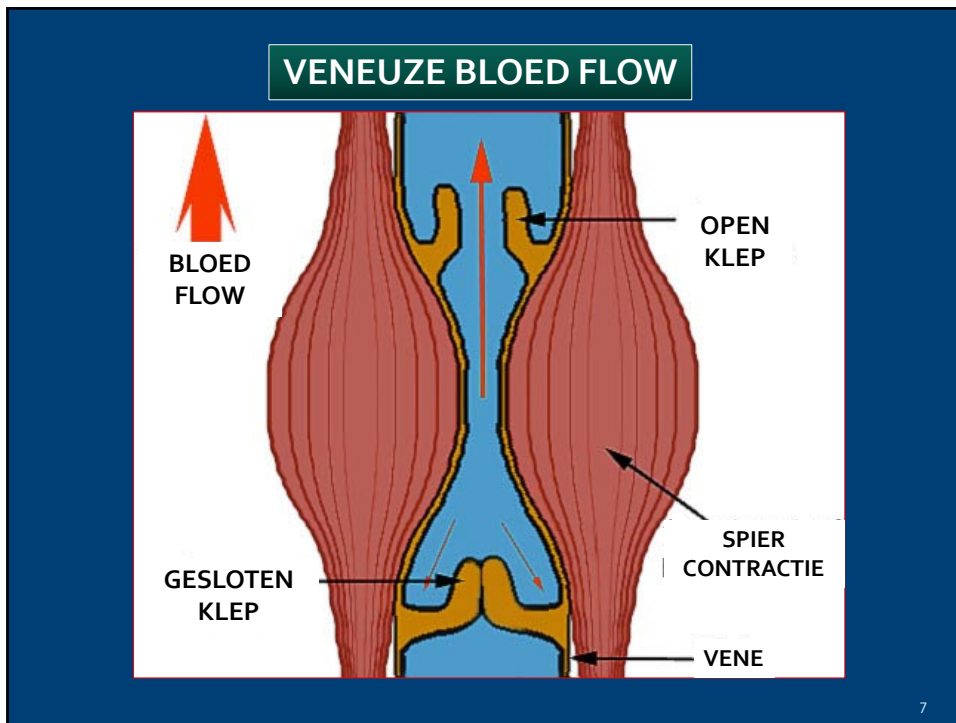
- 0,2 TOT 0,4 %
- 1.000.000 DIAGNOSES PER JAAR
- 50.000 DODEN/JAAR
- 2° OORZAAK HOSPITAALCOMPLICATIES

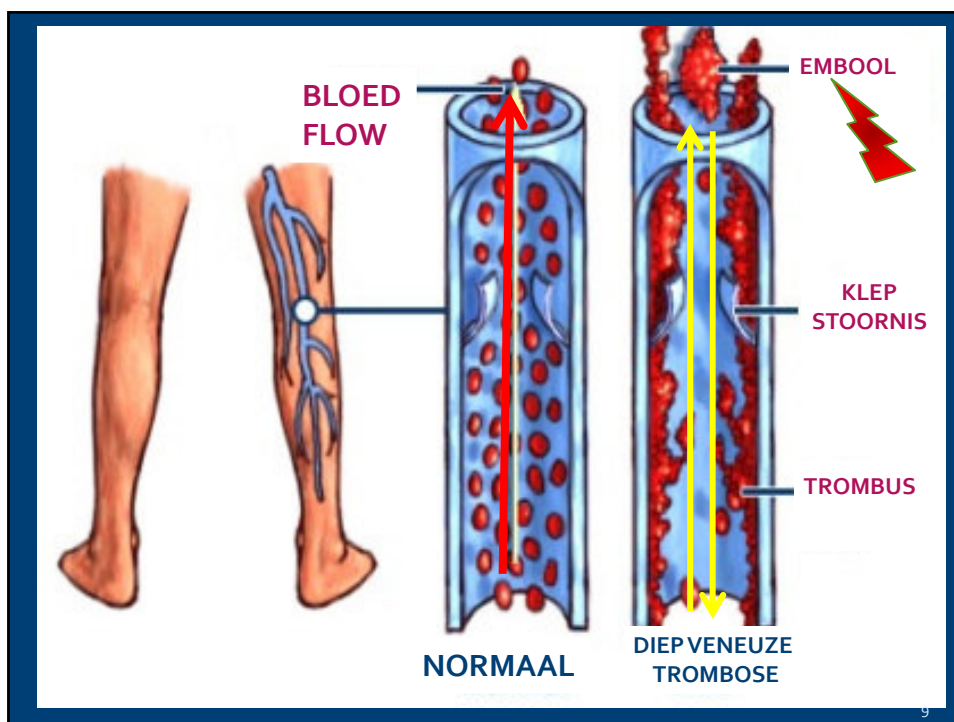
HOOG RECIDIEF RISICO (50%)

5



6





## DIEP VENEUZE TROMBOSE

### SYMPTOMEN

(aspecifiek)

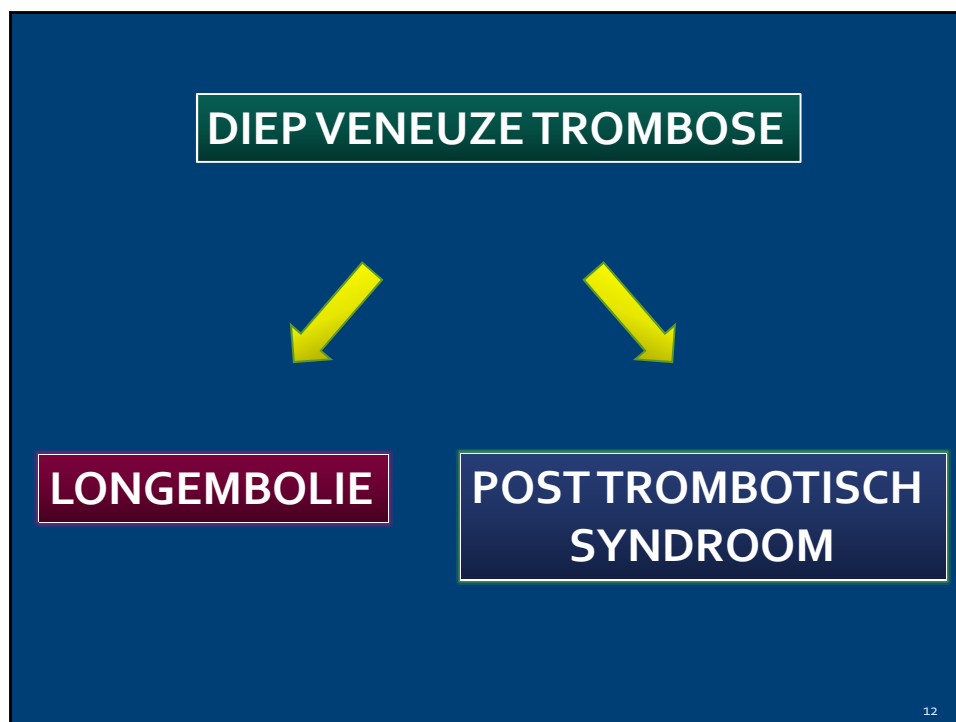
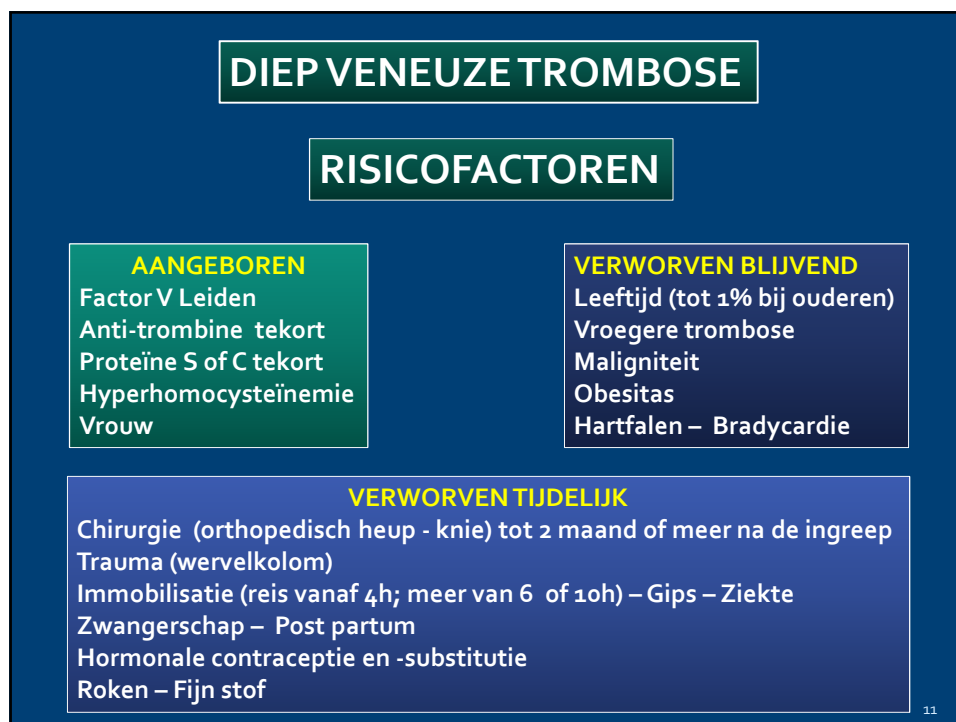
geen

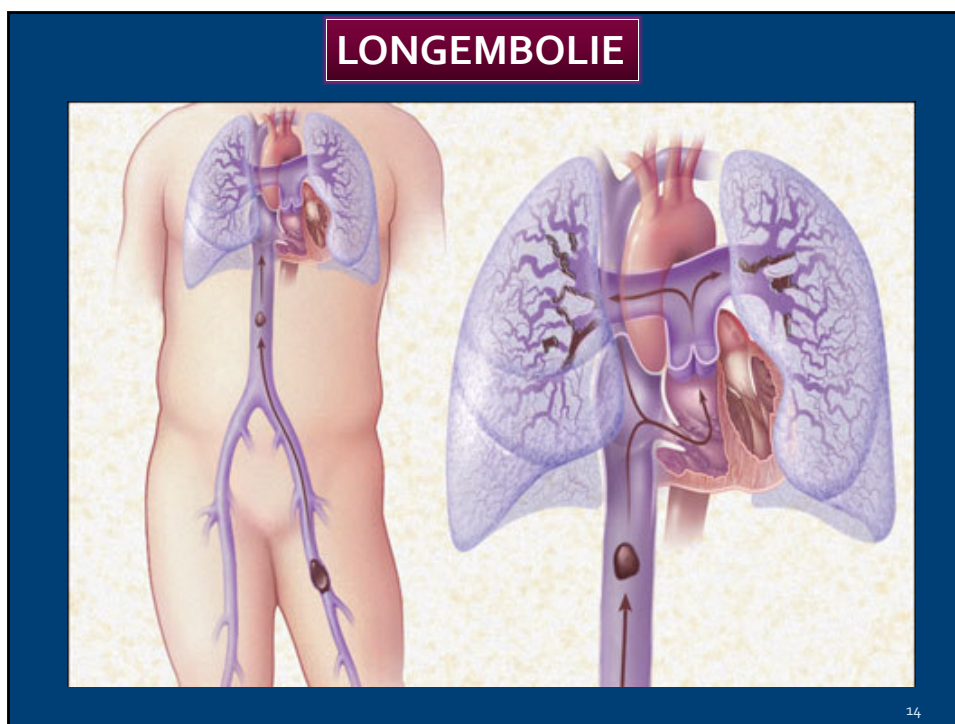
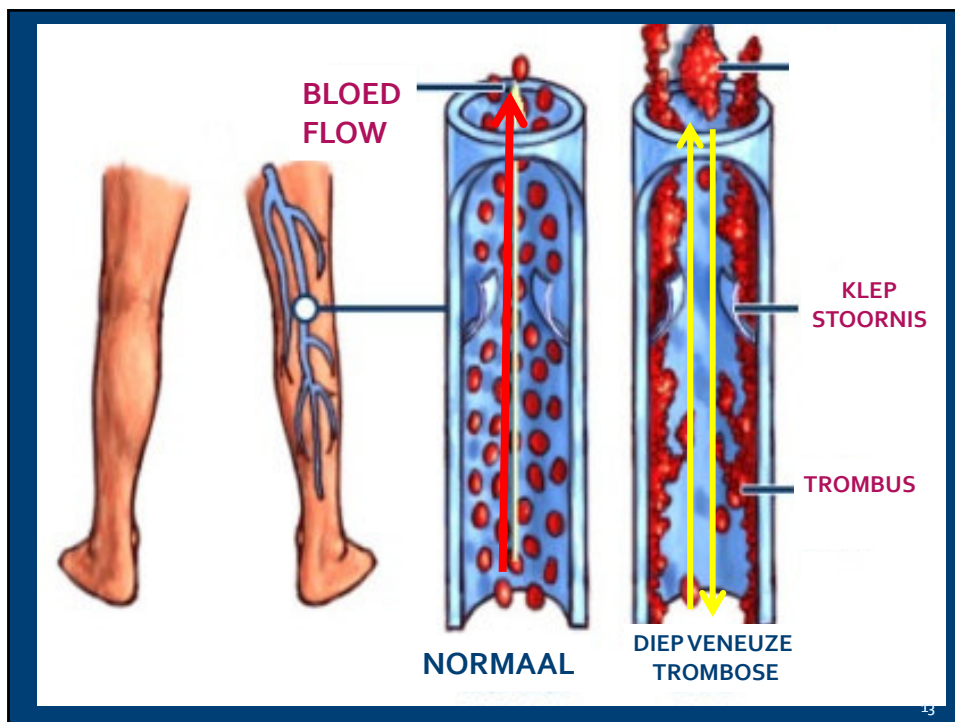
Zwelling - Warmte - Roodheid – Pijn

Homans teken

Andere kleurveranderingen (blauw)

Veneuze dilatatie







## LONGEMBOLIE

### SYMPTOMEN

(plaats- en letsel afhankelijk)

Geen  
 Dyspnee – tachypnee  
 Pijn  
 Hemoptyse  
 Cyanose  
 Verhoogde hartfrequentie  
 Hypotensie - Syncope  
 Verminderde longfunctie  
 Pulmonaire hypertensie  
 Myocard ischemie  
 Rechterhart falen (fataal)

### RISICO

Orthopedische ingreep

Distale DVT: 40-80 %  
 Proximale DVT: 10 – 30 %  
 Fatale longembolie: 1-5 %

15

## POSTTROMBOTISCH SYNDROOM



Door aangebrachte schade  
 (veneuze hypertensie- klepschade):  
 gedaalde perfusie en residuele trombi

16



20 tot 50 % van de DVT's ( bij 5% zeer ernstig)

### SYMPTOMEN

Pijn - Zwelling - Roodheid - Functieverlies

Ulcera

Krampen, jeuk

Hyperpigmentatie

Eczema

Gedaalde levenskwaliteit - Estetische aspecten

17

### PREVENTIE

VEUZE TROMBO-EMBOLISCHE (VTE) AANDOENINGEN

Keuze en duur afhankelijk van risico van de GEBEURTENIS en van de PATIËNT

#### BIJ HOOG RISICO

HEPARINE  
of  
AFGELEIDEN

VITAMINE K ANTAGONISTEN  
zo langdurige applicatie

Preventie: vlug mobiliteit herstellen - elastisch verband - hydratatie

Ook invasief – vena cava filter

18

**THERAPIE-SECUNDAIRE PREVENTIE**  
**VENEUZE TROMBO-EMBOLISCHE AANDOENINGEN**  
 Keuze en duur afhankelijk van risico van de AANDOENING en van de PATIËNT

**BIJ HOOG RISICO**

**HEPARINE**  
 of  
**AFGELEIDEN**

**VITAMINE K ANTAGONISTEN**  
 zo langdurige applicatie

**TROMBOLYSE BIJ MASSIEVE OBSTRUCTIE**

19

**Heparine – niet gefractioneerd (Heparine<sup>®</sup>)**

**IV en SC toediening**  
 Bloedingsrisico  
 Stollingstijdcontrole  
 Trombocytopenie  
 Hyperkaliëmie  
 Allergische reacties  
 Osteoporose (lang gebruik)

**Heparines met laag moleculair gewicht**  
 Enoxaparine (Clexane<sup>®</sup>)- Dalteparine (Fragmine<sup>®</sup>)-  
 Nadroparine (Fraxiparine<sup>®</sup>)-Tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>)

**Heparinoïde met laag moleculair gewicht**  
 Danaparoïde (Orgaran<sup>®</sup>)

**Heparine monomeer – Fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>)**

**IV en SC toediening**  
 Bloedingsrisico  
 Trombocytopenie (minder dan met heparine)  
 Hyperkaliëmie  
 Allergische reacties  
 Osteoporose (lang gebruik)

20

Vitamine K antagonisten – Coumarine anticoagulantia

Fenprocoumon - Marcoumar<sup>R</sup>

Warfarine - Marevan<sup>R</sup>

Acenocoumarol - Sintrom<sup>R</sup>

Posologie voortdurend aanpassen

Moeilijk bij ouderen

Individuele gevoeligheid

Onvoorspelbare kinetiek

Talrijke interacties

Risico voor bloedingen

Huidnecrose

Hepatitis

21

**NIEUW**

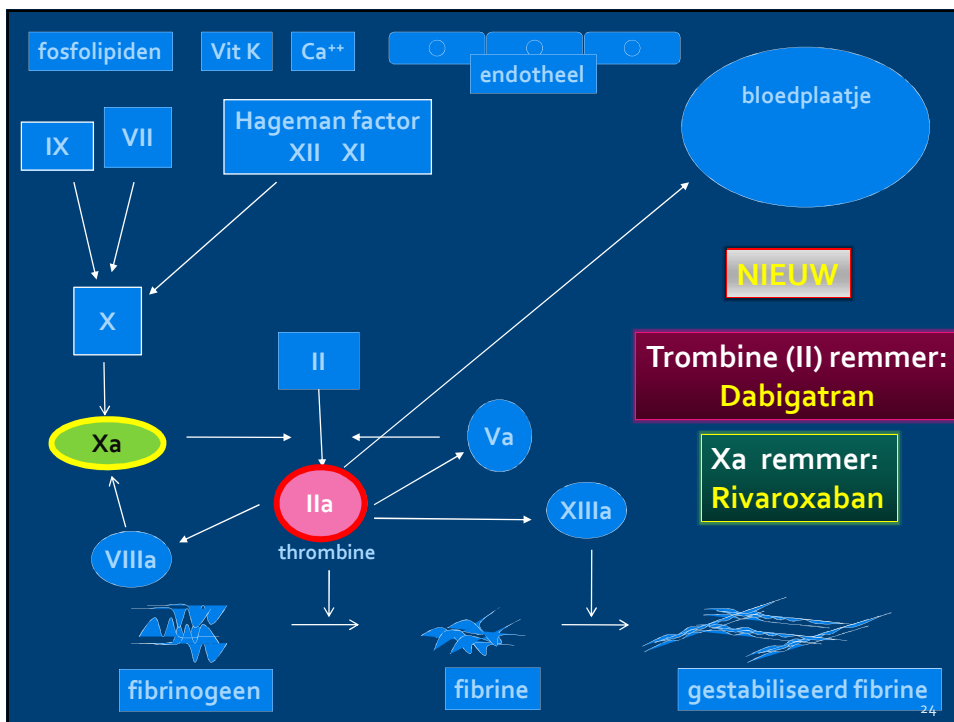
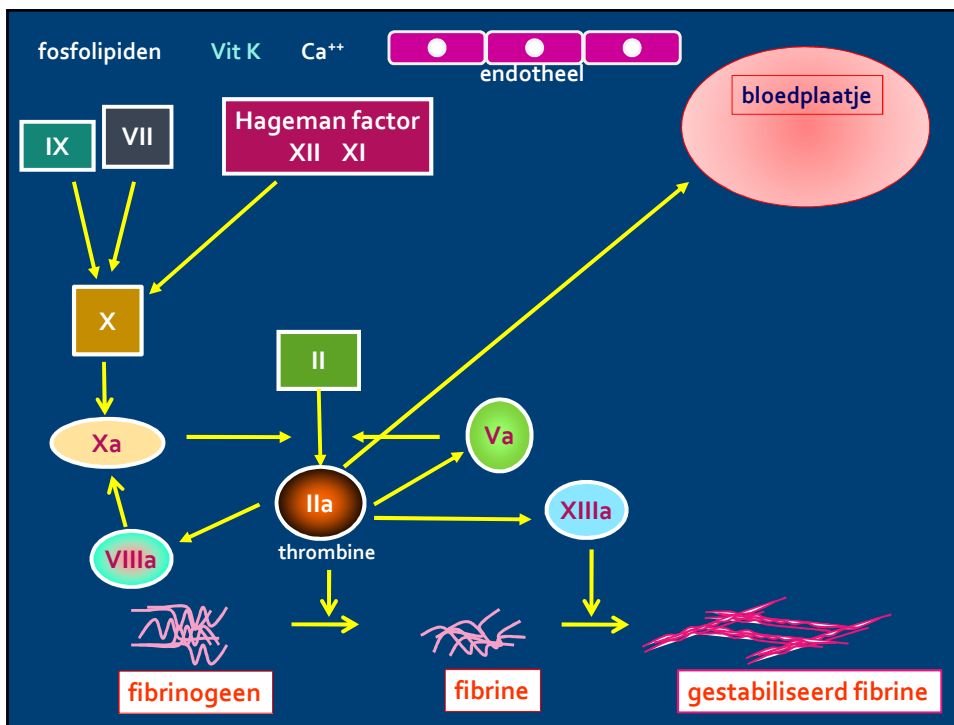
Trombine (Factor II) remmer:

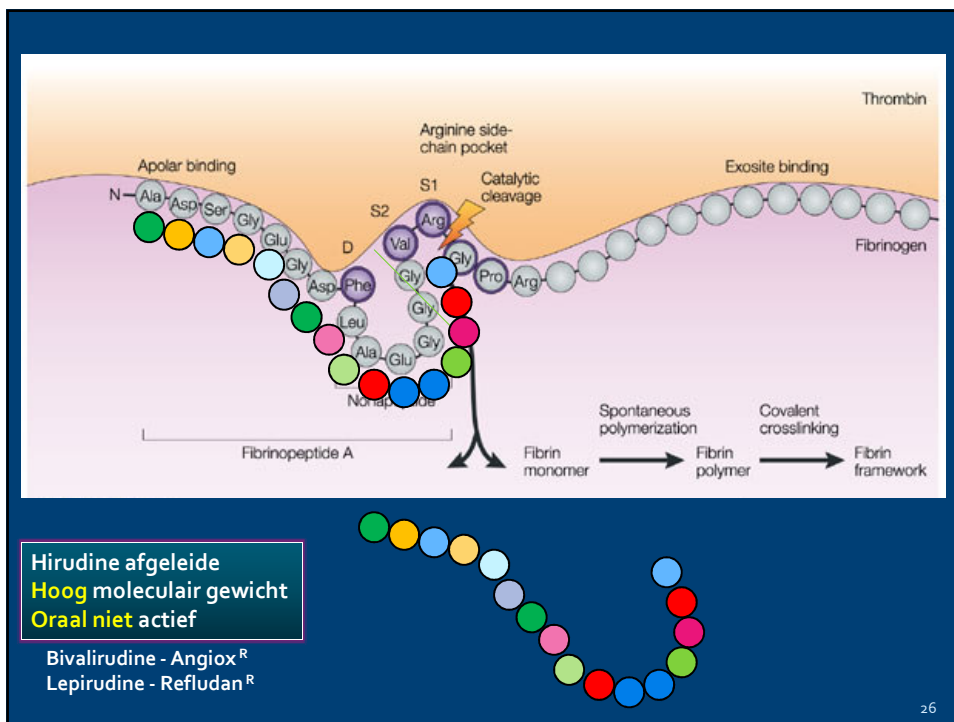
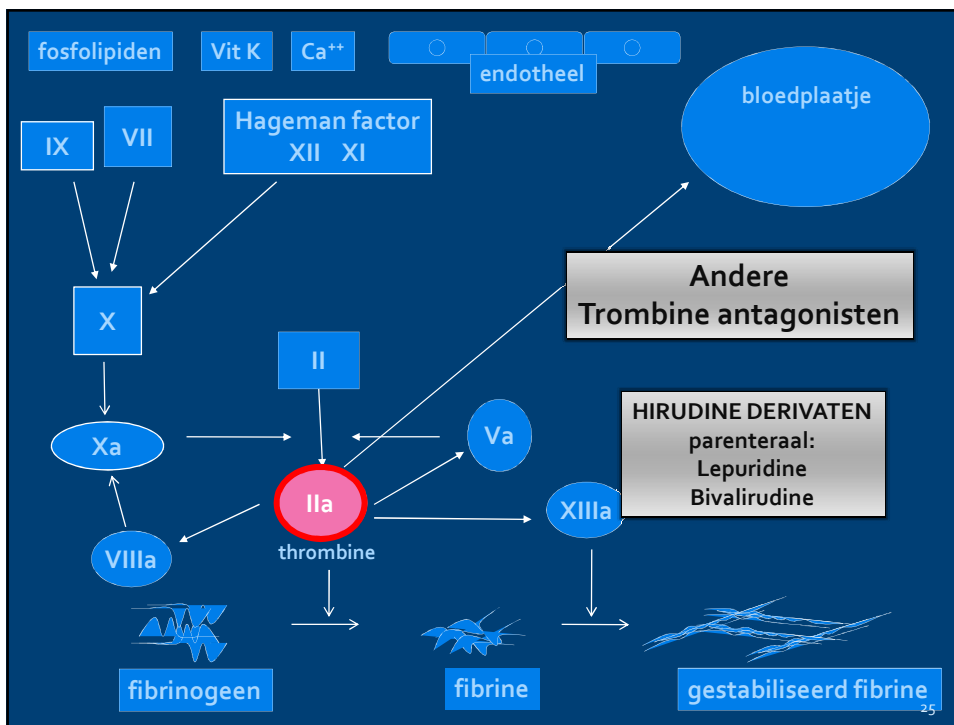
**Dabigatran**

Factor Xa remmer:

**Rivaroxaban**

22





Thrombin

Apolar binding

Arginine side-chain pocket

S1

S2

Catalytic cleavage

Exosite binding

Fibrinogen

Fibrinopeptide A

Nonapeptide

Fibrin monomer

Spontaneous polymerization

Fibrin polymer

Covalent crosslinking

Fibrin framework

Serine protease inhibitor  
Laag molecuair gewicht  
Oraal actief

27

### DABIGATRAN ETEXILAAAT (PRADAXA®)

esterasen

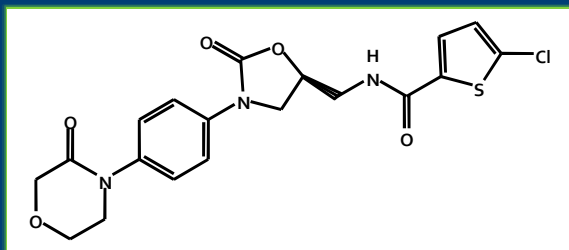
T<sub>1/2</sub> 12 - 14h (postoperatief 14-17h)

### DABIGATRAN

Oraal actieve  
serine protease inhibitor  
met hoge selectiviteit voor trombine

28

## RIVAROXABAN - XARELTO®



Oraal actieve  
serine protease inhibitor  
met hoge selectiviteit voor factor Xa

T<sub>1/2</sub>: 7 tot 11h

29

**Dabigatran etexilaat**  
220 mg/dag

**Rivaroxaban**  
10 mg /dag

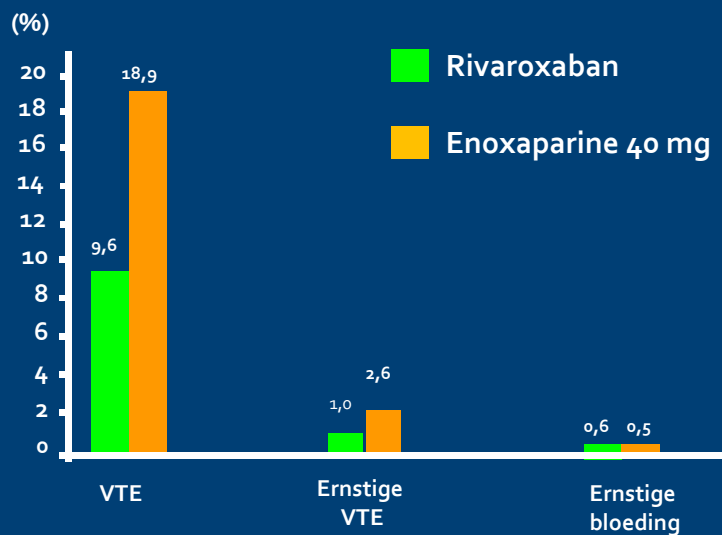
Postoperatieve preventie van DVT bij knie- of heup vervanging  
Eerste inname : max. enkele uren na de ingreep  
Tot 2 (knie) of 5 (heup) weken na de ingreep

- Dosis aanpassing bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie
  - Niet bij ernstige leveraandoeningen (coagulopathie – verhoogde leverenzymen)

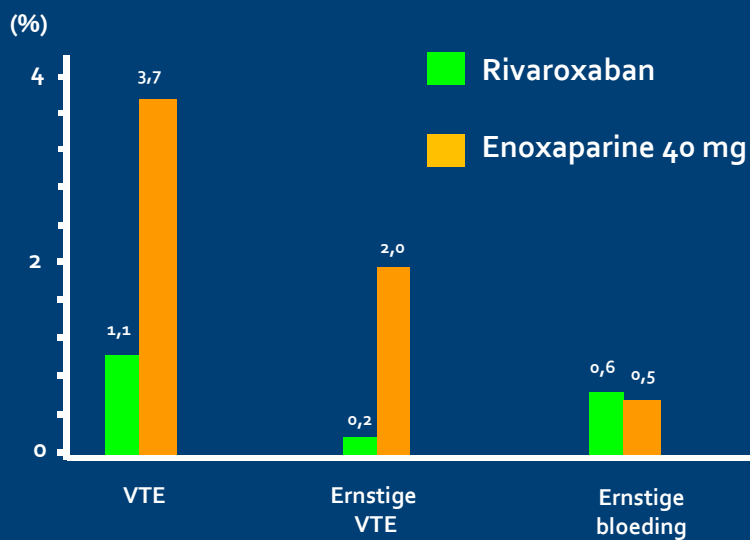
30



Rivaroxaban 10 mg versus Enoxaparine (Clexane<sup>®</sup>)  
Knie vervanging (2531 patiënten)



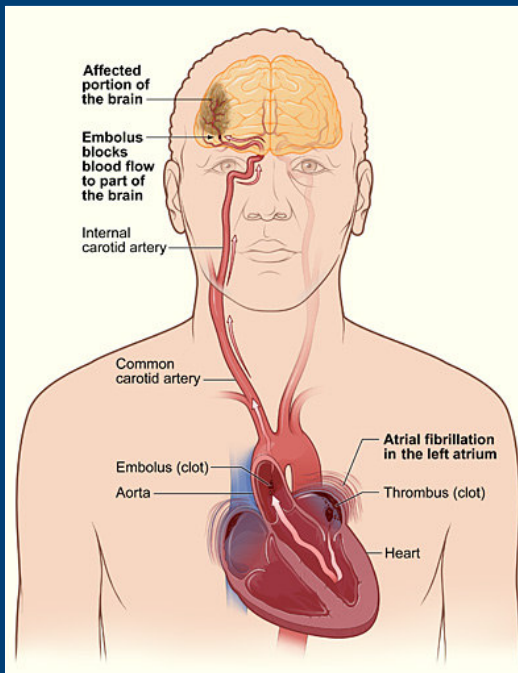
Rivaroxaban 10 mg versus Enoxaparine (Clexane<sup>®</sup>)  
Heup vervanging (4541 patiënten)



32

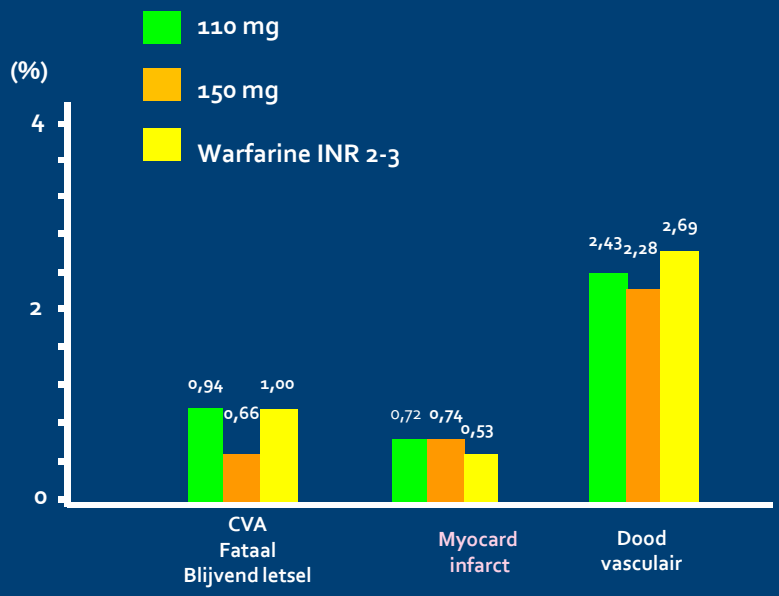
# VOORKAMER FIBRILLATIE

RISICO  
 BEROERTE  
 TRANSIENTE ISCHEMISCHE  
 AANVAL (TIA)  
 SYSTEMISCH EMBOOL

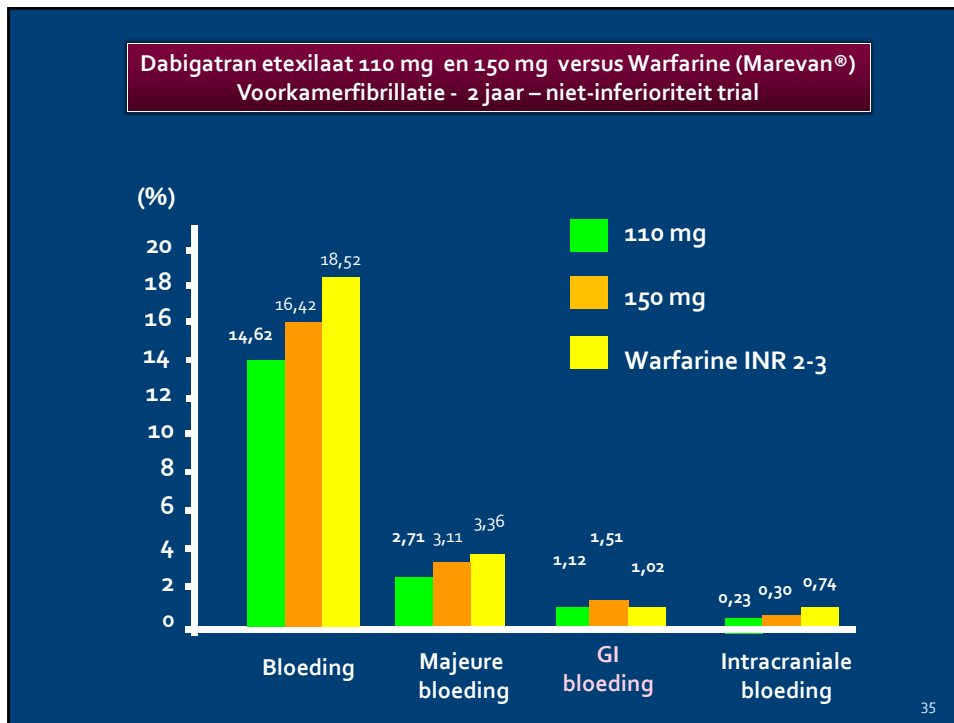


33

Dabigatran etexilaat 110 mg en 150 mg versus Warfarine (Marevan®)  
 Voorkamerfibrillatie - 2 jaar – niet-inferioriteit trial



34



Geen remmer noch substraat van CYP<sub>450</sub>

Niet (of opletten) met CYP<sub>3A4</sub> remmers:  
Antimycotische azolen (best fluconazol)  
HIVProtease inhibitoren (AUC X 2,5)  
Clarithromycine  
Niet met CYP-inductoren (rifampicine  
carbamazepine, St-Janskruid) (AUC x ½)

Hoge maag pH: 30% daling C max.  
Vb. met Pantoprazol  
(klinisch relevant ?)

P-Glycoproteïne transport  
Rifampicine ,carbamazepine, st-janskruid, verapamil verminderen de efficiëntie  
**Dabigatran : dosis aanpassen met amiodarone (C max en AUC stijgen met 50 en 60%). Niet gebruiken met kinidine**

36

## Geen bewaking stollingsparameters

### ZEERVOORZICHTIG BIJ BLOEDINGSRISICO:

Ernstige hypertensie  
 Ulceratieve GI  
 Vasculaire retinopathie  
 Recente cerebrale, spinale of oftalmologische ingrepen  
 Recente bloedingen

### OPLETTEN:

ASA en NSAIDs (vooral met lange t<sub>1/2</sub>)  
 Remmers van de bloedplaatjes aggregatie  
 (klinisch relevant met een subpopulatie clopidrogel gebruikers bij rivaroxaban)  
 Andere anticoagulantia

Risico op hematoom bij spinale of epidurale anesthesie, bij punctie of bij epidurale verblijfs catheter:  
 Risico afwegen - Pas verwijderen 18 h na applicatie - Bij traumatische punctie pas na 24h

## Ongewenste effecten

### BLOEDINGEN

alle vormen: ook anemie, wondvocht, hematomen, hematurie ...

### LET OP BIJ:

Zwakte, asthenie, bleekheid, duizeligheid, hoofdpijn, zwelling

Geen directe antidoot!

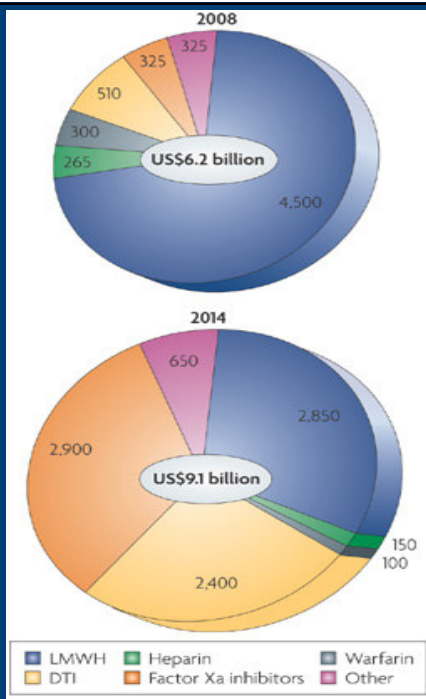
- Mechanisch
- Factor VIIA

Rivaroxaban  
 Misselijkheid  
 Tachycardie  
 Maagpijn en diarree

## Indicaties en potentiële indicaties van Dabigatran etexilaat en Rivaroxaban

- Preventie van arteriële embolen van cardiale oorsprong
- Preventie van majeure cardiovasculaire stoornissen bij acut coronair syndroom en percutane coronaire interventies
- Behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen
- Primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen

39

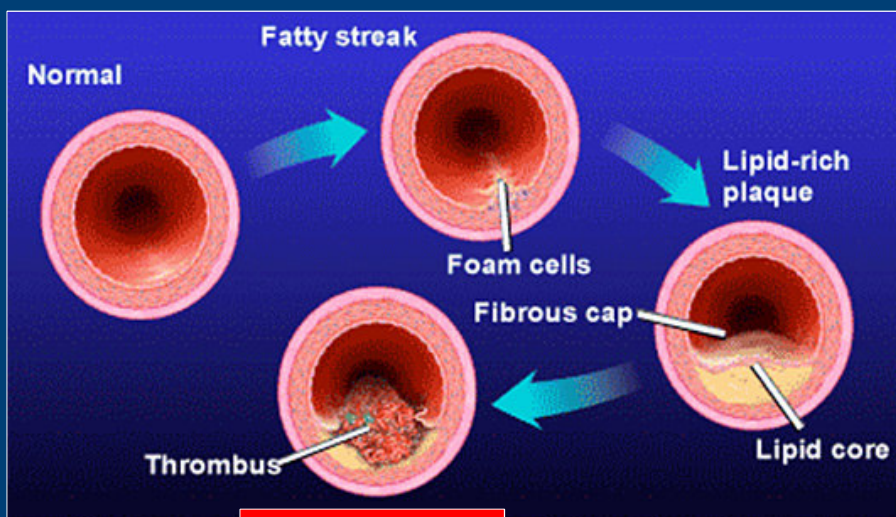


40

# BLOEDPLAATJES INHIBITOREN

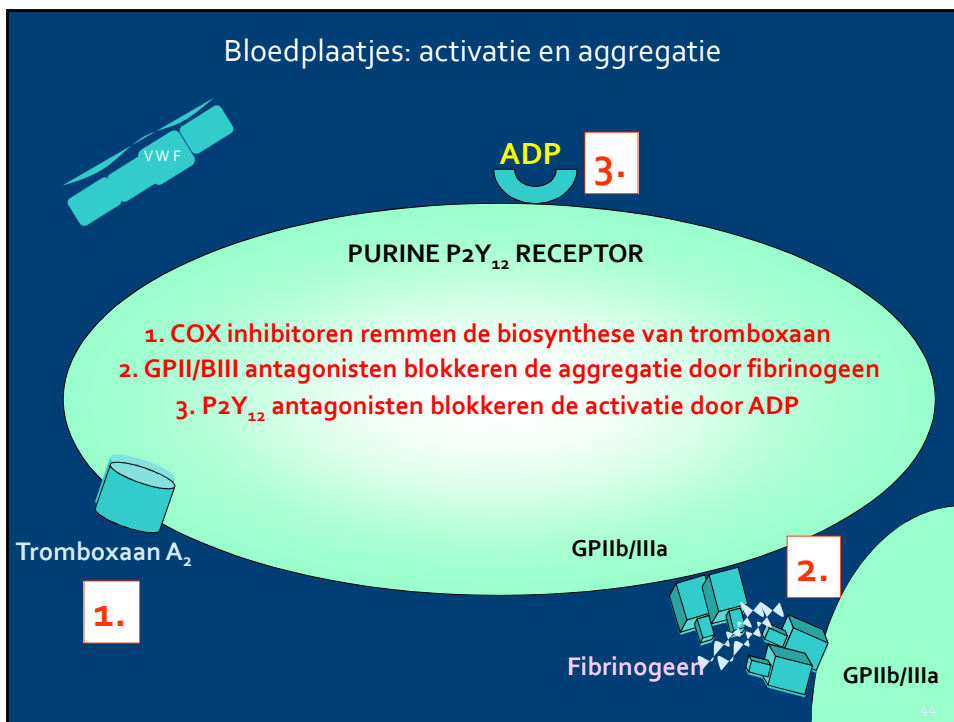
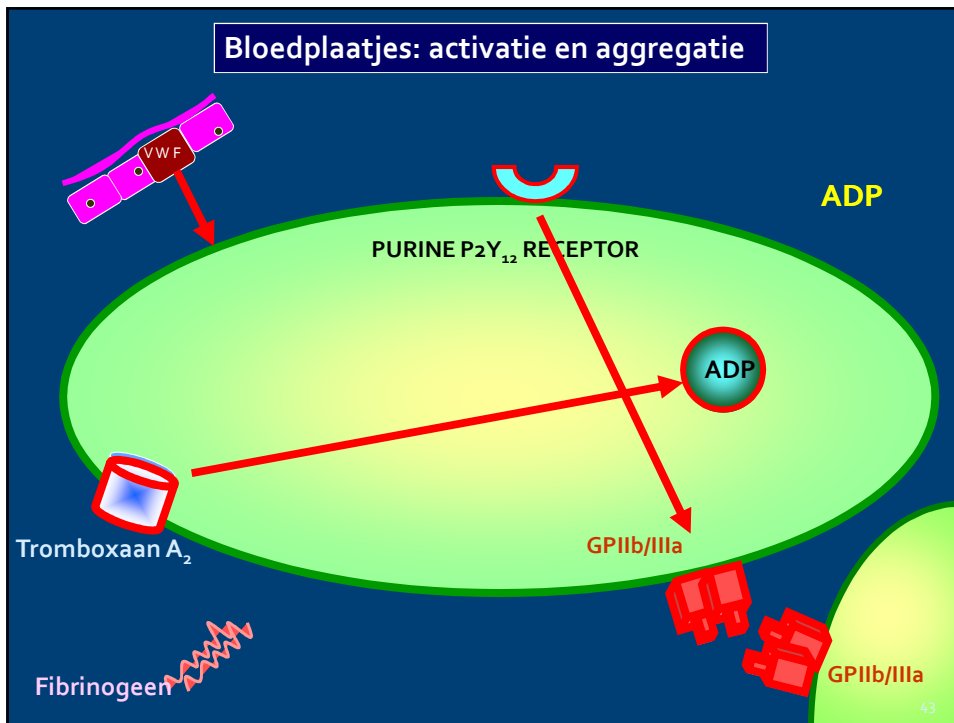
PRASUGREL - EFIENT®

41



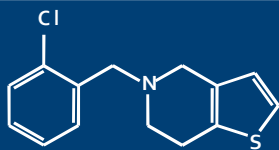
**BLOEDPLAATJES**

42

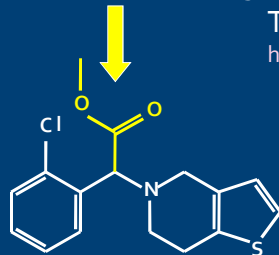




## 2. P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> antagonisten blokkeren de activatie door ADP



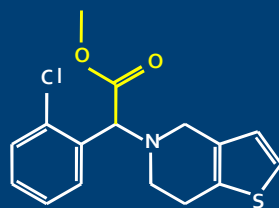
Ticlopidine – TICLID®  
hematologische toxiciteit



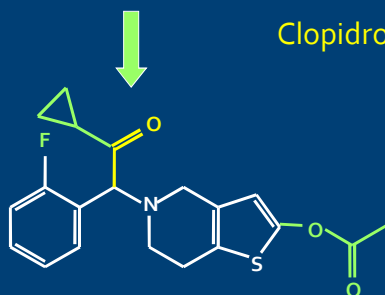
Clopidogrel - PLAVIX®

Secundaire preventie na MI (enkele d tot 35 d) of CVA (na 7 d tot 6 m)  
zo ASA tegenaangewezen, of met ASA.  
Bij CVA-preventie bij voorkamerfibrillatie  
Bij acuut coronair syndroom zonder of met stent, vooral bij verhoogd risico  
(eventueel met ASA)  
Na plaatsen van stent (van 1 maand tot 1 jaar bij drug eluting stent) met ASA

45

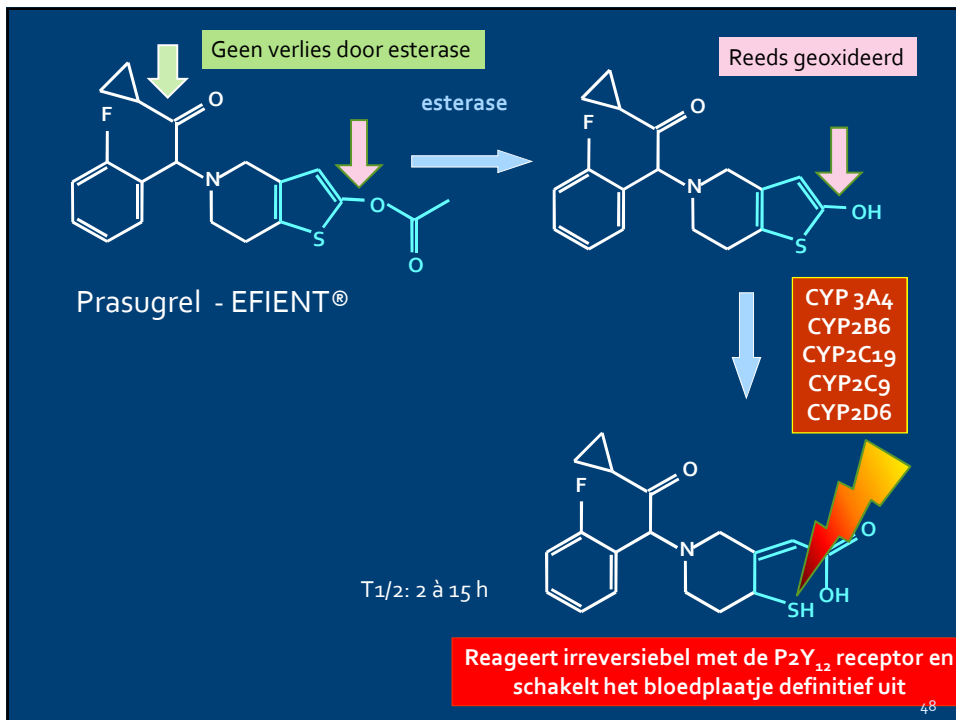
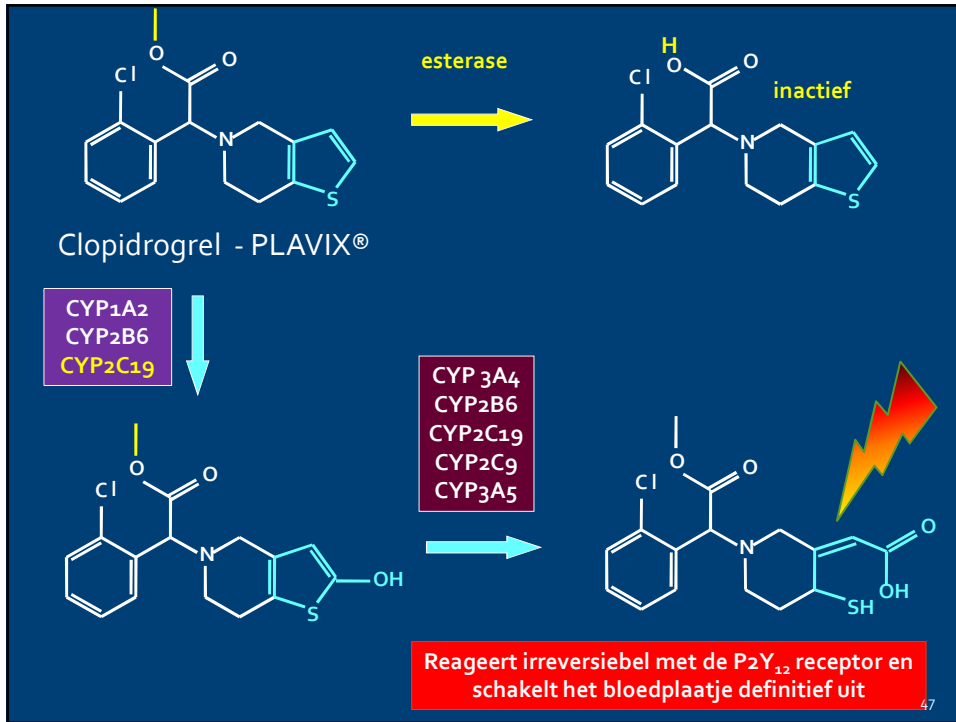


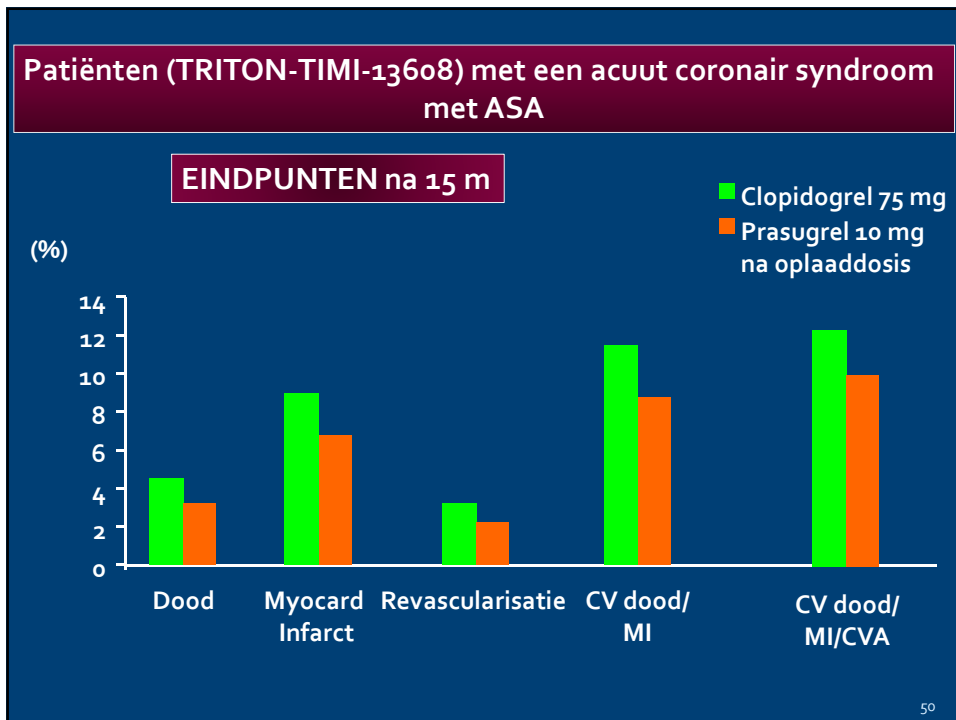
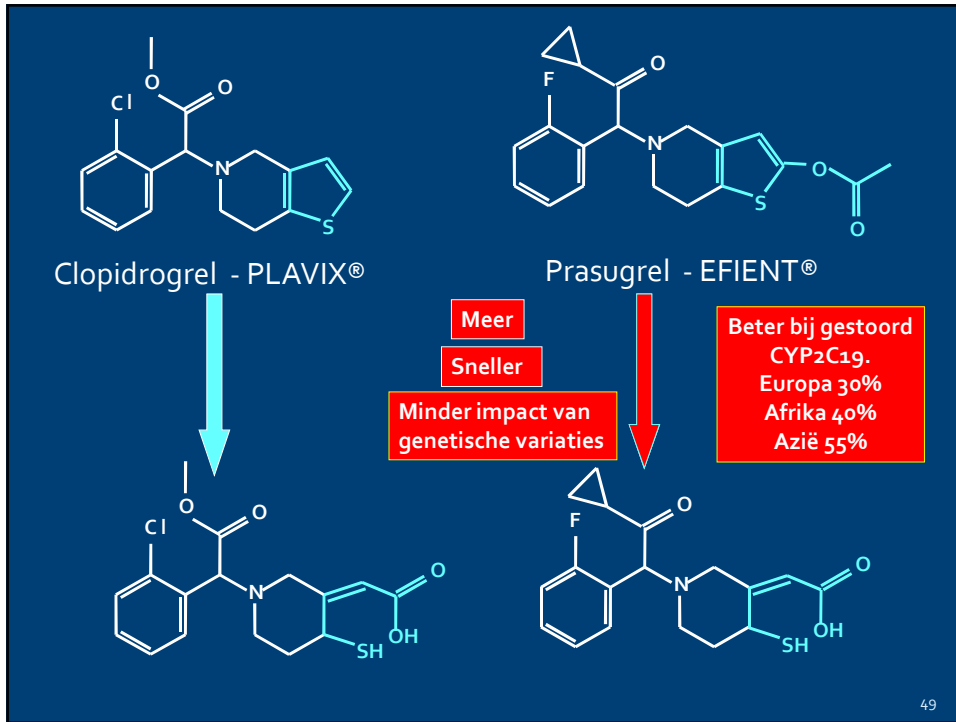
Clopidogrel - PLAVIX®

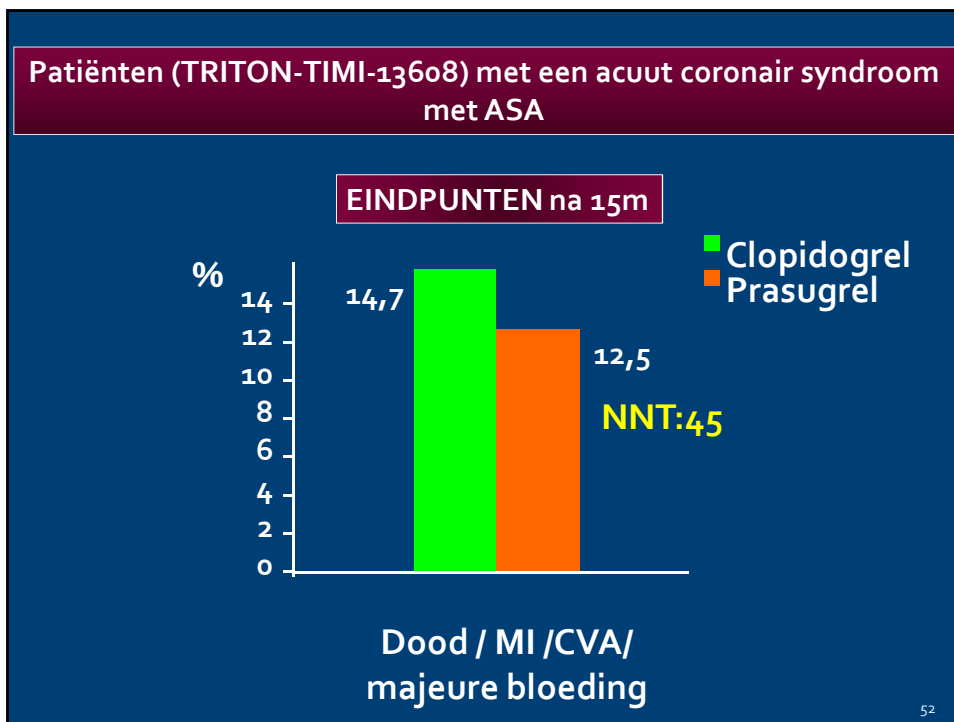
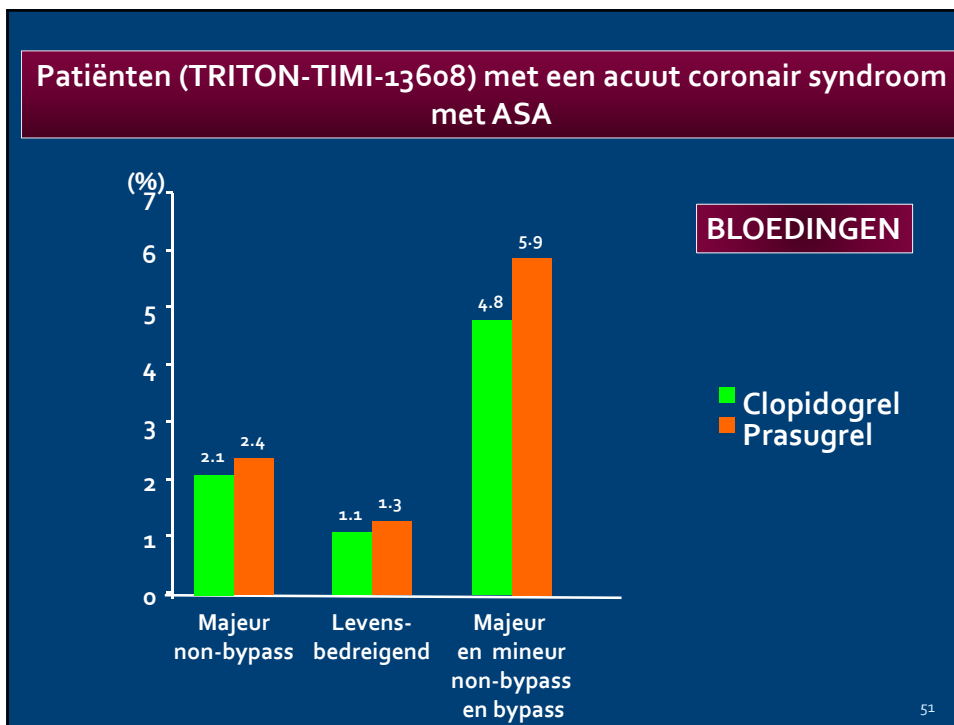


Prasugrel - EFIENT®

46







### Patiënten (CURE) met een acuut coronair syndroom

	CURE trial - N:12562	
	Clopidrogrel met ASA	Placebo met ASA
Dood - Cardiovasculair	5,1%	5,5%
Myocard Infarct	5,2%	6,7%
Dood :CV, MI en beroerte	9,3% 9,9% (PCI)	11,4% 12,1 % (PCI)
Bloeding (majeur)	3,7%	2,7%

53

## BIJWERKINGEN

### BLOEDINGEN

Intracraniaal, oog, hematoom, neus, gastro-intestinaal, purpura, hematurie, kwetsuur

- 75 jaar of < 60 kg: gevoeliger
- Prasugel is ook minder efficiënt bij > 75 jaar .

### Rash



Trombotische trombocytopenische purpura niet vastgesteld

Opletten:  
Neurologische afwijkingen  
Koorts  
Renale disfunctie

54

**OPLETTEN:**

Therapietrouw zeer belangrijk

Bij abnormaal bloedverlies (rectum, urine, neus, wonde .....

**Niet bij CVA of TIA- verleden**

Aanwijzingen CVA: zwakte en gevoelloosheid (eenzijdig); verwardheid, coördinatiestoornissen, duizeligheid, hevige hoofdpijn..

**Patiënten >75 jaar of <60 kg: niet en zo nodig slechts 5 mg/dag**

55

**Hoog bloedingrisico bij coronaire bypass operatie**

Stoppen bij operatieve ingreep (7-10 dagen), na 24H nieuwe oplaaddosis

Bij hoog CV risico: direct na de ingreep opstarten

Bij stent , operatie uitstellen.

Bij bloedingen: plaatjes transfusie. Enkel tranexamzuur bij levensbedreiging

**Te mijden: warfarine en analogen**

**Zeer voorzichtig met COX-inhibitoren, andere plaatjesremmers, anticoagulantia**

56

## KEUZE ?

**PRASUGREL**

(RESISTENTIE?)

**CLOPIDROGREL  
BIJ CVA- OF TIA VERLEDEN  
OF BIJ HOOG BLOEDINGSRISICO  
(4%)**

**WANNEER > 75 JAAR OF  
< 60 KG  
(16%)**

57

## **URGENTIE ANTICONCEPTIE ULIPRISTALACETAAT - ELLAONE®**

**Onbeschermde coïtus**

**Fout in de anticonceptieve barrière methode**

**Fout in de hormonale anticonceptie:**

- 2 pillen vergeten - 1<sup>ste</sup> week bij combinatiepil
- 1 pil vergeten of te laat innemen bij progestageen pil
- Gebruik van CYP<sub>450</sub> enzyme inducers als carbamazepine, rifampicine, St-Janskruid...

58



USA

3.000.000 ongewenste zwangerschappen per jaar

ENGELAND

42 concepties op 1000 meisjes (15 - 17 jaar) in 2007

BELGIË (2007) (GEGEVENS CRZ)

- 5568 zwangerschappen onder de 20 jaar, waarna 2806 geboortes
- 8,25 abortussen /1000 meisjes 15-19 jaar
- 0,4 abortussen /1000 meisjes < 14 jaar
- 4/1000 tienermeisjes werden moeder in Vlaanderen.
- 13,5% van alle zwangerschappen werden afgebroken (18705)

59

NU

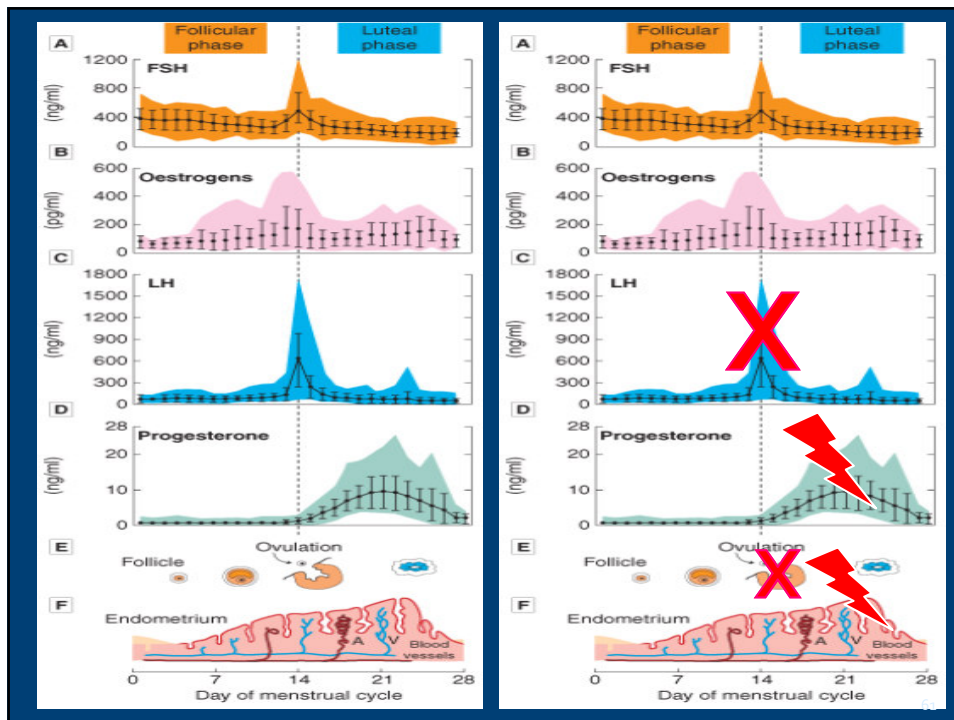
LEVONORGESTREL 1,5 MG IN 1 OF 2 MAAL  
TOT MAXIMUM 72H NA HET CONTACT  
(NORLEVO®-POSTINOR®)

**PROGESTERON AGONIST**

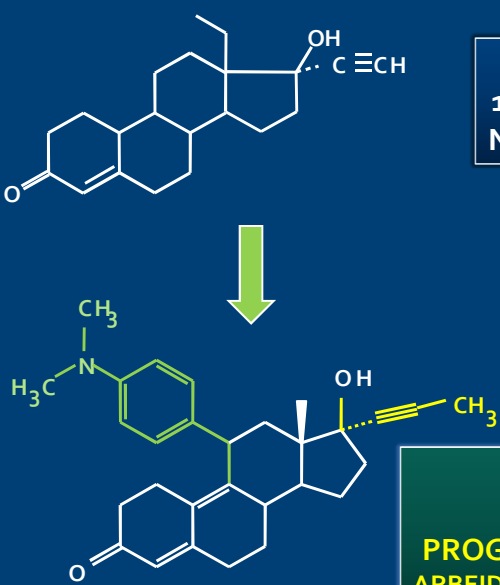
**KOPER HOUDEND IUD (OFF LABEL)**

**SLAAGKANSEN: > 99%**

60



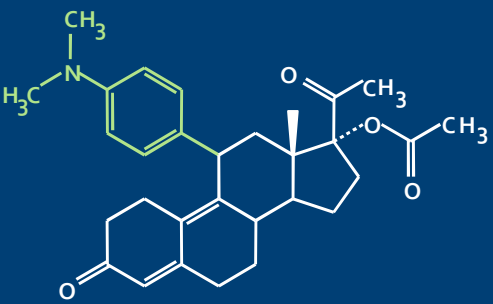
- OVULATIEREMMER
- STORING VAN DE IMPLANTATIE
- NIET ABORTEREND



**LEVONORGESTREL**  
 1 X 1,5 MG (OF 2 X 0,75 MG)  
 NORLEVO® - POSTINOR®

**MIFEPRISTON**  
 MIFEGYNE®  
**PROGESTERON ANTAGONIST**  
 ARBEIDINDUCTIE BIJ FOETALE DOOD  
 ABORTUS

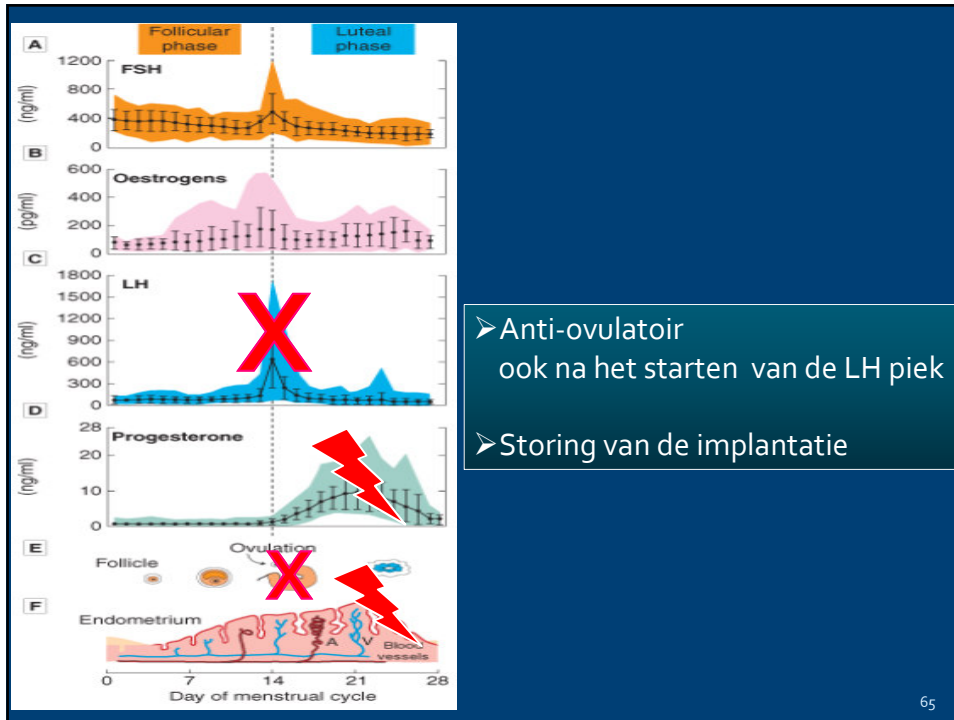
63



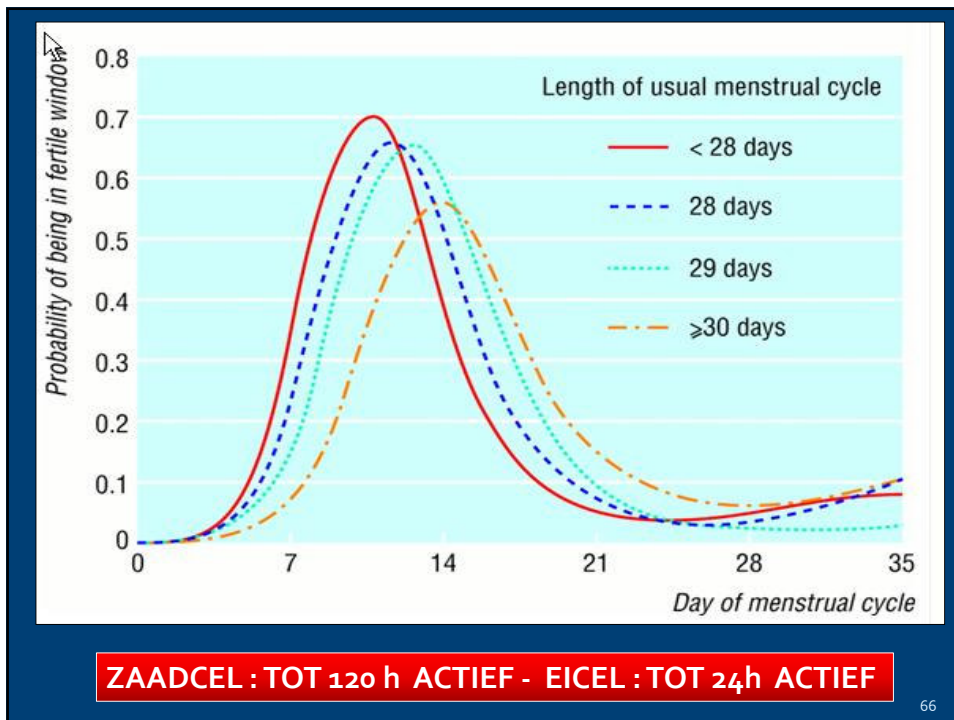
**ULIPRISTALACETAAT 30 MG**  
 ELLAONE®

**PARTIËLE PROGESTERON AGONIST**  
 (AGONIST OP A EN PARTIEEL AGONIST OP B)  
**(PROGESTERON RECEPTOR MODULATOR)**

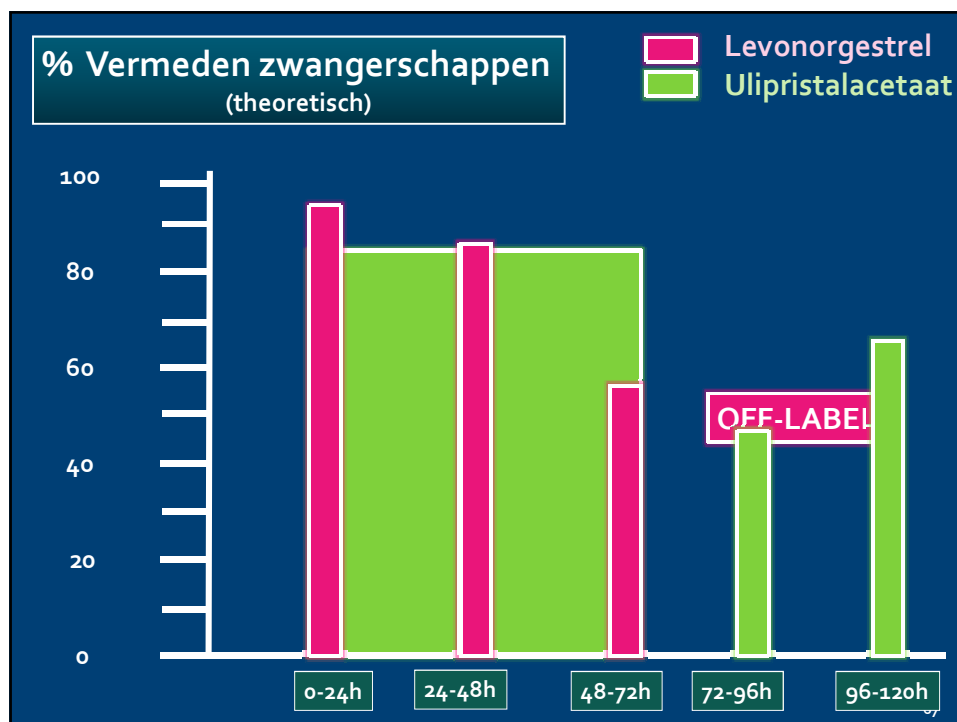
64



65



66



Activiteit tot 72 h  
na het seksueel contact  
te vergelijken - niet inferieur - met levonogestrel

Activiteit tot 120 h  
na het seksueel contact  
aangetoond

Metabolisme: vooral door CYP<sub>3A4</sub>  
(zoals levonorgestrel)  
Dus niet met inducers - best ook niet met remmers van CYP<sub>3A4</sub>

Niet met maagzuurremmers

Met voedsel: verhoogde AUC maar verkleinde C max  
Door urgentieaspect : geen belang

Niet bij borstvoeding (36h)  
Niet bij zwangerschap (effecten niet gekend)  
Niet onder de 18 jaar (niet getest)  
Slechts éénmaal/cyclus (niet getest)  
Stoort de hormonale anticonceptie

Niet bij ernstig astma dat onvoldoende reageert op corticoïden (?)  
(antigluocorticoïde werking)

69

## NEVENWERKINGEN

### ZEER VAAK

Versnelde of vertraagde menstruatie (tot 20 d.)  
Andere menstruatiestoornissen  
Buikpijn

### VAAK

Hoofdpijn, stemmingstoornissen, duizeligheid,  
vermoeidheid (verkeer!)  
Misselijkheid, braken (zo binnen de 3h: nieuwe tablet)  
Spierspasmen  
Infecties

70

## WAT VOLGT:

Nieuwe "GATRANEN" en "XABANEN",  
nu in registratie o.a. bij voorkamerfibrillatie

- Nieuwe P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> antagonisten (purine afgeleiden) met sterke, snelle maar reversiebele activiteit.
- Prostaglandine- en tromboxaan antagonisten

QLAIRA®, een klassiek contraceptivum met oestradiolvalerianaat als oestrogeen

71