



Apotheek Actueel

Een driemaandelijks uitgave van Academic Pharmaceutical Productions bv

jaargang 1 | nr. 1 | augustus 2011

STAND VAN ZAKEN

Vitamine D

dr. E.J. Vollaard, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog,
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Wat is vitamine D?

Vitamine D is een verzameling moleculen die rachitis kan voorkomen en genezen. De belangrijkste zijn cholecalciferol (D_3 , dierlijk) en ergocalciferol (D_2 , plantaardig). In Amerika is vitamine D_2 de enige medicinale vorm van vitamine D. Daar bedoelt men met vitamine D dan ook vitamine D_2 , maar voor ons staat het voor vitamine D_3 . Dat geeft misverstanden. In Nederland wordt in de geriatrie vaak een oplaaddosis van vitamine D_3 gebruikt van eenmaal per week 50.000 IE gedurende 8 weken en in de nefrologie van eenmaal per week 50.000 IE gedurende 13 weken.^{1,2} Die (ongevalideerde) schema's zijn echter bedoeld voor vitamine D_2 . Dat is minder potent dan vitamine D_3 , zeker bij intermitterend doseren.³ Met klakkeloos overnemen van deze Amerikaanse schema's geeft men dus te veel vitamine D_3 .

Hoe komen we eraan?

Ons vitamine D_3 wordt voor meer dan 90% in de huid gemaakt uit 7-dehydrocholecalciferol en UV-B-straling uit zonlicht, maar vrijwel alleen in de maanden zonder 'R' en vooral tussen 11 en 15 uur. Met één minimaal erythemateuze dosis zonlicht, waarbij een blanke huid 24 uur later nog net roze is, wordt de maximale dagproductie van vitamine D_3 bereikt. Daarna zijn aanmaak en afbraak met elkaar in evenwicht. In de zomer kan 10-20 minuten tussen de middag daarvoor genoeg zijn. Bij negroïde personen duurt dat 5-10 maal zo lang, maar de maximale dagproductie is gelijk. Bij blootstelling van heel het lichaam aan zonlicht is de maximale dagproductie van vitamine D_3 10.000-20.000 IE.^{1,4}

De opname van vitamine D_3 uit voedsel is gemiddeld 150 IE per dag.⁵ Gezond eten levert dus geen relevante bijdrage aan een goede vitamine D-status.

Van oktober tot maart wordt vrijwel geen vitamine D_3 geproduceerd. Daardoor ontstaat een seizoensfluctuatie waarbij de calcidiolspiegel eind februari 40% lager is dan begin september.^{6,7}

UITGEVER

Academic Pharmaceutical
Productions bv
Postbus 13341, 3507 LH Utrecht
T 030-2109521 | F 030-2109200

REDACTIERAAD

R. Lange, Amersfoort/dr. J.W.P.M. Overdiek,
Den Haag/E.M. Siedenburg, Den Haag/E.H. Wiltink,
Nieuwegein

DOELGROEP

Ziekenhuisapothekers en stadsapothekers

Redactie en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of van de advertenties. Uw gegevens zijn afkomstig van Cegedim. Voor meer informatie: 035-6955355.

© 2011 Academic Pharmaceutical Productions bv
Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Fysiologie

Cholecalciferol wordt in de lever omgezet in 25-hydroxyvitamine D₃ (calcidiol). Calcidiol wordt in de nier omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol), de meest actieve metaboliet.

De calcidiolspiegel bepaalt echter de vitamine D₃-status. Bepaling van de calcitriolspiegel heeft meestal geen zin omdat die strak gereguleerd wordt, maar bij vitamine D₃-deficiëntie kan die normaal of zelfs licht verhoogd zijn door hyperparathyreoïdie.¹

Het circulerende calcitriol oefent een endocriene functie uit, gericht op een optimale status van het bot.

Pas sinds enkele decennia is bekend dat vitamine D₃ ook een autocriene functie heeft. De vitamine D-receptor komt voor in vrijwel alle cellen van het lichaam en veel daarvan bevatten 1 α -hydroxylase voor lokale productie van calcitriol. Na binding van calcitriol aan de vitamine D-receptor in de celkern en binding van dit complex aan *vitamin D response elements* op het DNA kan de cel de juiste reactie geven op specifieke prikkels, maar alleen als de calcidiolspiegel hoog genoeg is. Daarna wordt calcitriol lokaal geïnactiveerd door 24-hydroxylering. De autocriene functie speelt onder andere een rol bij regulatie van de celcyclus en bij de preventie van infecties, carcinomen en auto-immuunziekten zoals diabetes mellitus type 1, de ziekte van Crohn, multiple sclerose en reuma.^{1,4,8}

De autocriene functie levert geen bijdrage aan de concentratie van circulerend calcitriol, behalve (pathologisch) bij sommige patiënten met granulomateuze aandoeningen zoals sarcoïdose, tbc en sommige lymfomen.⁴

Bij slechte nierfunctie kan de beschikbaarheid van renaal 1 α -hydroxylase onvoldoende worden voor handhaving van de optimale plasmaspiegel van calcitriol en suppressie van de PTH-spiegel, vooral als ook de calcidiolspiegel te laag is. Bij nierfalen moet α -calcidiol daarom niet worden gegeven in plaats van cholecalciferol, maar (zo nodig) naast cholecalciferol.²

Normaalwaarden, fysiologische waarden, streefwaarden en toxische waarden

Normaalwaarden

Normaalwaarden worden gedefinieerd als de waarden tussen de gemiddelde waarde ± 2 SD van de waarden in de gezonde populatie. Normaalwaarden worden meestal als de optimale waarden beschouwd. De waarden die daarbuiten liggen (2,5% aan beide zijden van de gausscurve van de gemeten waarden) beschouwt men als afwijkend en daarom als mogelijk pathologisch.

Normaalwaarden voor de vitamine D-status kunnen echter alleen overeenkomen met de optimale waarden als de blootstelling aan zonlicht voldoende groot is om die waarden te kunnen bereiken. Daar zit een probleem, want onze blootstelling aan zonlicht is veel lager dan waaraan wij zijn aangepast.^{9,10}

Fysiologische waarden

Fysiologische waarden zijn waarden waaraan de mens is aangepast door evolutie en natuurlijke selectie en die voor ons optimaal zijn.^{9,10} Dat zijn waarschijnlijk de calcidiolspiegels van mensen die heel het jaar volop aan zonlicht worden blootgesteld en niet overmatig gekleed zijn, zoals strandwachters in Miami. Hun calcidiolwaarden liggen tussen 135 en 225 nmol/l, ver boven de normaalwaarden van binnenwerkers in Miami van gemiddeld 68 nmol/l.¹¹

De fysiologische waarden van vitamine D moeten voldoende zijn om alle vitamine D-afhankelijke functies optimaal te laten verlopen en niet alleen om rachitis te voorkomen. Ze zouden dus ook voldoende moeten zijn voor de cruciale functie om een zuigeling voldoende vitamine D te geven met volledige borstvoeding. Dat is bij ons echter niet het geval, zodat deze baby's dagelijks 400 IE vitamine D₃-suppletie nodig hebben. Om te zorgen dat de baby voldoende vitamine D uit de borstvoeding krijgt, moet de moeder dagelijks 4000-6000 IE vitamine D gebruiken.¹² Dat toont aan dat heel onze bevolking vitamine D-deficiënt is, want de vitamine D-status van zogende vrouwen is niet veel anders dan van de rest van de bevolking.

Streefwaarden

Streefwaarden voor calcidiol zouden de waarden moeten zijn waarbij vitamine D₃-afhankelijke functies optimaal functioneren. Lange tijd was het voorkómen van rachitis de enige bekende functie van vitamine D₃. Daarvoor is 25-30 nmol/l meestal voldoende, dus dat werd de streefwaarde voor vitamine D.

Toen men ontdekte dat suppressie van de PTH-spiegel, een surrogaatparameter voor goede botmassa, niet maximaal was bij 30 nmol/l calcidiol maar doorging tot ten minste 50 nmol/l, werd dit de nieuwe streefwaarde voor calcidiol. Uit nog recenter onderzoek bleek dat bij maximale suppressie van de PTH-spiegel de minerale botdichtheid en de procentuele calciumresorptie toenamen tot ten minste 75-80 nmol/l en werd dit als streefwaarde voor calcidiol aanbevolen.¹³

Belangrijker dan surrogaatparameters zijn klinische eindpunten zoals afname van de kans op osteoporotische fractures. Ook op grond daarvan werd een streefwaarde van ten minste 75 nmol/l vastgesteld, al is dat slechts de laagste spiegel waarbij in klinisch onderzoek een significant verschil met placebo werd vastgesteld,¹³ niet de maximaal effectieve waarde.

De Gezondheidsraad noemt voor calcidiol nog steeds een streefwaarde van 30 nmol/l voor vrouwen tot 50 jaar en mannen tot 70 jaar en daarboven een streefwaarde van 50 nmol/l.⁵ Dit ligt echter ruim onder de laagste waarde (72 nmol/l) waarbij met vitamine D₃ in klinisch onderzoek een significante risicoreductie voor osteoporotische fractures werd bereikt ten opzicht van een placebogroep.¹⁴

Ook de streefwaarde van 75-80 nmol/l^{11,13} is echter te conservatief, omdat daarbij de vitamine D-activiteit in moedermelk te laag is om de baby te beschermen tegen rachitis, waarvoor een calcidiolspiegel boven 100 nmol/l nodig is.¹²

Toxische waarden

Met de dosis die nodig is voor de streefwaarden moet de bevolking natuurlijk wel beneden toxische waarden blijven, maar die liggen ver boven de hoogste gepropageerde streefwaarden van 100-150 nmol/l⁸ en de fysiologische waarden van 100-250 nmol/l.^{9,10} De laagste calcidiolspiegels bij bevestigde vitamine D₃-intoxicaties bij dagelijkse inname van vitamine D₃ liggen ten minste boven 500 nmol/l calcidiol, en vrijwel altijd boven 600 nmol/l.¹⁵

Met zonlicht kan men tot 20.000 IE vitamine D₃ per dag produceren.⁸ Hiermee is nooit toxiciteit aangetoond en ook niet met 10.000 IE vitamine D oraal per dag gedurende 5 maanden.¹⁵

Recent is echter aangetoond dat hoge laaddoses averechts kunnen werken. Terwijl met 100.000 IE vitamine D₃ om de vier maanden (822 IE/dag) het risico op osteoporotische fracturen met 30% wordt verlaagd,¹⁶ werd het met eenmaal per jaar 500.000 IE met 30% verhoogd (1374 IE per dag).¹⁷ Daarbij geeft men echter in één dosis 25 maal de maximale natuurlijke dagdosis vitamine D₃ uit zonlicht. Dat is dus te veel van het goede.

Met een laaddosis van 100.000 IE wordt de piekspiegel na een week bereikt.¹⁸ Daarom lijkt het verstandiger om met laaddoses niet hoger te doseren dan 100.000 IE eenmaal per week, zodat het risico wordt vermeden dat calcitriol van het vitamine D-bindend eiwit wordt verdrongen door een overmaat cholecalciferol en metabolieten daarvan.¹⁵

Dosering van vitamine D₃

Onderhoudsdosis

Per 1000 IE vitamine D₃ per dag stijgt de calcidiolspiegel gemiddeld met 25 nmol/l tot 50 nmol/l en met 15 nmol/l van 50 tot 100 nmol/l.¹⁹ Voor een gemiddelde calcidiolspiegel van 50 nmol/l is dus heel het jaar 2000 IE vitamine D₃ per dag nodig uit zonlicht, voedsel en suppletie.

Voor een gemiddelde spiegel van 80 nmol/l is gemiddeld 2000 IE méér nodig dan voor een spiegel van 50 nmol/l, dus in totaal 4000 IE per dag.

Als men de uitgangsspiegel van calcidiol weet, kan men op deze wijze berekenen hoe hoog de onderhoudsdosis moet zijn om op de gewenste spiegel uit te komen.¹⁹

Laaddosis

Bij een onderhoudsdosis van cholecalciferol wordt de plateauwaarde van de calcidiolspiegel pas na 3-4 maanden bereikt. Daar worden fouten mee gemaakt. Zo publiceerden Urushima e.a. in 2010 een significante afname van de kans op het krijgen van influenza A met 42% bij schoolkinderen (van gemiddeld 35 kg) bij profylaxe met 1200 IE vitamine D per dag.²⁰ De inname begon echter pas half december en de piek van de epidemie was half januari alweer voorbij, toen pas de helft van de stijging van de calcidiolspiegel was bereikt. Daardoor kan het preventief effect van 1200 IE vitamine D₃ bij influenza A worden onderschat. Men had 2-3

maanden eerder moeten beginnen of men had moeten starten met een laaddosis.

Met een laaddosis vitamine D₃ van 100.000 IE vonden Ilahi e.a. na een week een gemiddelde stijging van de calcidiolspiegel van 37 nmol/l.¹⁸ Als de uitgangswaarde meer dan 37 nmol/l beneden de gewenste calcidiolspiegel ligt, moet men dus een week na de eerste laaddosis een tweede laaddosis geven. Een week na de laatste laaddosis start men met de berekende onderhoudsdosis. Controle van de plasmaspiegel een week na de laaddosis en een maand na starten van de onderhoudsdosis is gewenst, want de inter-individuele spreiding is groot.

Voor zowel de onderhoudsdosis als voor de laaddosis zal de gewenste waarde beter worden benaderd als men rekening houdt met het gewicht en de BMI (lagere spiegel bij hogere BMI, maar relatie nog niet precies vastgesteld).

Overwegingen bij het suppletiebeleid

Dosering van vitamine D zonder kennis van de plasmaspiegels

De streefwaarde van 75 nmol/l is gebaseerd op klinisch onderzoek met 700-800 IE vitamine D per dag waarmee significant minder osteoporotische fracturen werden bereikt dan met placebo en een gemiddelde calcidiolspiegel van ten minste 72 nmol/l werd bereikt.¹³

Geldt 75 nmol/l nu als streefwaarde voor het gemiddelde van de populatie of voor ieder individu? Strikt genomen geldt het voor de populatie, maar een arts behandelt patiënten individueel en niet per groep. Hij zal dus willen dat ieder van zijn patiënten een spiegel boven de streefwaarde heeft. Daar heeft hij ook groot gelijk in, want in een onderzoeksgroep met vitamine D₃ is het risico op osteoporotische fracturen hoger naarmate de calcidiolspiegel lager is. De patiënten die toch een fractuur krijgen, zitten vooral in de linkerhelft van de gausscurve van de verdeling van de calcidiolspiegels. Hoeveel vitamine D heeft men nu nodig om 97,5% van de populatie boven 75 nmol/l te krijgen? De standaarddeviatie van de gausscurve van de verdeling van de vitamine D-waarden is 20 nmol/l.²¹ Om niet 50% maar 97,5% van de bevolking boven 75 nmol/l te krijgen, moet dus heel de gausscurve van de verdeling van de plasmaspiegels van calcidiol 40 nmol/l opschuiven naar rechts. Daarvoor is per dag 600 IE extra nodig om de calcidiolspiegel te verhogen van 35 naar 50 nmol per liter (15/25 maal 1000 IE) en nog eens 1650 IE per dag om de calcidiolspiegel te verhogen van 50 naar 75 nmol/l (25/15 maal 1000 IE; zie Onderhoudsdosis hiervoor). In totaal is dus 3050 IE vitamine D₃ per dag nodig om 97,5% van de bevolking boven 75 nmol/l calcidiol te krijgen, als 800 IE per dag nodig is om de helft van de bevolking boven 75 nmol/l te krijgen.

Dit probleem wordt duidelijk in een onderzoek uit Venlo waarin de calcidiolspiegel werd gemeten van patiënten die werden opgenomen met een osteoporotische fractuur.¹⁹ Daaruit bleek dat 37% van de patiënten ouder dan 70 jaar een plasmaspiegel van 50 nmol/l (streefwaarde Gezondheidsraad 2008) niet zou

halen met 800 IE vitamine D₃ per dag (advies van de Gezondheidsraad 2008 bij osteoporotische fracturen), laat staan een streefwaarde van 75 nmol/l.

De auteurs concluderen dan ook terecht dat secundaire profylaxe met vitamine D₃ moet worden gegeven op geleide van individuele calcidiolspiegels, ofwel met veel hogere doses dan nu worden aanbevolen.¹⁹

Vitamine D-dosering op geleide van plasmaspiegels

Als we zouden gaan doseren op geleide van de plasmaspiegels, rijst een nieuw probleem: de seizoensfluctuatie van de calcidiolspiegel van 40%.^{6,7} Wanneer moet de streefwaarde gehaald worden? Gemiddeld door heel het jaar heen of in de winter, tijdens de laagste waarde van het jaar? Ik denk het laatste, dus dan zal men moeten zorgen dat de calcidiolspiegel eind februari boven de streefwaarde is.

Als de plasmaspiegel van de patiënt beneden de streefwaarde ligt, zullen de meeste artsen dezelfde dosis voorschrijven, ongeacht wanneer de plasmaspiegel geprikt is. Dat kan ertoe leiden dat heel het jaar suppletie wordt gegeven als in februari een calcidiolspiegel wordt gevonden die net beneden de streefwaarde ligt, terwijl de betreffende persoon (als hij buiten komt) ook zonder suppletie vrijwel heel het jaar boven de streefwaarde zou zitten omdat de spiegel vanaf maart vanzelf omhoog gaat. Als daarentegen bij iemand in september een spiegel net boven de streefwaarde wordt gevonden, zal die waarschijnlijk heel het jaar géén suppletie krijgen, terwijl die persoon zonder suppletie vrijwel heel het jaar beneden de streefwaarde zal zijn. De interpretatie van de calcidiolspiegel moet dus seizoensafhankelijk worden gemaakt, maar daar bestaan geen uitgewerkte richtlijnen voor.

Ook zijn er aanwijzingen dat fluctuatie van de calcidiolspiegel niet gunstig is, los van de hoogte van de calcidiolspiegel.²² Een vlakke calcidiolspiegel is fysiologischer dan een fluctuerende spiegel. We komen tenslotte uit de tropen en daar zijn de spiegels heel het jaar vrijwel hetzelfde. Daarvoor zou men echter de dosis van vitamine D₃ een paar keer per jaar moeten bijstellen, wat moeilijk haalbaar is. Mogelijk zou men de vitamine D₃-suppletie in de zomer kunnen staken of verlagen bij mensen die regelmatig tussen de middag in de zon komen, als dat tenminste met blote armen en benen is. Voor de meeste binnenwerkers is dat echter een illusie.

Rol van de apotheker

De vitamine D-status van de Nederlandse bevolking is slecht en zelfs de te bescheiden adviezen van de Gezondheidsraad worden niet uitgevoerd. Apothekers dienen er in het FTO en door informatie aan de bevolking voor te zorgen dat ten minste deze adviezen worden uitgevoerd. Veel beter is echter dat heel de bevolking natuurlijke, fysiologische calcidiolspiegels krijgt (>100 nmol/l heel het jaar).⁸⁻¹⁰

Literatuur

- 1 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- 2 Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Richtlijn Chronische nierschade. 2009.
- 3 Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin D₃ is more potent than vitamin D₂ in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5387-91.
- 4 Holick MF. Vitamin D: Extraskelatal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:381-400.
- 5 Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008.
- 6 Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:860-8.
- 7 Kragt J, Amerongen B van, Killestein J, et al. Higher levels of 25-hydroxy-vitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler.* 2009;15:9-15.
- 8 Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:107-18.
- 9 Heaney RP. Finding the appropriate referent for vitamin D. *Public Health Nutr.* 2011;4:749-50.
- 10 Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health. *Progr Biophys Mol Biol.* 2006;92:26-32.
- 11 Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D deficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
- 12 Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr.* 2008;27:690-701.
- 13 Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int.* 2005;16:7713-6.
- 14 Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: What is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:789-95.
- 15 Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: The risk of additional vitamin D. *Ann Epidemiol.* 2009;19:441-5.
- 16 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and morbidity in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469.
- 17 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303:1815-22.
- 18 Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:688-91.
- 19 Bergh J van den, Geel T van, Geusens P. Bij alle fractuurpatiënten vitamine D bepalen? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:840-3.
- 20 Urushima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial in vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255-60.
- 21 Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP. Vitamin D status in a rural postmenopausal female population. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:395-402.
- 22 Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res.* 2009;29:3675-84.

Referenties:

1. Eriksson B.J. et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2765-75.
2. Lassen M.R. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2776-85.
3. Kakkar A.K. et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:31–39.
4. IB-tekst Xarelto.

Xarelto 10 mg tabletten.

Samenstelling: Werkzame bestanddeel: 10 mg rivaroxaban. Hulpstoffen: microkristallijne cellulose, natriumcrosarmellose, lactosemonohydraat, hypromellose, natriumlaurylsulfaat, magnesiumstearaat, macrogol 3350, hypromellose, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172).

Indicatie: Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstoffen; klinisch significante actieve bloeding; leveraandoening gepaard gaande met coagulopathie en een klinisch relevant bloedsrisico; zwangerschap en borstvoeding.

Waarschuwingen en voorzorgen: Behandeling met rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten: - die een heupfractuuroperatie hebben ondergaan, - gelijktijdig een systemische behandeling krijgen met sterke remmers van CYP3A4 en Pgp, waaronder azol-antimycotica (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol) of HIV-protease-remmers (bijv. ritonavir), - met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <15 ml/min, - onder de 18 jaar. De volgende subgroepen van patiënten hebben een verhoogd risico op bloedingen en moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen: patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 - 29 ml/min), patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 - 49 ml/min) die gelijktijdig andere geneesmiddelen krijgen die plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen, cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (geclassificeerd als Child Pugh B) wanneer dit niet gepaard gaat met coagulopathie; patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zoals NSAID's, acetylsalicylzuur, plaatjesaggregatierepressoren of andere anticoagulantia) of met de matige remmer van CYP3A4 en Pgp fluconazol, aangeboren en verworven bloedingstoornissen, ernstige hypertensie die niet onder controle is, actieve ulceratieve maagdarmsstoornis, recente zweervorming in het maagdarmlkanaal, vasculaire retinopathie, recente intracraniale of intracerebrale bloeding, intraspinale of intracerebrale vaatafwijkingen, recente hersenoperatie of een spinale of oftalmologische operatie. Sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) moeten met voorzichtigheid worden gebruikt omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van rivaroxaban en dus de effectiviteit kan verminderen. Bijzondere zorg is geboden bij neuraxiale anesthesie of spinalelepidurale punctie.

Bijwerkingen: Vaak: verhoogd GGT, verhoogde transaminases (incl. verhoogde ALT- en AST-waarden), anemie (incl. betreffende laboratoriumwaarden), misselijkheid, osteoporese (incl. postoperatieve anemie en wondhemorragie). Soms: verhoogd lipase, verhoogd amylase, verhoogd bloedbilirubine, verhoogd LDH, verhoogd alkalische fosfatase, tachycardie, trombozytemie (incl. verhoogde plaatjestelling), syncope (incl. bewustzijnsverlies), duizeligheid, hoofdpijn, constipatie, diarree, abdominale en gastro-intestinale pijn (incl. pijn in de bovenbuik, vervelend gevoel in de maag), dyspepsie (incl. vervelend gevoel in het epigastrium), droge mond, braken, verminderde nierfunctie (incl. verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum), pruritus (incl. zeldzame gevallen van generaliseerde pruritus), huiduitslag, urticaria (incl. zeldzame gevallen van generaliseerde urticaria), kneuzing, pijn in de extremiteiten, wondsecretie, hemorragie (incl. hematoom en zeldzame gevallen van spierhemorragie), hemorragie van het maagdarmlkanaal (incl. bloeding van het tandvlees, rectale hemorragie, hematemes), hematurie (incl. bloed in de urine), genitale hemorragie (incl. menorrhagie), hypotensie (incl. bloeddrukdaling, procedure hypotensie), bloedneus, gelocaliseerd oedeem, perifeer oedeem, zich onwel voelen (incl. vermoeidheid, asthenie), koorts. Zelden: verhoogd geconjugeerd bilirubine (al dan niet gepaard gaande met verhoogde ALT-waarden), allergische dermatitis, abnormale leverfunctie. Frequentie niet bekend: bloedingen in een kritisch orgaan (bijv. hersenen), adrenale hemorragie, conjunctivale hemorragie, hemoptysis, overgevoeligheid, geelzucht.

Handelsvorm: Dosage met 10, 30 of 100 tabletten.

Nummers van de vergunning: EU/1/08/472/001-008.

Vergunninghouder: Bayer Schering Pharma AG, 13342 Berlin, Duitsland.

Verdere informatie beschikbaar bij: Bayer B.V., Divisie Bayer Schering Pharma, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht, tel. 0297 280 666.

Afleveringsstatus: UR. Voor volledige productinformatie: zie SmPC.

Vergoeding: Xarelto wordt volledig vergoed.

Versie: Mei 2009.

Xarelto disease website:
www.thrombosisadviser.com



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Xarelto biedt superieure effectiviteit t.o.v. enoxaparine met vergelijkbaar laag bloedingsrisico:



Significante reducties t.o.v. enoxaparine voor totale VTE* en ernstige VTE bij electieve heup- en knie vervangende chirurgie^{1,2}**



Vergelijkbare incidentie van bloedingen t.o.v. enoxaparine^{1,2,3}

... in combinatie met het gemak van een vaste, eenmaal daagse, orale dosering zonder noodzaak tot monitoring⁴



- * Totale VTE = DVT, niet-fatale PE en mortaliteit
- ** Ernstige VTE = proximale DVT, niet-fatale PE en VTE-gerelateerde mortaliteit

De eerste in orale, directe Factor Xa inhibitie

Xarelto[®]
rivaroxaban

Eenvoud in stolselpreventie



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Voor referenties en verkorte productinformatie zie elders in dit blad