

NIEUWE ORALE ANTICONCEPTIEPIL MET ESTETROL

1 december 2021

Frans M. Helmerhorst,

Astrid van Hylckama Vlieg, Marielle A.E. Nieuwhof

Samenvatting

Onlangs is Drovelis[®], een pil met het nieuwe oestrogeen estetrol, door het EMA op de Europese markt toegelaten. De betrouwbaarheid van deze combinatiepil met drospirenon is niet in gecontroleerde studies onderzocht. Ook ontbreekt een vergelijking met de combinatiepil met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel die in Nederland als eerste keuze wordt aangeraden. In onderzoek naar de biomarkers die trombosericiteit voorspellen, lijkt de nieuwe combinatie een licht voordeel te hebben ten opzichte van de eerstekeuzepil. Het daadwerkelijke trombosericiteit is nog niet onderzocht in langlopend gecontroleerd onderzoek. Vanwege de ontbrekende informatie over zowel betrouwbaarheid als trombosericiteit is Drovelis[®] nog geen alternatief voor de standaard eerste- en tweedekeuze-combinatiepillen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Er is geen gecontroleerd onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van estetrol/drospirenon ten opzichte van een combinatiepil met ethinylestradiol.**
- **Over enig voordeel met betrekking tot bloedingsspatronen of cycluscontrole is op basis van de huidige onderzoeken geen uitspraak te doen.**
- **Het trombosericiteit van estetrol/drospirenon ten opzichte van de bestaande combinatiepillen is nog niet in te schatten vanwege het ontbreken van onderzoek hiernaar.**
- **Er is geen enkele reden om de voorkeur uit te spreken voor de nieuwe combinatiepil met estetrol ten opzichte van de bestaande combinatiepillen waarmee veel meer ervaring is opgedaan.**

Nieuw oestrogeen

In mei 2021 zijn in Europa twee nieuwe combinatiepillen geregistreerd met een combinatie van het oestrogeen estetrol en het progestageen drospirenon.^{1,2} Deze pil zal in Nederland waarschijnlijk op de markt worden gebracht met de merknaam Drovelis[®]. Estetrol is een oestrogeen dat door de menselijke foetus wordt geproduceerd tijdens

de zwangerschap en in hoge concentraties voorkomt in het bloed van kind en moeder.³

Volgens een 'advertorial' van de registratiehouder Gedeon Richter is "Estretol een natuurlijk hormoon en is het eerste oestrogeen dat een selectieve activiteit in weefsels vertoont, een zogenaamde NEST (Natural Estrogen, with Selective action in Tissues)". Estetrol zou in tegenstelling tot andere oestrogenen een blokkerende werking hebben op de oestrogeenreceptor op de celmembranen. In theorie zou het daarmee een lager trombosericiteit hebben en een lager risico op bijvoorbeeld borstkanker. De term 'natuurlijk' wordt vaak gebruikt om te suggereren dat een product veiliger zou zijn. De theorieën rondom een verminderd trombosericiteit zijn echter nog niet getoetst in observationeel onderzoek naar estetrol in combinatie met drospirenon.

In dit artikel worden de betrouwbaarheid, het bloedingsspatroon en het trombosericiteit van de combinatie estetrol/drospirenon besproken.

Estetrol

Estetrol is een humaan oestrogeensteroïde en wordt tijdens de zwangerschap geproduceerd door de foetale lever. Het bereikt de maternale bloedsomloop via de placenta. De fysiologische functie van estetrol is onbekend. Omdat estetrol vier hydroxylgroepen heeft, wordt het in de literatuur vaak aangeduid met E4.³

Estetrol heeft antigonadotrope activiteit en verlaagt voornamelijk de spiegel van het follikelstimulerend hormoon (FSH). Het wordt na inname snel opgenomen in het bloed. Het bindt niet aan het 'sex hormone binding globulin' (SHBG) en dit betekent dat het trombosericiteit in theorie lager zou zijn dan bij pillen met ethinylestradiol (zie Achtergrondinformatie). De halfwaardetijd van estetrol is ongeveer 24 uur, en het wordt voor het grootste deel uitgescheiden via de urine (69%).²

I · N · H · O · U · D

Nieuwe orale anticonceptiepil met estetrol 129

Cardiovasculaire risicoreductie met visolie (Vazkepa) 134

Drovelis®

Volgens een persbericht van de ontwikkelaar van estetrol zal de combinatiepil in Europa door Gedeon Richter onder de merknaam Drovelis® worden verkocht.⁴ Dit product is op het moment van verschijnen van dit artikel nog niet in Nederland op de markt. Drovelis® is samengesteld uit 15 mg estetrol(monohydraat) (overeenkomend met 14,2 mg estetrol) en 3 mg drospirenon. Het middel is verkrijgbaar in strips met 28 tabletten (24 roze actieve tabletten en 4 witte placebotabletten).² In de Verenigde Staten is dit middel al op de markt onder de naam Estelle®.

Richtlijn anticonceptie

De recente richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) stelt de combinatiepil met levonorgestrel 150 µg en ethinylestradiol 30 µg als eerste keuze voor een combinatiepil bij anticonceptie. Volgens de richtlijn is het belangrijk bij de keuze van een combinatiepil rekening te houden met de betrouwbaarheid, het gebruiksgemak en daarmee samenhangend eventuele wensen over het te verwachten bloedverlies en het risico op ernstige bijwerkingen, zoals veneuze trombo-embolieën.⁵ De bestaande combinatiepil met drospirenon als progestageen is geen eerste of tweede keus. Deze combinatiepil valt in de groep hormonale anticonceptiva waarbij het risico op trombose is toegenomen ten opzichte van het risico bij de eerste- of tweedekezepillen.

Onderzoek naar de betrouwbaarheid

In onderzoek wordt de betrouwbaarheid van een anticonceptivum bepaald in een specifieke onderzoekspopulatie. De betrouwbaarheid van anticonceptiva is echter afhankelijk van psychologische en sociologische factoren zoals onderwijs en economische status. Gerandomiseerd onderzoek is daardoor kostbaar en ingewikkeld. Het meest haalbare alternatief is dan ook gecontroleerd observationeel onderzoek waarbij twee combinatiepillen met elkaar worden vergeleken binnen een bepaalde populatie.

De betrouwbaarheid van anticonceptiva kent drie verschillende uitkomstmaten, de Pearl-index, het WHO-effectiviteitscijfer en de 'lifetime'-tabel (zie kader). De lifetime-tabel houdt rekening met de variabiliteit in betrouwbaarheid van het anticonceptiemiddel in de loop van de tijd en is daarmee goed te gebruiken in onderzoek.

De betrouwbaarheid van estetrol/drospirenon is uitsluitend onderzocht in twee open-label, niet-gecontroleerde, fase 3-studies (effectiviteitsstudies) in Europa en Noord-Amerika. Er zijn geen effectiviteitsgegevens bekend uit gecontroleerd observationeel onderzoek tussen 15 mg estetrol/3 mg drospirenon en de in Nederland als eerste keuze aangemerkte combinatiepil met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel.

Uitkomstmaten betrouwbaarheid anticonceptiemethoden

Pearl-index

De Pearl-index geeft aan hoeveel zwangerschappen er optreden als de genoemde methode gedurende

100 vrouwenjaren wordt gebruikt. Een 'vrouwenjaar' is 12 maanden ofwel 13 cycli van gemiddeld 28 dagen. De Pearl-index meet dus voor 1.300 cycli het aantal zwangerschappen. Een Pearl-index van 2 betekent in theorie dat van de 100 vrouwen die een bepaalde vorm van geboorteregeling gedurende 1 jaar gebruiken, twee vrouwen zwanger worden.

WHO-effectiviteitscijfer

Het WHO-effectiviteitscijfer is gebaseerd op het aantal zwangerschappen dat optreedt als een bepaalde methode door 100 vrouwen consistent en correct gedurende 1 jaar wordt gebruikt ('perfect use'). De WHO geeft aan dat bij 'perfect use' het effectiviteitscijfer voor de combinatiepil 0,3 is.⁶

'Lifetime'-tabel

Het WHO-effectiviteitscijfer en de Pearl-index hebben als nadeel dat geen rekening wordt gehouden met de variabiliteit in de betrouwbaarheid van het anticonceptivum. Zo daalt de Pearl-index bij het gebruik van de combinatiepil na verloop van tijd omdat de kans op zwangerschap in de eerste maanden hoger is. Vergelijkingen zijn daarom niet optimaal. Om een dergelijk probleem te voorkomen, wordt de 'lifetime'-tabel toegepast waarbij het zwangerschapsgetal per maand van anticonceptivumgebruik kan worden berekend. Het cumulatieve resultaat over een bepaalde periode van de ene methode kan betrouwbaarder met een andere methode worden vergeleken.

Europees onderzoek

De eerste registratiestudie, uitgevoerd in Europa en Rusland, had als doel het bepalen van de effectiviteit van estetrol/drospirenon in het voorkomen van zwangerschappen bij heteroseksueel actieve vrouwen van 18 tot 35 jaar.⁷ De primaire uitkomstmaat was de Pearl-index van estetrol/drospirenon. Deze vrouwen gebruikten de combinatiepil gedurende een jaar, overeenkomend met 13 cycli van 28 dagen.

Van de 1.353 vrouwen met de leeftijd tussen 18 en 35 jaar die de studie begonnen, hebben 1.052 (77,8%) de volledige studie afgerond. Zeven vrouwen zijn zwanger geworden, van twee vrouwen is de geschatte conceptiedatum echter vastgesteld voordat de studie begon. De 'lifetime'-calculatie is de algemeen geaccepteerde manier om de kans op zwangerschap tijdens een anticonceptie vast te stellen.⁸ Deze is in deze studie 0,45% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,19-1,09). De Pearl-index op deze vijf zwangerschappen is in deze groep 0,47 (0,15-1,11).⁷ De anticonceptierichtlijn van het NHG houdt de WHO-effectiviteitscijfers aan, namelijk het aantal zwangerschappen per 100 vrouwen per jaar bij consistent en correct gebruik van een combinatiepil. Dit is 0,3 voor combinatiepillen.^{6,5}

De uitval in deze studie was 301 van de 1.353 vrouwen van 18 tot 35 jaar. 97 deelnemers daarvan vielen

uit door bijwerkingen die niet waren gerelateerd aan bloedingsproblemen, 47 door bloedingsproblemen. De uitval door intrekken van consent en 'lost to follow-up' was respectievelijk 72 en 38.⁷

Amerikaans onderzoek

De tweede registratiestudie werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada en was van opzet grotendeels gelijk aan de eerste registratiestudie.⁹ Deze studie includeerde echter vrouwen van 16 tot 35 jaar. Primaire uitkomstmaat was de Pearl-index van estetrol/drospirenon.

Van de 1.674 vrouwen met de leeftijd tussen 16 en 35 jaar die de studie begonnen, hebben 899 (53,7%) de volledige studie afgerond. In deze studie werden 26 zwangerschappen gerapporteerd. De 'lifetime'-calculatie is in deze studie 2,06% (95%BI 1,40 tot 3,04). De Pearl-index op deze 26 zwangerschappen is in deze groep 2,65 (1,73 tot 3,88).

De uitval in deze studie was 848 van de 1.674 vrouwen van 16 tot 35 jaar. 118 daarvan vielen uit door bijwerkingen die niet waren gerelateerd aan bloedingsproblemen, 46 door bloedingsproblemen. De uitval door intrekken van consent en 'lost to follow-up' was respectievelijk 166 en 268.⁹

Beschouwing

Omdat beide fase 3-studies niet gecontroleerd zijn, is het niet mogelijk de betrouwbaarheid van deze nieuwe pil te vergelijken met die van andere orale anticonceptiva. Het hoge aantal uitvallers in beide onderzoeken maakt de resultaten minder robuust. Op basis van het registratieonderzoek verdient de combinatiepil met estetrol nog geen plaats in de richtlijnen, en is het geen alternatief voor de combinatiepillen waarmee al jarenlange ervaring bestaat.

Verskil in Pearl-index

Opvallend is het verschil in Pearl-index dat wordt gevonden in de Europese en de Amerikaanse studie. De auteurs van de Amerikaanse studie geven aan dat deze Pearl-index in de Verenigde Staten in lijn ligt met die van andere anticonceptiva, maar vergelijken deze vervolgens slechts indirect met een pil met een zeer lage dosering (10 µg ethinylestradiol) en een vaginale ring, en niet met een tweede-generatie-anticonceptiepil met een gebruikelijke dosis, zoals een pil met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel.⁹ In een Amerikaans cohortonderzoek uit 2011 wordt voor een pil met 20 µg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon (24 dagenregime) een 'lifetime'-calculatie gevonden van 2,1% (1,7 tot 2,4) en een Pearl-index van 1,6 (1,4 tot 1,9).¹⁰

Andere studies laten inderdaad een voor de Verenigde Staten in de loop der jaren oplopende Pearl-index zien, die hoger ligt dan de Pearl-index die door de WHO wordt aangegeven voor de combinatiepil.⁶ Mogelijk dat de hogere zwangerschapscijfers in de Verenigde Staten worden veroorzaakt door verschillen in het gezondheidszorgsysteem en het daarmee samenhangende minder 'perfecte' gebruik van orale anticonceptie in de Verenigde Staten.¹¹

Onderzoek naar het bloedingspatroon

Cycluscontrole (doorbraakbloedingen, spotting, amenorroe) is, na de betrouwbaarheid, de belangrijkste factor voor acceptatie van de anticonceptiepil. Er is slechts één onderzoek met als uitkomstmaat cycluscontrole en bloedingspatroon. Dit is een fase 2-onderzoek, waarin de optimale dosering van de combinatiepil werd onderzocht. In deze studie werd estetrol in verschillende doseringen (15 of 20 mg) en met twee verschillende progestagenen (3 mg drospirenon en 150 µg levonorgestrel) vergeleken met een meefasepil met (1 tot 3 mg) estradiolvaleraat en (2 of 3 mg) diëno-gest (Qlaira®). Estetrol/drospirenon is niet in de uiteindelijk geregistreerde dosering (15/3 mg) in gerandomiseerd onderzoek vergeleken met een pil met ethinylestradiol en levonorgestrel. Qlaira® wordt in Nederland weinig gebruikt (487 gebruikers in 2020) en is geen eerstekeuzepil.^{12,5} Een vergelijking met de eerstekeuzepil (30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel) zou gewenst zijn. Over het gebruiksgemak van estetrol/drospirenon is op basis van het bloedingspatroon op dit moment geen conclusie te trekken.

Tromboserisico

Gebruik van hormonale anticonceptiva is geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombose. Naast factoren zoals leeftijd, roken of obesitas kan de dosis van het oestrogeen en het type progestageen in de combinatiepil het risico op trombose beïnvloeden. Voor nieuw ontwikkelde combinatiepillen zijn veelal geen gegevens uit gecontroleerd onderzoek beschikbaar aangezien de incidentie van veneuze trombose bij jonge vrouwen laag is (ca. 1/10.000 vrouwen per jaar). Er zijn dus grote observationele studies met een lange follow-up vereist voor exacte schattingen van het relatieve risico ten opzichte van de bestaande anticonceptiepillen. Dit geldt ook voor de combinatiepil met 15 mg estetrol en 3 mg drospirenon.

Er kan echter al in een vroeger stadium, in de periode tussen introductie van een nieuw middel en de publicatie van onderzoeksresultaten gebaseerd op harde uitkomstmaten, worden gekeken naar de effecten van nieuwe anticonceptiepillen op het stollingssysteem. Bestaande combinatiepillen hebben een protrombotisch effect via activatie van verschillende stollingsfactoren. Het netto effect hiervan op het risico op veneuze trombose is echter moeilijk in te schatten. De APC (geactiveerd proteïne C)-resistentietest is ontwikkeld om een totaalbeeld te geven van de stollingsneiging van een individu. Zoals eerder beschreven in het Ge-Bu kunnen 'thrombin generation-based'-APC-resistentietesten gebruikt worden om het relatieve tromboserisico ten opzichte van beschikbare preparaten in te schatten, al veel eerder dan resultaten van grootschalig klinisch onderzoek op harde eindpunten beschikbaar zijn.¹³ De veiligheid van verschillende orale en niet-orale hormonale anticonceptiva kunnen daarmee in eerste aanleg worden geëvalueerd.

Onderzoek naar het tromboserisico van estetrol/drospirenon

In twee studies werd het mogelijke effect van de combinatiepil met estetrol en drospirenon op het stollingssysteem

onderzocht. Er werd gekeken naar het effect op individuele stollingsfactoren, SHBG-spiegels, D-dimeer-spiegels en de APC-resistentietest (zie Achtergrondinformatie) bij jonge, gezonde vrouwelijke vrijwilligers.^{14,15}

Fase-2 studie

De oudste studie is een niet-gerandomiseerde open-label 'dose finding' (fase 2)-studie.¹⁴ In deze studie werden combinatiepillen met een lage dosis (5 of 10 mg) estetrol met drospirenon vergeleken met een laaggedoseerde combinatiepil met 20 µg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon bij in totaal 48 vrouwen. Relatieve veranderingen na gebruik van drie cycli ten opzichte van baseline op individuele stollingsfactoren, SHBG- en APC-resistentie waren meer uitgesproken bij gebruik van ethinylestradiol/drospirenon dan bij gebruik van estetrol/drospirenon. De gebruikte sterktes van estetrol in deze studie waren echter lager dan de dosis zoals deze is geregistreerd en dus moeilijk te vertalen naar het tromboserisico van 15 mg estetrol/3 mg drospirenon in de klinische praktijk.¹⁴

Gerandomiseerd geblindeerd onderzoek

Een pil met 15 mg estetrol en 3 mg drospirenon werd in een gerandomiseerde geblindeerde studie bij in totaal 101 vrouwen vergeleken met twee bestaande preparaten met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel (eerste keuze in Nederland) en 20 µg ethinylestradiol en 3 mg drospirenon.¹⁵ Voor het effect van het oestrogeen, onafhankelijk van het progestageen, is de vergelijking van estetrol/drospirenon met ethinylestradiol/drospirenon interessant. Beide preparaten hebben een effect op de stolling wanneer na zes cycli de individuele stollingsfactoren, SHBG-spiegels en APC-resistentie vergeleken worden met baselinegegevens. Na zes cycli lijken er geen duidelijke verschillen te zijn tussen de twee preparaten wanneer naar individuele stollingsfactoren wordt gekeken. De combinatiepil met ethinylestradiol lijkt op de laboratoriumparameters D-dimeer- en SHBG-spiegels en op APC-resistentie een groter effect te hebben dan de combinatiepil met estetrol.

Bij de vergelijking tussen de combinatiepil met 30 µg ethinylestradiol en 150 µg levonorgestrel en de pil met estetrol/drospirenon zijn de verschillen klein en wordt na 6 cycli enkel een licht protrombotisch effect gezien van de combinatie ethinylestradiol/levonorgestrel op APC-resistentie. De resultaten van deze vergelijking suggereren dat estetrol een kleiner protrombotisch effect heeft dan ethinylestradiol. Het effect op het stollingssysteem lijkt vergelijkbaar. Hoe zich dit vertaalt in het risico op veneuze trombose moet echter nog worden onderzocht.

Beschouwing

Onderzoek naar het tromboserisico gebaseerd op harde uitkomstmaten ontbreekt vooralsnog. Op basis van surrogaatparameters (laboratoriumparameters D-dimeer- en SHBG-spiegels en op APC-resistentie) lijkt de combinatie estetrol/drospirenon in het voordeel te zijn ten opzichte van de combinatie ethinylestradiol met levonorgestrel. Het is onduidelijk in hoeverre de verschillen ook gepaard gaan met een feitelijk verschil in tromboserisico. Daarom is er

voorlopig geen aanleiding om de voorkeur te geven aan de combinatiepil met estetrol boven de combinatiepillen waarmee meer ervaring is opgedaan.

Overige bijwerkingen

Volgens het registratiedossier zijn de meest voorkomende bijwerkingen metrorragie (4,3%), hoofdpijn (3,2%), acne (3,2%), vaginale bloeding (2,7%) en menstruatieklasten (2,4%). Daarnaast komen stemmingswisselingen, libido-problemen, buikpijn, misselijkheid, pijn in de borsten en gewichtsschommelingen voor met een frequentie tussen de 1 en 10%.²

Interacties/contra-indicaties

Het registratiedossier meldt dezelfde contra-indicaties en interacties als gelden voor de andere combinatiepillen met een oestrogeen en progestageen.² Bekende contra-indicaties zijn geslachtsafhankelijke tumoren zoals borstkanker, endometriumhyperplasie, bestaand risico op trombose, leveraandoeningen.¹⁶ Bekende klinisch relevante interacties zijn onder meer die met de CYP3A4-inductoren, HIV-medicatie, galzuurbindende harsen en lamotrigine.¹⁶

Achtergrondinformatie

Testen tromboserisico APC-resistentietest

De 'thrombin generation-based APC-resistance'-test geeft een indicatie van de verminderde gevoeligheid voor de antistollende werking van geactiveerd proteïne C (APC). De test meet het effect van APC op de totale tijd die nodig is voor de formatie van trombine in plasma. Verminderde gevoeligheid, ofwel grote APC-resistentie is geassocieerd met een verhoogd risico op trombose.^{13,17}

D-dimeertest

De D-dimeertest meet de hoeveelheid van deze stof in het bloed. D-dimeer is een verbinding die vrijkomt bij de afbraak van fibrine. De aanwezigheid van D-dimeren in het bloed duidt er op dat er stolsels in het bloed aanwezig zijn (geweest). Hogere concentraties D-dimeer zijn geassocieerd met een groter risico op veneuze trombose.¹⁸

SHBG-test

De 'sex hormone binding globulin' (SHBG)-concentratie is een marker voor het tromboserisico van hormonale anticonceptiva. SHBG-concentraties bleken positief te zijn geassocieerd met resistentie voor APC.¹⁹ Meer APC-resistentie is geassocieerd met een verhoogd risico op trombose.¹³

Onderzoeksdetails

Gemzell-Danielson 2021⁷

Onderzoeksnaam: E4 Freedom (Europa/Rusland)

Opzet: niet-gecontroleerd open-label fase

3-registratieonderzoek in meerdere onderzoekscentra

Insluitlecriteria: gezonde vrouwen in de leeftijd tussen 18 en 50 jaar, seksueel actief, regelmatige menstruele cyclus en BMI ≤ 35

Belangrijke uitsluitingscriteria: categorie 3 en 4 van 'World Health Organization medical eligibility criteria' voor combinatie-anticonceptiepillen zoals rokers \geq 35 jaar, veneuze trombose en/of arteriële ziekte in anamnese of hypertensie

Interventie: 15 mg estetrol/3 mg drospirenon gedurende 13 cycli

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: effectiviteit (Pearl-index) bij vrouwen tussen 18 en 35 jaar. De looptijd was 13 cycli van 28 dagen

Beoogd patiëntenaantal en power: er waren 1.350 vrouwen in de leeftijdscategorie 18 tot 35 jaar nodig om aan de criteria voor betrouwbaarheid van anticonceptiva te voldoen met de aanname dat 90% van de cycli 'at risk' zou zijn en dat 30% van de deelnemers zou uitvallen

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: er werden 1.353 vrouwen van 18 tot 35 jaar ingesloten, 1.052 daarvan maakten de volledige 13 cycli af. Het gemiddelde BMI was 22,9, gemiddelde leeftijd 25 jaar

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT02817828

Financiering: Estetra SRL (bedrijf gelieerd aan Mithra Pharmaceuticals)

Belangenverstrengeling: 9 van de 10 auteurs

Creinin 2021⁹

Onderzoeksnaam: E4 Freedom (Verenigde Staten/Canada)

Opzet: niet-gecontroleerd open-label fase 3-registratieonderzoek in meerdere onderzoekscentra

Insluitingscriteria: gezonde vrouwen in de leeftijd tussen 16 en 50 jaar, seksueel actief, regelmatige menstruele cyclus en BMI \leq 35

Belangrijke uitsluitingscriteria: categorie 3 en 4 van 'World Health Organization medical eligibility criteria' voor combinatie-anticonceptiepillen zoals rokers \geq 35 jaar, veneuze trombose en/of arteriële ziekte in anamnese of hypertensie

Interventie: 15 mg estetrol/3 mg drospirenon gedurende 13 cycli

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: effectiviteit (Pearl-index) bij vrouwen tussen de 16 en 35 jaar. De looptijd was 13 cycli van 28 dagen

Beoogd patiëntenaantal en power: het benodigde aantal vrouwen tussen de 16 en 35 jaar werd geschat op 2.000 gebaseerd op de criteria van de FDA en de aanname dat 80% van de cycli 'at risk' zouden zijn en rekening houdend met 45% uitval en een Pearl-index rond de 1

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: 1.674 vrouwen van 16-35 jaar, 899 vrouwen ronden de volledige 13 cycli af. Het gemiddelde BMI was 25,8, gemiddelde leeftijd 25,8 jaar, 1.531 van de totale hoeveelheid vrouwen kwamen uit de Verenigde Staten

Trialregistratie: niet vermeld

Financiering: Estetra SRL (bedrijf gelieerd aan Mithra Pharmaceuticals)

Belangenverstrengeling: 8 van de 9 auteurs

Literatuurreferenties

- EMA. Productinformatie Lydisilka®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lydisilka-epar-product-information_nl.pdf. Geraadpleegd op 20-09-2021.
- EMA. Productinformatie Drovelis®. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/drovelis-epar-product-information_nl.pdf. Geraadpleegd op 20-09-2021.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Mar;114(1-2):85-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.12.013.
- Persbericht Pantarhei Oncology. Goedkeuring Europese Commissie voor anticonceptiepill met E4. 21 mei 2021. Via: <https://www.pantarheioncology.nl/wp-content/uploads/2021/05/Persbericht-EC-geeft-goedkeuring-E4-May-21-2021.pdf>. Geraadpleegd op 28-09-2021.
- Barnhoorn PC, Bruinsma ACA, Bouma M, Damen Z, De Swart SM, Koetsier MJE, et al. NHG-Standaard Anticonceptie, versie 2.2, mei 2020. Via: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie>. Geraadpleegd op 20-09-2021.
- World Health Organization (WHO). Family planning/contraception methods. 22 juni 2020. Via: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>. Geraadpleegd op 28-09-2021.
- Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Pilttonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. BJOG. 2021 Jul 10. doi: 10.1111/1471-0528.16840. Epub ahead of print.
- Steiner M, Dominik R, Trussell J, Hertz-Picciotti I. Measuring contraceptive effectiveness: a conceptual framework. Obstet Gynecol. 1996 Sep;88(3 Suppl):24S-30S. doi: 10.1016/0029-7844(96)00251-7.
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. Contraception. 2021 Sep;104(3):222-228. doi: 10.1016/j.contraception.2021.05.002.
- Dinger J, Do Minh T, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol. 2011 Jan;117(1):33-40. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820095a2.
- Trussell J, Portman D. The creeping Pearl: Why has the rate of contraceptive failure increased in clinical trials of combined hormonal contraceptive pills? Contraception. 2013 Nov;88(5):604-10. doi: 10.1016/j.contraception.2013.04.001.
- Zorginstituut Nederland. GIP-databank. Via: <https://www.gipdatabank.nl/>. Geraadpleegd op 28-9-2021.
- Van Hylckama-Vlieg A. Werkzaamheid en bijwerkingen van hormonale anticonceptiva. Gebu. 2011;45(2):23-24.
- Klufft C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. Contraception. 2017 Feb;95(2):140-147. doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.018.
- Douxflis J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020 Dec;102(6):396-402. doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015.
- Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2021. Via: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>. Geraadpleegd op 28-10-2021.
- Van Vliet HAAM. Hormonal contraceptives: effectiveness and adverse effects. Doctoral thesis 2010. p. 17. Via: <https://scholarlypublications.universiteitleiden.nl/access/item%3A2877288/view>. Geraadpleegd op 20-09-2021.
- Wang H, Rosendaal FR, Cushman M, van Hylckama Vlieg A. D-dimer, thrombin generation, and risk of a first venous thrombosis in the elderly. Res Pract Thromb Haemost. 2021 Jun 21;5(5):e12536. doi: 10.1002/rth2.12536.
- Van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. Hum Reprod. 2005 Feb;20(2):563-8. doi: 10.1093/humrep/deh612.

CARDIOVASCULAIRE RISICOREDUCTIE MET VISOLIE (VAZKEPA)

1 december 2021

Sander van den Bogert

Samenvatting

In 2021 heeft het EMA een positief advies gepubliceerd over de baten-risicobalans van het middel icosapent-ethyl (EPA), merknaam Vazkepa[®], waarna het is goedgekeurd voor gebruik in Europa. Dit omega-3-vetzuur is in een groot gerandomiseerd placebogecontroleerd registratieonderzoek effectief gebleken in het reduceren van hart- en vaatziekten en cardiovasculaire sterfte onder patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een verhoogde triglycerideconcentratie. Andere onderzoeken vonden echter juist geen toegevoegde waarde van EPA ten opzichte van placebo.

Ge-Bu Plaatsbepaling

Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **4 gram icosapent-ethyl (EPA) per dag gedurende vijf jaar verlaagt ten opzichte van minerale olie het absolute risico op hart- en vaatziekten of cardiovasculair overlijden met vijf procent bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, normale LDL-concentratie en verhoogde triglycerideconcentratie.**
- **Het is niet duidelijk of het gevonden effect volledig toegeschreven kan worden aan een voordelig effect van EPA of deels aan een nadelig effect van de minerale olie die in de controlegroep werd gebruikt.**
- **Tachtig procent van de gebruikers krijgt minimaal één bijwerking. Eén derde van de gebruikers krijgt gastro-intestinale bijwerkingen.**
- **Op basis van de registratiestudie wordt het voorschrijven van Vazkepa ontraden vanwege de onzekere effectiviteit door gebruik van minerale olie in de controlegroep, niet-representatieve inclusiecriteria en frequent optredende bijwerkingen.**

Cardiovasculaire toepassing van omega-3-vetzuren

Sinds bekend werd dat de Groenlandse Inuit, een bevolkingsgroep die vis als voornaamste voedingsbron heeft, een laag risico lopen om te overlijden aan hart- en vaatziekten staat gebruik van visolie in de wetenschappelijke belangstelling.¹ Visolie is rijk aan omega-3-vetzuren. Het exacte werkingsmechanisme is niet opgehelderd. De hypothese is dat deze vetzuren het lipidenmetabolisme van de mens gunstig beïnvloeden en daarmee het risico verlagen op hart- en vaatziekten en cardiovasculaire sterfte. Registratieonderzoek naar het omega-3-vetzuur icosapent-ethyl (merknaam Vazkepa[®]) houdt deze hypothese overeind.²

EMA-goedkeuring

Het EMA heeft op basis van de resultaten van het REDUCE-IT-onderzoek (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial) een handelsvergunning afgegeven voor icosapent-ethyl, een

ethylester van eicosapentaenzuur (EPA). De geregistreerde dagdosering is 4 gram (tweemaal per dag twee capsules van 1 gram.) EPA wordt gewonnen door zuivering van visolie.

Rocky road to evidence

Door de tijd heen waren de resultaten uit klinisch onderzoek naar omega-3-vetzuren zeer wisselend. Een eerdere publicatie van het Ge-Bu refereerde aan een systematische review waarin werd geconcludeerd dat er waarschijnlijk geen meerwaarde is van omega-3-vetzuren bij de preventie of behandeling van cardiovasculaire ziekten.^{3,4} Een meta-analyse van tien gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 78.000 patiënten liet zien dat inname van omega-3-vetzuren geen voordeel biedt ten opzichte van placebo.⁵ REDUCE-IT laat juist een positief effect zien bij gebruik van een hoge dosering EPA in een populatie met een hoog cardiovasculair risico. Het registratieonderzoek heeft echter methodologische tekortkomingen die in dit artikel nader worden besproken.

REDUCE-IT-registratieonderzoek

De meeste onderzoeken naar omega-3-vetzuren waren gefocust op de combinatie van de vetzuren EPA en docosahexaenzuur (DHA). Een open-labelonderzoek uit 2007 liet echter juist een effect zien van een behandeling met uitsluitend EPA.⁶ Het aantal patiënten dat moest worden behandeld om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen (number needed to treat - NNT) was 143, en het effect daarmee klein. Dit was echter voldoende reden voor de fabrikant van Vazkepa om een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd registratieonderzoek te starten in een populatie met een bestaand hoog cardiovasculair risico. In dit onderzoek werd een dubbele dosering EPA gebruikt ten opzichte van het onderzoek uit 2007 (4 gram in plaats van 2 gram per dag). Icosapent-ethyl werd vergeleken met een placebo met de minerale olie paraffine.²

Opzet van het onderzoek

De effectiviteit werd gemeten aan de hand van een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit het aantal patiënten met cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, stentplaatsing en instabiele angina pectoris. Het onderzoek was 'event-driven' opgezet. Dit betekent dat de studie doorliep tot het aantal benodigde primaire eindpunten was behaald om met voldoende nauwkeurigheid een klinisch relevant effect te kunnen detecteren.

Samengevat heeft REDUCE-IT een populatie onderzocht met een hoog cardiovasculair risico. Gemiddeld was sprake van een licht tot matig verhoogde triglyceridewaarde en een goede controle van de LDL-cholesterolwaarde. Bestaande behandeling met een statine was een voorwaarde. Patiënten werden geïncludeerd als ze leden aan hart- en vaatziekten, of als ze diabetes mellitus hadden met minimaal één extra risicofactor. De nuchtere triglyceridewaarde moest tussen de 1,69 en 5,63 mmol/l

liggen (normaalwaarde <1,70 mmol/l). De ondergrens werd kort na aanvang van het onderzoek opgehoogd naar 2,26 mmol/l. De 'low-density lipoprotein' (LDL)-waarde moest liggen tussen de 1,06 en 2,59 mmol/l (normaalwaarden 2,0 tot 4,5 mmol/l).⁷ Patiënten moesten voor aanvang van het onderzoek tenminste 4 weken een stabiele dosering van een statine hebben gebruikt.

Resultaten

Het primaire eindpunt werd vastgesteld bij 17,2% (705/4.089) van de deelnemers in de EPA-groep versus 22,0% (901/4.090) in de placebogroep. Dit verschil komt neer op een NNT van 21. Deelnemers werden gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. Het relatieve risico was 0,78 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,72 tot 0,86). Ook de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt waren allemaal statistisch significant lager in de EPA-groep vergeleken met de placebogroep.

Bijwerkingen

In de EPA-groep rapporteerden 81,8% van de deelnemers een bijwerking gerelateerd aan de behandeling versus 81,3% in de placebogroep. De bijwerking die het vaakst werd gerapporteerd in beide groepen was diarree (9,0% in de EPA-groep, 11,1% in de controlegroep). Ook obstipatie (respectievelijk 5,4% en 3,6%), misselijkheid (respectievelijk 4,6% en 4,8%) en reflux (respectievelijk 3,0% en 2,9%) werden frequent gerapporteerd.

In totaal rapporteerde 33,0% in de EPA-groep en 35,1% in de placebogroep een gastro-intestinale bijwerking. Dit zal de toepasbaarheid van EPA beperken voor patiënten die al medicatie gebruiken die gastro-intestinale bijwerkingen veroorzaakt. Met name de reflux, ofwel het opboeren van een vieze vismaak, is hinderlijk en van blijvende aard.

In beide groepen stopte een gelijk percentage deelnemers voortijdig (9,9% in de EPA-groep versus 11,2% in de placebogroep). De redenen om te stoppen verschilden ook niet tussen beide groepen.

Beperkingen van het onderzoek

Een belangrijk kritiekpunt op REDUCE-IT was het gebruik van minerale olie als placebo (vloeibare paraffine, tweemaal per dag 1,9 gram). Er zijn aanwijzingen dat minerale olie juist een ongunstig effect heeft op pro-atherogene processen, lipidenmetabolisme en op de absorptie van statines.^{8,9} Gedurende het onderzoek was er inderdaad sprake van een stijging van pro-atherogeen cholesterol in de controlegroep.

De extra stijging van LDL, non-HDL, en apolipoproteïne B in de controlegroep ten opzichte van de EPA-groep bedroeg respectievelijk 0,13 mmol/l (+6,6%), 0,26 mmol/l (+8,6%), en 1,8 micromol/l (+6,7%). Deze verschillen werden in het begin van het onderzoek zichtbaar, persisteerden gedurende de volle 5 jaar follow-up en waren statistisch significant. Dit kan zijn veroorzaakt door het gunstige effect van EPA en/of door het ongunstige effect van minerale olie. Een vergelijking met zuiver placebo ontbreekt.

Een post-hoc-analyse heeft vastgesteld dat het effect op het primaire eindpunt onafhankelijk was van de LDL-stijging in de controlegroep. Dus ook patiënten waar-

bij het LDL in de loop van het onderzoek was opgelopen, hadden dezelfde risicoreductie als patiënten zonder stijging van het LDL. Er is alleen gekeken naar de invloed van LDL en niet naar de overige pro-atherogene parameters. Deze post-hoc-analyse kan een potentiële vertekening van de primaire resultaten, veroorzaakt door het gebruik van minerale olie in de controlegroep, niet volledig uitsluiten.

Vloeibare paraffine heeft een laxerend effect. De dosering voor behandeling van obstipatie ligt hoger dan de hoeveelheid die de controlegroep moest innemen. Langdurig dagelijks gebruik van paraffine kan de stoelgang mogelijk wel ontregelen. Daarom kunnen de bijwerkingen niet zuiver placebogecontroleerd worden beoordeeld. Met name gastro-intestinale bijwerkingen zullen in de controlegroep vaker zijn voorgekomen dan in een echte placebo-situatie.

Een ander punt van kritiek is de beperkte representativiteit van de onderzochte populatie. Er is gekozen voor een specifieke subgroep, namelijk patiënten met een goede LDL-concentratie, maar met een verhoogde triglycerideconcentratie.

De derde kanttekening is dat de publicaties geen gegevens verschaffen over de verschillen tussen de onderzoeksgroepen van wijzigingen in comedatie gedurende het onderzoek. Als bijvoorbeeld deelnemers in de EPA-groep in de loop van het onderzoek gemiddeld vaker een dosisverhoging van statines of antihypertensiva hebben gekregen, kan dit wijzen op een nadelig effect van EPA wat vervolgens werd gecamoufleerd door andere medicatie. Alle geïncludeerde patiënten gebruikten gedurende het onderzoek minimaal één geneesmiddel, maar de meeste patiënten zullen meerdere cardiovasculaire geneesmiddelen hebben gebruikt.

Vis eten in plaats van suppletie?

Kan in plaats van (extra) medicalisering door voorschrijven van EPA ook een advies worden gegeven om een visrijk dieet te hanteren? Een nadeel hiervan is dat de dosering niet eenvoudig is te bepalen. Om de hoeveelheid EPA zoals nu geregistreerd is op basis van REDUCE-IT in te nemen, moet dagelijks bijvoorbeeld 235 gram zalm of 1,3 kg tonijn uit blik worden gegeten.¹⁰ Hiermee is een visrijk dieet geen realistisch alternatief voor het gebruik van EPA in de geregistreerde dosering.

Achtergrondinformatie

Onderzoeksdetails

REDUCE-IT²

Onderzoeksnaam: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial (REDUCE-IT)

Opzet: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in 470 centra wereldwijd

Insluitingscriteria: 45+ en bestaande hart- en vaatziekte óf 50+, diabetes mellitus en minimaal 1 aanvullende risicofactor. Triglyceriden 1,69 – 5,63 mmol/L (ondergrens later verhoogd tot 2,26 mmol/L). LDL 1,06 – 2,59 mmol/L. Gebruik van een stabiele dosering statine gedurende minimaal 4 weken

Belangrijke uitsluitingscriteria: ernstig hartfalen, actieve leverziekte, Hba1c > 86 mmol/mol, geplande hartoperatie, chronische pancreatitis, gedocumenteerde allergie voor vis- of schaaldieren

Interventie: er werden 2 interventies vergeleken:

1. 4 gram icosapent-ethyl (EPA) per dag in capsulevorm
2. uiterlijk vergelijkbare capsules met minerale olie

Primair(e) eindpunt(en) en looptijd: samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, stentplaatsing, of instabiele angina pectoris, mediane follow-up 4,9 jaar

Beoogd patiëntenaantal en power: 1.612 gevallen van het primaire eindpunt waren nodig om met 90% effectieve power een risicoreductie van 15% aan te kunnen tonen op het primaire eindpunt. Geschat werd dat hiervoor 7.990 deelnemers nodig waren

Randomisatie: 1:1 ratio, gestratificeerd naar cardiovasculair risico

Blinding: behandelingen waren geblindeerd voor patiënten en onderzoekers

Geanalyseerde populatie: intention-to-treat

Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken: 8.179, gemiddelde leeftijd 64 jaar, 71,2% mannen, BMI gemiddeld 30,8

Trialregistratie: clinicaltrials.gov: NCT01492361

Financiering: Amarin Pharma

Belangenverstrengeling: 12 van de 12 auteurs

- Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
3. Van den Bogert S. Omega-3-vetzuren niet beter dan placebo. *Gebu.* 2020;54(6-7):79-84.
 4. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 29;3(2):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.
 5. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1;3(3):225-234. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205.
 6. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31;369(9567):1090-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3. Erratum in: *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):220.
 7. LDL en triglyceriden. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC). Via: <https://nvkc.nl/zoek-een-test>. Geraadpleegd op 20-09 2021.
 8. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Stein E, Isaacsohn JL, Braeckman RA, et al. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1;110(7):984-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.031.
 9. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Braeckman RA, Soni PN. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol.* 2011 Sep 1;108(5):682-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.015.
 10. Zorgwijzer. Via: <https://www.zorgwijzer.nl/zorgwijzers/omega-3>. Geraadpleegd op 20-09 2021.

Literatuurreferenties

1. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. In: Draper H, ed. *Advances in Nutrition Research.* New York, NY: Plenum Press; 1980:1-22
2. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. *Cardiovascular Risk*



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629