

# Folia

## Pharmaco- therapeutica Tandartsen- editie



December 2011  
Volume 4  
Nummer 2

---

Geneesmiddelen die uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten: enkele reflecties

> **blz. 10**

---

Flash: kent u "Folia Express"?

> **blz. 12**

---

Dabigatran vanaf nu ook geregistreerd ter preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie

> **blz. 13**

---

Commercialisering van docosanol

> **Blz. 14**

---

Commercialisering van een vaste associatie van naproxen + esomeprazol

> **blz. 15**

---

Commentaren: wanneer een medicamenteuze behandeling stoppen vóór een heelkundige ingreep?

> **blz. 16**

---

Geneesmiddelenbewaking:

- Ketoprofen voor lokaal gebruik: voorschriftplichtig

> **blz. 17**

- 
- Signalen van kaakbeen necrose door bevacizumab en sunitinib

> **blz. 18**

---

## DEZE MAAND IN DE TANDARTSEN-EDITIE VAN DE FOLIA

Zoals gewoonlijk selecteerden wij uit de klassieke, maandelijkse Folia van de voorbije 6 maanden een aantal artikels voor deze Tandartsen-editie van de Folia. Nieuw vanaf dit nummer is dat wij voor een aantal geselecteerde artikels een specifieke commentaar voor de tandarts toegevoegd hebben. De bedoeling daarvan is om enige achtergrondinformatie te geven, en het artikel ruimer te kaderen.

De lijst van de geneesmiddelen die de laatste 10 jaar uit de handel zijn genomen wegens ongewenste effecten is vrij lang en stemt tot nadenken. Enerzijds is het geruststellend dat de ongewenste effecten aan het licht kwamen, wat inhoudt dat het verder opvolgen van de risico-batenverhouding na commercialisering wel degelijk informatie oplevert. Anderzijds beklemtont dit dat op het ogenblik van commercialisering niet alles gekend is. Het is wel verontrustend dat deze gegevens soms al lang beschikbaar waren, maar zonder dat door het bedrijf of door de autoriteiten de gepaste maatregelen werden genomen. In deze Folia wordt toegelicht hoe men tot een beslissing kwam om deze geneesmiddelen uit de handel te nemen.

---

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto: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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Geccommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto: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](mailto: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. Bouffioux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), R. Cauwels (Universiteit Gent), P. Coessens (Verbond der Vlaamse Tandartsen), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Maloir (Chambres Syndicales Dentaires), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), C. Spaas (Vlaamse Beroepsvereniging voor Tandartsen), J. Van Campen, E. Vandenoostende (Vlaamse Vereniging voor Tandheelkunde), R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, Th. van Nuijs (Société de Médecine Dentaire), L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantighem

---

De Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie 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 Tandartsen-editie mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

## GENEESMIDDELEN DIE UIT DE HANDEL ZIJN GENOMEN OMWILLE VAN ONGEWENSTE EFFECTEN: ENKELE REFLECTIES

De laatste jaren zijn, ook in België, een aantal geneesmiddelen uit de handel genomen. Dit gebeurt soms om commerciële redenen, maar dikwijls omwille van ongewenste effecten. In dit artikel wordt daarover gereflecteerd. Het is duidelijk dat vooral in de eerste jaren na commercialisering, maar ook in een latere fase, aandacht voor het optreden van ongewenste effecten noodzakelijk is.

Het komt voor dat een geneesmiddel op een bepaald ogenblik niet meer beschikbaar is.

Dit kan meerdere oorzaken hebben. Soms gaat het om productieproblemen, en is de onbeschikbaarheid slechts tijdelijk. Soms neemt de firma het geneesmiddel uit de handel om commerciële redenen; denken we maar aan het verdwijnen meerdere jaren geleden van hydrochloorthiazide en trimethoprim als monopreparaten (ze kunnen wel nog magistraal worden voorgeschreven). In dit artikel wordt aandacht besteed aan geneesmiddelen die omwille van ongewenste effecten uit de handel genomen worden, dit op initiatief van de firma of na een beslissing van de gezondheidsinstanties. In de tabel op pagina 11 wordt een lijst gegeven van geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten.

### Enkele reflecties

- Ongewenste effecten komen vaak pas na commercialisering aan het licht. Pas dan wordt het geneesmiddel op grote schaal en voor lange tijd gebruikt, buiten de goed gecontroleerde omstandigheden van de klinische studies uitgevoerd in voorbereiding van de registratie (bv. ook bij patiënten met onderliggend lijden en met risico van interacties, die meestal worden uitgesloten voor de klinische studies vóór com-

mercialisering).

- Een aantal geneesmiddelen werd reeds in de eerste jaren na commercialisering in België uit de handel genomen; voor lumiracoxib en rimonabant was dit zelfs binnen het jaar. Bijzondere aandacht voor het optreden van ongewenste effecten voor recent gecommmercialiseerde geneesmiddelen is dan ook aangewezen; om deze reden worden in het Repertorium de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel gedurende de eerste drie jaren na commercialisering aangeduid met het symbool ▼.

- Voor een aantal geneesmiddelen vermeld in de tabel waren er reeds signalen van ernstige ongewenste effecten bij de klinische studies uitgevoerd vóór commercialisering, of waren er reeds belangrijke contra-indicaties op het ogenblik van de commercialisering, bv. voor rimonabant (contra-indicatie bij patiënten met depressie), voor sibutramine (contra-indicatie bij patiënten met cardiovasculair lijden), voor rosiglitazon (contra-indicatie bij patiënten met hartfalen).

- Voor sommige geneesmiddelen werden in de jaren vóór de terugtrekking reeds beperkingen opgelegd. Dit was het geval bv. voor cisapride (aflevering onderworpen aan bepaalde voorwaarden in 2003 en 2005, zie Folia februari 2003 en februari 2005), voor benzbromaron (bepere-

## Geneesmiddelen die sinds 2001 in België uit de handel zijn genomen omwille van ongewenste effecten

Jaar van terugtrekking	Jaar van commercialisering	Geneesmiddel	Reden van terugtrekking
2001	< 1987	Meerdere amfetamine-derivaten*	Pulmonale hypertensie [Folia november 1999, april 2002 en september 2006]
2001	1999	Cerivastatine (Cholstat®, Lipobay®)	Rhabdomyolyse [Folia september 2001]
2002	< 1987	Fenylpropanolamine (Nasapert®, Sinutab® oude samenstelling)	Cerebrale bloedingen [Folia december 2000 en april 2004]
2003 (associatie in 2007)	< 1987	Benzbromaron (Desuric®; + allopurinol Comburic®)	Hepatotoxiciteit [Folia december 2007]
2004	2000	Rofecoxib (Vioxx®, VioxxDolor®)	Cardiovasculaire events [o.a. Folia november 2004]
2005	< 1987	Thioridazine (Melleril®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [“Goed om te weten” van 27/01/05]
2005	2004	Valdecoxib (Bextra®)	Cardiovasculaire events en ernstige huidreacties [Folia mei 2005]
2006	< 1987	Efedrine per os (meerdere specialiteiten)	Cardiovasculaire en centrale ongewenste effecten [Folia april 2004 en april 2006]
2007	< 1987	Clobutinol (Silomat®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia oktober 2007]
2007	< 1987	Aprotinine (Trasylo®)	Verhoogde mortaliteit [Folia december 2007]
2007	1993 of 1994	Veralipride (Agreal®)	Centrale ongewenste effecten [Folia oktober 2007]
2007	1996	Nimesulide (Mesulid®)	Hepatotoxiciteit [Folia november 2007 en februari 2008]
2007	2007	Lumiracoxib (Prexigem®)	Hepatotoxiciteit [Folia september 2007 en december 2007]
2008	2008	Rimobabant (Acomplia®)	Psychiatrische ongewenste effecten [Folia november 2008 en december 2008]
2010	2001	Sibutramine (Reductil®)	Cardiovasculaire events [Folia februari 2010]
2010	2001	Rosiglitazon (Avandia®; + metformine Avandamet®)	Cardiovasculaire events [Folia oktober 2010]
2011	< 1987	Dextropropoxyfeen (Depronol®; + paracetamol Algophene®)	Ernstige toxiciteit bij overdosering [Folia november 2010 en februari 2011]
2011	1989 of 1990	Cisapride (Prepulsid®)	QT-verlenging en “torsades de pointes” [Folia juli 2011]
2011	< 1987	Buflomedil (Loftyl®)	Cardiale en neurologische ongewenste effecten [Folia juli 2011]

\* De amfetaminederivaten fenfluramine (Fentrane®, Ponderal®) en dexfenfluramine (Isomeride®) werden in 1997 teruggetrokken van de markt omwille van risico van pulmonale hypertensie en hartkleplijden [zie Folia oktober 1997].

king van de indicatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) tot tweedekeuzemiddel in 2002, zie Folia december 2002), voor buflomedil (terugtrekking van de hooggedoseerde vormen in 2007, zie Folia februari 2007 en augustus 2007) en voor rosiglitazon (toevoeging aan de SKP in 2008 van contra-indicatie bij patiënten met acuut coronair syndroom en waarschuwing i.v.m. gebruik bij patiënten met ischemisch hartlijden).

- Bij de beslissing tot terugtrekking is vanzelfsprekend de risico-batenverhouding belangrijk: bv. voor sibutramine en rimonabant is het beperkte klinische voordeel, naast het vinden van ongewenste effecten, een belangrijk element geweest bij de beslissing tot terugtrekking.

- Voor meerdere van deze geneesmiddelen stelt men zich de vraag waarom het zo lang geduurd heeft vooraleer ze teruggetrokken werden.

- In de commentaren en editoria's in de medische tijdschriften die volgden op de terugtrekking van bijvoorbeeld rosiglitazon wordt opgeroepen tot verbetering van het registratie- en geneesmiddelenbewakingsbeleid.

- Bij deze reflecties denkt men zeker aan het probleem van benfluorex. Benfluorex is een amfetaminederivaat verwant met (dex) fenfluramine, en werd in 2009 in Frankrijk uit de handel genomen omwille van pulmonale hypertensie (benfluorex was in Frankrijk beschikbaar o.a. onder de specialiteitsnaam Mediator®, maar was nooit gecommercialiseerd in België). Er waren aanhoudende signalen van het induceren van pulmonale hypertensie sinds eind jaren '90.

**Nota:** De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

## Flash

### KENT U "FOLIA EXPRESS"?

Wenst u verwittigd te worden wanneer er op onze website een nieuw bericht verschijnt in de rubriek "Goed om weten" en wanneer een nieuw nummer van de Folia of de maandelijks update van het Repertorium te raadplegen is? Schrijf u dan gratis in op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) door bovenaan links op de

homepage te klikken op "Inschrijving voor Folia Express".

**Let op: We vragen om veranderingen van e-mailadres spontaan te melden via het e-mailadres [administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be)**

## DABIGATRAN VANAF NU OOK GEREGISTREERD TER PREVENTIE VAN TROMBO-EMBOLIE BIJ PATIENTEN MET VOORKAMERFIBRILLATIE

Uit de maandelijkse Folia (oktober 2011) hernemen we hieronder het artikel “Dabigatran vanaf nu ook geregistreerd ter preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie”.

### Commentaar voor de tandarts

Voorkamerfibrillatie is in de eerste lijn de meest frequent voorkomende hartritmestoornis; dit treft 2 à 4 % van de personen ouder dan 60 jaar, en de prevalentie neemt verder toe met de leeftijd. De symptomen zijn variabel: hartkloppingen, syncope, vertigo, dyspnoe, embolische accidenten. Risicofactoren voor het ontwikkelen van voorkamerfibrillatie zijn gevorderde leeftijd, voorafbestaande hartaandoening (vooral kleplijden, hartfalen, hypertensie, myocardiinfarct) evenals diabetes, hyperthyreoïdie en alcoholmisbruik. Klassiek onderscheidt men paroxismale voorkamerfibrillatie (kortdurende aanvallen van voorkamerfibrillatie) en chronische, persisterende voorkamerfibrillatie (langdurige aritmie, bv. bij falen van de cardioversie of wanneer cardioversie niet aangewezen is).

De behandeling van voorkamerfibrillatie is gericht op:

- Aanpak van de hartritmestoornissen en zijn directe verwickelingen (zoals hartfalen, myocardiinfarct). Bij patiënten met weinig of geen symptomen, kan medicamenteuze vertraging van de ventrikelfrequentie (“rate control”) voorgesteld worden als eerstekeuzebehandeling. Of bij symptomatische patiënten herstel van het sinusritme (“rhythm control”) de eerste keuze blijft, is niet duidelijk.
- Preventie van trombo-embolische verwickelingen, vooral cerebrovasculair accident (CVA). Een antitrombotische behandeling gedurende lange termijn dient overwogen te worden. Er

is goede evidentie dat bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie (door antecedenten van CVA of risicofactoren zoals leeftijd > 75 jaar, hypertensie, klepprothese) de vitamine K-antagonisten [bv. warfarine (Marevan®) met streefwaarde voor de INR tussen 2 en 3 (hoe sterker de ontstolling, hoe hoger de INR)] heel wat doeltreffender zijn dan acetylsalicylzuur in de preventie van CVA. In functie van de aanwezige risicofactoren zal gekozen worden voor een oraal anticoagulans (meestal een vitamine K-antagonist), acetylsalicylzuur of geen antitromboticum.

In de praktijk kunnen veel patiënten niet behandeld worden met een vitamine-K-antagonist, bv. omwille van een contra-indicatie, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie; daarenboven moet de INR herhaaldelijk gecontroleerd worden. Er is daarom interesse voor gebruik van meer recent beschikbaar gekomen orale anticoagulantia, zoals dabigatran.

Vitamine K-antagonisten zoals warfarine verlagen het risico van cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten met voorkamerfibrillatie maar het vraagt veel inspanningen om de INR binnen de optimale grenzen te behouden. Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor (factor IIa) die sinds oktober 2009 geregistreerd is voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese [zie Folia november 2009 en maart 2010]. Dabigatran (capsules met 110 en 150 mg) is vanaf september 2011 ook geregistreerd voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geas-

socieerd met een of meerdere van de volgende risicofactoren:

- Antecedenten van CVA, TIA of systemische embolie.
- Linkerventrieklejectiefractie < 40%.
- Symptomatisch hartfalen, NYHA klasse 2 of hoger.
- Leeftijd  $\geq$  75 jaar.
- Leeftijd  $\geq$  65 jaar bij bestaan van diabetes, coronairlijden of arteriële hypertensie.

Deze nieuwe indicatie van dabigatran bij voorkamerfibrillatie steunt op de resultaten van de Re-Ly studie [zie Folia maart 2010]. Dabigatran wordt niet terugbetaald bij voorkamerfibrillatie (situatie 01/10/11). In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product is de aanbevolen dosis bij voor-

kamerfibrillatie 300 mg per dag in 2 giften. Bij patiënten met een laag trombo-embolisch risico en een hoog bloedingsrisico, en bij patiënten ouder dan 80 jaar, geeft men 220 mg per dag in 2 giften. Op dit ogenblik zijn in België capsules met 75 mg en met 110 mg dabigatran beschikbaar, maar niet met 150 mg. Een belangrijk voordeel van dabigatran t.o.v. de vitamine K-antagonisten is dat er geen herhaaldelijke controle van de INR, met eventuele aanpassing van de posologie, vereist is. Er zijn ook minder interacties. De veiligheid bij langdurig gebruik, wat nodig is bij voorkamerfibrillatie, staat echter niet vast, en er bestaat geen antidotum, wat nadelig kan zijn bij een ernstige bloeding.

---

## COMMERCIALISERING VAN DOCOSANOL

Docosanol (Erazaban®▼; hoofdstuk 15.1.4., beschikbaar sinds mei 2011) is een antiviraal middel voor lokaal gebruik voorgesteld als crème aan 10 % voor de behandeling van herpes labialis in een vroeg stadium. Docosanol lijkt niet doeltreffender dan aciclovircrème voor wat betreft de duur tot het verdwijnen van de letsels en lijkt nauwelijks doeltreffender dan een crème zonder actief bestanddeel (minder dan één dag verschil). De ongewenste effecten van

docosanol zijn vooral reacties t.h.v. de applicatieplaats. Daarenboven kunnen sommige hulpstoffen zoals propyleenglycol en benzylalcohol in deze crème, huidirritatie en allergische reacties uitlokken. Zoals de andere antivirale middelen voor lokaal gebruik is docosanol geen eerste keuze bij de aanpak van herpes labialis. In verband met de plaats van antivirale middelen bij Herpes simplex-virusinfecties, zie Folia september 2008.

## COMMERCIALISERING VAN EEN VASTE ASSOCIATIE VAN NAPROXEN + ESOMEPRAZOL

We hernemen hieronder uit de maandelijks Folia (oktober 2011) de aankondiging van de commercialisering van een vaste associatie op basis van het niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) naproxen en de protonpompinhibitor (PPI) esomeprazol.

### Commentaar voor de tandarts

*- Bij lichte tandpijn zijn de NSAID's, omwille van hun ongewenste effecten, geen eerste keuze. Men tracht de pijn in de eerste plaats te verlichten met paracetamol. Wanneer paracetamol onvoldoende doeltreffend is, of wanneer ook duidelijke ontsteking aanwezig is, kan een NSAID worden gebruikt. De dosis van het NSAID dient in ieder geval zo laag mogelijk te worden gehouden en de behandelingsduur beperkt.*

*- Alle NSAID's kunnen gastro-intestinale ongewenste effecten veroorzaken, gaande van gastro-intestinale last tot ulceratie, bloeding en perforatie. In hoeverre de NSAID's onderling verschillen qua gastro-intestinaal risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam (o.a. Feldene® en meerdere generieken) en ketorolac (Taradyl®) komen naar voren als NSAID's met een hoger risico van gastro-intestinale ongewenste effecten (met inbegrip van ulcuscomplicaties). Ibuprofen (o.a. Brufen® en generieken) en de COX-2-selectieve NSAID's komen naar voren als NSAID's met een ietwat lager risico [ter info: COX-2 selectieve NSAID's inhiberen preferentieel COX-2, het cyclo-oxygenase dat een rol speelt in de vorming van de prostaglandines die betrokken zijn bij inflammatie].*

*- Indien een NSAID werkelijk noodzakelijk is bij een patiënt met risico van gastro-intestinale complicaties (o.a. gevorderde leeftijd, ulcus pepticum in de voorgeschiedenis, gebruik van andere geneesmiddelen die gastro-intestinale complicaties kunnen veroorzaken), worden verschillende opties voorgesteld:*

- *hetzij een COX-2-selectief NSAID (in associatie met een PPI bij zeer hoog ulcusrisico);*
- *hetzij een klassiek (d.w.z. niet-COX-2-selectief) NSAID in associatie met een PPI, met misoprostol of met een H<sub>2</sub>-antagonist (deze laatste in voldoende hoge dosis).*

*De beschikbare evidentie laat niet toe een bepaalde optie naar voren te schuiven, en men mag niet vergeten dat het risico door deze maatregelen niet volledig verdwijnt. Bij de keuze moet men ook rekening houden met de cardiovasculaire ongewenste effecten van de NSAID's; een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies versterkt het gegeven dat voor geen enkel NSAID cardiovasculaire ongewenste effecten zijn uit te sluiten.*

Een nieuwe vaste associatie op basis van naproxen en esomeprazol (Vimovo® ; hoofdstuk 9.1.1.2.) wordt voorgesteld voor de behandeling van artrose, reumatoïde artritis en ankyloserende spondylartritis bij patiënten met hoog risico van gastroduodenale ulcera door NSAID's. De ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen zijn deze van naproxen en esomeprazol. Wanneer een NSAID werkelijk nodig is bij een patiënt met risico van gastro-intestinale complicaties, is associatie van een protonpompinhibitor aan het NSAID een van de mogelijke opties. De beschikbare gegevens laten echter niet toe deze optie van vaste associatie naar voren te schuiven ten opzichte van andere mogelijke opties zoals het gebruik van een COX-2-selectief NSAID of de associatie van een NSAID aan misoprostol of aan een H<sub>2</sub>-antihistaminicum [zie Folia maart 2011].



### WANNEER EEN MEDICAMENTEUZE BEHANDELING STOPPEN VOOR EEN HEELKUNDIGE INGREEP ?

Wij ontvingen meerdere commentaren in verband met het artikel verschenen in de Folia van juni 2011 over de te nemen maatregelen in verband met de medicamenteuze behandeling vóór een heelkundige ingreep.

#### **ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren**

In de Folia van juni 2011 wordt vermeld dat volgens onze bronnen de beslissing een behandeling met ACE-inhibitoren, sartanen of renine-inhibitoren al dan niet voort te zetten tijdens de perioperatieve periode, onderwerp van discussie is, en dat er vaak aangeraden wordt de inname van deze geneesmiddelen minstens 12 uur vóór de heelkundige ingreep te stoppen wanneer deze worden gegeven ter behandeling van hartfalen, en de behandeling niet te onderbreken wanneer zij worden gegeven ter behandeling van arteriële hypertensie. De vrees om de behandeling voort te zetten kan verklaard worden door het risico van perioperatieve hypotensie, met vermindering van de coronaire perfusie. Daarenboven kan onderbreken van de behandeling een nadelig effect hebben op de ventrikel-functie bij de patiënten die behandeld worden omwille van hartfalen. Experts wezen ons op het feit dat, in tegenstelling tot wat in de Folia vermeld wordt, het volgens hen raadzaam lijkt deze geneesmiddelen niet te stoppen bij patiënten die behandeld worden omwille van hartfalen. De gegevens waarop de aanbevelingen steunen, zijn zeer beperkt en tegenstrijdig.

#### **Clopidogrel**

Clopidogrel wordt meestal gebruikt in associatie met acetylsalicylzuur ter behandeling van bepaalde acute coronaire syndromen. Er wordt in principe aangeraden een behandeling met clopidogrel 7 dagen vóór een heelkundige ingreep te stoppen, behalve in geval van majeure indicatie (binnen de 3 maanden na een myocardinfarct of na het plaatsen van een “bare metal stent” of binnen de 12 maanden na het plaatsen van een “drug eluting stent”). In geval van majeure indicatie voor clopidogrel wordt aangeraden om, indien mogelijk, de ingreep uit te stellen.

Clopidogrel wordt echter ook dikwijls gebruikt in monotherapie in secundaire preventie van een cardiovasculaire aandoening, bv. bij allergie of intolerantie voor acetylsalicylzuur. Volgens sommige bronnen zou het bleedingsrisico met clopidogrel in monotherapie niet hoger zijn dan met acetylsalicylzuur in monotherapie. In dit geval kan men zich afvragen of clopidogrel in de mate van het mogelijke niet dient verder gegeven te worden (zoals aanbevolen voor acetylsalicylzuur). Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over het bleedingsrisico in de perioperatieve periode bij patiënten behandeld met clopidogrel in monotherapie.

#### **Vitamine K-antagonisten**

Bij majeure ingrepen met hoog bleedingsrisico dient men de inname van vitamine K-antagonisten tijdelijk te stoppen en te vervangen door een heparine met laag mo-

leculair gewicht. Naast de in de Folia van juni 2011 geciteerde risicofactoren voor trombo-embolie<sup>1</sup> dient ook trombofilie

ten gevolge van o.a. factor V Leiden-mutatie, vermeld te worden.

<sup>1</sup> Mechanische mitralis-, tricuspidalis- of longklepprothese ; mechanische aortaklep prothese + voorkamerfibrillatie ; mitralisvalvulopathie + voorkamerfibrillatie ; antecedenten van hartembolie of systemische embolie ; recente (< 3 maanden) diepe veneuze trombose ; perifere bypass-chirurgie met antecedenten van trombose

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### KETOPROFEN VOOR LOKAAL GEBRUIK: VOORSCHRIFTPLICHTIG

Het risico van foto-allergie bij lokaal gebruik van sommige NSAID's is goed bekend [zie Folia mei 2006]. Vergelijkende gegevens tussen de verschillende NSAID's in verband met dit risico zijn schaars, maar het aantal wereldwijd gerapporteerde gevallen is duidelijk hoger met ketoprofen (Fastum® gel) dan met de andere NSAID's. Dit geldt ook voor België. Omwille van het grote aantal meldingen van foto-allergische reacties, en het feit dat door toepassing van ketoprofen co-sensibilisatie met octocryleen (een chemische zonnecrème) kan optreden, heeft het Europees Geneesmiddelenagentschap (*European Medicines Agency*, EMA) de risico-batenbalans van ketoprofen voor lokaal gebruik opnieuw geëvalueerd. Naar aanleiding van deze nieuwe evaluatie werd op Europees niveau beslist om voor alle ketoprofen-bevattende specialiteiten voor lokaal gebruik volgende maatregelen te nemen.

- Aflevering alleen op basis van een medisch voorschrift.
- Toevoeging van een pictogram op de verpakking om aandacht te vestigen op het risico van foto-allergie.
- Toevoeging van nieuwe contra-indicaties aan de SKP: antecedenten van fotosensitiviteit; antecedenten van allergie aan ketoprofen of andere NSAID's, fenofibraat, tiaprofeenzuur [niet beschikbaar in België] of acetylsalicylzuur; blootstelling aan de zon (zelfs als het bewolkt is) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na het stoppen van de behandeling.

Deze maatregelen zullen binnenkort van toepassing zijn.

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking vraagt alle foto-allergische reacties met ketoprofen te melden om de impact te evalueren van de maatregelen die genomen werden om de risico's te beperken.

## SIGNALEN VAN KAAKBEENNECROSE DOOR BEVACIZUMAB EN SUNITINIB

Uit de maandelijkse Folia (oktober 2011) hernemen we het artikel “Signalen van kaakbeen necrose door bevacizumab en sunitinib”. Bevacizumab (Avastin®) en sunitinib (Sutent®) zijn antitumorale middelen.

### Commentaar voor de tandarts

*Kaakbeen necrose is als ongewenst effect vooral beschreven met de bisfosfonaten pamidronaat (Aredia® en generieken) en zoledroninezuur (Aclasta®, Zometa®), intraveneus toegediend in hoge dosis ter preventie van botcomplicaties bij botmetastasen of ter behandeling van tumorgeïnduceerde hypercalcemie. Bij de meeste patiënten waren er tijdens behandeling met deze bisfosfonaten andere risicofactoren van kaakbeen necrose aanwezig: chemotherapie, corticotherapie, radiotherapie t.h.v. het kaakbeen, onvoldoende mondhygiëne, tandheelkundige ingreep (bv. tandextractie). Bisfosfonaten worden ook en veel frequenter gebruikt, vooral langs orale weg, in het kader van osteoporosebehandeling: bij dergelijk gebruik zijn sporadische gevallen van kaakbeen necrose gerapporteerd. Kaakbeen necrose is moeilijk te behandelen, en alle pogingen om de aandoening te voorkómen zijn uiterst belangrijk. Vóór het starten van een bisfosfonaat of van bevacizumab en sunitinib is tandheelkundige zorg belangrijk om het risico van optreden van kaakbeen necrose te verminderen.*

Kaakbeen necrose is een bekend ongewenst effect van de bisfosfonaten, vooral bij gebruik in hoge doses langs intraveneuze weg in het kader van kankerbehandeling, veel zeldzamer bij gebruik in het kader van osteoporosebehandeling [zie Folia december 2009, juli 2008 en januari 2006]. Uit klinische studies en case-reports blijkt dat de antitumorale middelen bevacizumab (een monoklonaal antilichaam, Avastin®) en sunitinib (een tyrosinekinase-inhibitor, Sutent®) waarschijnlijk ook het risico van kaakbeen necrose verhogen. Bij vele patiënten bij wie kaakbeen necrose werd vastgesteld tijdens behandeling met bevacizumab of sunitinib waren andere risicofactoren voor het optreden van kaakbeen necrose aanwezig, zoals voorafgaande of huidige behandeling met intraveneuze bisfosfonaten, radiotherapie van hoofd of nek, of corticotherapie. Er wordt, zoals bij behandeling met hoge doses van bisfosfonaten, aanbevolen om vóór het starten van een behandeling met bevacizumab of sunitinib een grondig tandheelkundig onderzoek te doen en, indien nodig, preventieve ingrepen uit te voeren. Tijdens de behandeling worden best invasieve tandheelkundige ingrepen vermeden, zeker wanneer andere risicofactoren aanwezig zijn.

De SKP's van Avastin® en Sutent® werden eind 2010 geüpdatet i.v.m. dit risico. [Drug Safety update januari 2011 (via [www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate](http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate)); *La Revue Prescrire* 2011;31:107]

