

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
December 2011  
Volume 38  
Nummer 12

---

De Transparantiefiches: een update  
> **blz. 100**

---

Flash: kent u "Folia Express"?  
> **blz. 104**

---

Goed om te weten: influenzavaccinatie  
bij risicogroepen en ouderen  
> **blz. 105**

---

Commentaren  
- Terugbetaling van memantine  
> **blz. 105**  
- Wanneer een medicamenteuze  
behandeling stoppen vóór een  
heelkundige ingreep?  
> **blz. 106**

---

Recente informatie november 2011  
> **blz. 107**

---

Geneesmiddelenbewaking  
- Bisfosfonaten en risico van atypische  
stressfracturen  
> **blz. 108**  
- Online melden van ongewenste  
effecten  
> **blz. 108**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

In dit nummer van de Folia wordt het tweede deel van de update van de Transparantiefiches voor 2011 gepubliceerd. Voor de helft van de fiches gebeurt de update in juni, voor de andere helft in december. Deze updates bieden de mogelijkheid om op enkele bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond heel wat belangrijke topics.

---

## DANKWOORD AAN EXPERTEN

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het B.C.F.I. De drie hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie. Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2011 hun commentaren zonden:

C. Ameloot, Y. Antonissen, M. Berlière, V. Biname, S. Boonen, J. Bosmans, D. Boudry, W. Buylaert, R. Cauwels, P. Chevalier, I. Colle, T. De Backer, J. De Hoon, F. De Keyser, C. Delaey, M. De Meyere, B. De Schuiteneer, M. Dhont, P. Durez, M. Essoh, R. Fiassé, F. Froyman, N. Godefroid, H. Habraken, J. Hamdani, K. Hoppenbrouwers, Y. Horsmans, A. Ivanoiu, A. Jeanjean, B. le Polain, M. Mostin, R. Moriaux, G. Musch, P. Neels, W. Peetermans, A. Persu, B. Pirotte, M. Ponchon, J. Y. Reginster, W. Stevens, M. Temmerman, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, M. Van de Castele, J. Vandenhoven, G. Vandermeiren, J. Vande Walle, F. Van Gompel, M. Van Ranst, M. Van Winckel, M. Vroenhove, R. Westhovens.

Wij hopen dat ze niet ontgoocheld zijn wanneer niet al hun suggesties werden opgenomen. Wij verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De hoofdredacteurs  
Prof. dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. dr. J.M. Maloteaux

---

## 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. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping  
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 Gecommuniceerd 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. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

---

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

---

Verantwoordelijke uitgever:  
J.M. MALOTEAUX  
Chaussée de Bruxelles, 633  
6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### **Aanpak van ADHD**

Zoals methylfenidaat blijkt ook atomoxetine de groei bij kinderen te vertragen, in het bijzonder in het eerste behandelingsjaar [*La Revue Prescrire* 2011;31:108-9].

Een restrictief dieet van 5 weken, waarbij bepaalde voedingsstoffen worden weggelaten, kan volgens de resultaten van een kleine studie bij kinderen met ADHD een gunstig effect hebben op de symptomen [*Lancet* 2011;377:494-503]. De studie heeft echter een aantal beperkingen. Bij een eliminatiedieet is deskundig toezicht nodig om erover te waken dat er geen nutritionele tekorten ontstaan [*Lancet* 2011;377:446-8, met commentaar in *J Watch* February 28, 2011].

### **Aanpak van angststoornissen**

#### *Veralgemeende angststoornis*

Antipsychotica worden bij veralgemeende angststoornis soms voorgeschreven bij therapieresistentie, terwijl ze hier niet voor geregistreerd zijn [*Evid Based Ment Health* 2011;14:76 (doi:10.1136/ebmh1171)]. Een review van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van “atypische” antipsychotica concludeerde op basis van recente studies dat quetiapine de symptomen bij patiënten met veralgemeende angststoornis kan verminderen. Het effect is vergelijkbaar met dat van antidepressiva, maar ongewenste effecten treden bij ruim één op drie patiënten op. De behandeling wordt vaak stopgezet omwille van ongewenste effecten zoals gewichtstoename, sedatie of extrapyramidale effecten. Er zijn te weinig gegevens om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van olan-

zapine en risperidon bij veralgemeende angststoornis. Toevoeging van quetiapine, olanzapine of risperidon aan een behandeling met antidepressiva geeft geen bijkomend voordeel [*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120 (doi:10.1002/14651858.CD008120.pub2)].

### **Aanpak van benigne prostaathypertrofie**

Een eerdere update van de Transparantiefiche vermeldde studies met Serenoa repens die geen werkzaamheid konden aantonen vergeleken met placebo; er was echter kritiek op de lage dosis die werd gebruikt. Een placebo-gecontroleerde studie onderzocht het effect op een gevalideerde symptom-scorelijst (AUASI, 0-35), van het verhogen van de dosis Serenoa repens van 320 mg naar 640 mg na 24 weken en naar 960 mg na 48 weken. Na 72 weken bedroeg het verschil tussen Serenoa repens en placebo 0,79 punten, een niet-significant verschil [*JAMA* 2011;306:1344-51 (doi:10.1001/jama.2011.1364)].

### **Aanpak van dermatomycosen**

Een recente richtlijn [*CKS*, Pityriasis versicolor, [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)] en een uitgebreide systematische review [*Arch Dermatol* 2010;146:1132-40, met commentaar in *Minerva* 2011;10:62-3] bundelen de beschikbare evidentie over de behandeling van Pityriasis versicolor. De geïncludeerde studies zijn meestal klein en van slechte methodologische kwaliteit. Lokale behandeling met azoolderivaten, seleniumsulfide of terbinafine bleek werkzamer dan placebo. Orale behandeling werd beperkter onderzocht: azoolderivaten bleken werkzamer dan placebo,

andere systemische behandelingen werden niet onderzocht. De evidentie ontbreekt om tussen de verschillende lokale behandelingen, en tussen lokale versus orale toediening een voorkeursbehandeling voorop te stellen.

### **Aanpak van fluor vaginialis**

In een studie van goede kwaliteit bij Chinese vrouwen bleek een kortdurende vaginale behandeling met een hooggedoseerd preparaat op basis van lactobacillen het aantal recidieven van bacteriële vaginose te verminderen. Elf maanden na het stoppen van de behandeling bedroeg de NNT 6. Het is niet duidelijk of de resultaten van deze studie kunnen veralgemeend worden naar andere onderzoekspopulaties of anders samengestelde probiotische preparaten [*Am J Obstet Gynecol* 2010;203:120.e1-120.e6 (doi:10.1016/j.ajog.2010.05.023)].

### **Aanpak van slapeloosheid**

Recente studies tonen aan dat kortdurende cognitieve gedragstherapie van 4 sessies een aanzienlijke verbetering van de slaap kan teweegbrengen, ook bij ouderen [*Arch Intern Med* 2011;171:887-95 (doi:10.1001/archinternmed.2010.535); *Sleep* 2009;32:499-510].

Volgens een gerandomiseerde studie bij 50 patiënten is het antipsychoticum quetiapine aan 25 mg per dag niet werkzaam bij primaire slapeloosheid [*Therapeutics Letter* 2010;Issue 79:sep-dec 2010].

### **Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)**

In België is sinds kort een allergenex-

tract van 5 verschillende graspollen op de markt (Oralair®); het middel moet dagelijks sublinguaal ingenomen worden vanaf 4 maanden voor het begin van het pollen seizoen tot op het einde ervan. Het middel is slechts beperkt onderzocht: één gerandomiseerde studie bij volwassenen en één bij kinderen. In beide studies werd een statistisch significant, maar klinisch niet belangrijk effect gevonden: patiënten behandeld met dit preparaat moesten per hooikoortseizoen ongeveer 10 dagen minder hun hooikoortsmedicatie nemen. Ernstige systemische ongewenste effecten traden niet op [*La Revue Prescrire* 2011;31:711-3; *Folia november 2011*].

### **Aanpak van voorkamerfibrillatie**

Dabigatran (110 mg en 150 mg) is sinds september 2011 ook geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die bepaalde risicofactoren vertonen [zie *Folia oktober 2011*]. Deze nieuwe indicatie steunt op de resultaten van de eerder besproken RE-LY studie. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beveelt aan de nierfunctie te meten alvorens de behandeling op te starten, en de nierfunctie regelmatig op te volgen gedurende de behandeling. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/minuut) is behandeling met dabigatran gecontra-indiceerd.

Apixaban, een factor Xa-inhibitor (op 1 november 2011 niet in België verkrijgbaar), werd in de AVERROES-studie onderzocht voor de preventie van systemische trombo-embolieën bij patiënten met voorkamerfibrillatie die om verschei-

dene redenen niet in aanmerking kwamen voor vitamine K-antagonisten. Apixaban 5 mg tweemaal daags werd vergeleken met acetylsalicylzuur (81 tot 324 mg p.d.). In de apixabangroep traden er minder cerebrovasculaire accidenten of systemische embolieën (1,6%) op dan in de acetylsalicylzuurgroep (3,7%) (HR = 0,45; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,32 tot 0,62), zonder een verhoogd risico op majeure bloedingen of intracranieële bloedingen [*N Engl J Med* 2011;364:806-17 (doi:10.1056/NEJMoa1007432)].

In de ARISTOTLE-studie werd apixaban vergeleken met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van systemische trombo-embolische verwickelingen. Deze studie kon beperkte superioriteit van apixaban 5 mg tweemaal daags over warfarine in de preventie van trombo-embolische verwickelingen aantonen, zonder een toename van het aantal bloedingen. De primaire uitkomst (ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident of systemische embolie) trad op bij 1,27% in de apixabangroep en bij 1,60% in de warfarinegroep (NNT = 300 voor 1,8 jaar). Het percentage majeure bloedingen bedroeg 2,13% in de apixabangroep en 3,09% in de warfarinegroep (NNH = 104) [*N Engl J Med* 2011;365:981-92 (doi:10.1056/NEJMoa1107039)].

Rivaroxaban, een andere factor Xa-inhibitor, werd in de ROCKET-AF-studie vergeleken met warfarine bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In deze studie bleek rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag niet inferieur aan warfarine op het gecombineerde primair eindpunt cerebrovasculair accident (is-

chemisch en hemorragisch) en systemisch embool. Dit primair eindpunt trad op bij 2,1% van de patiënten per jaar in de rivaroxabangroep vergeleken met 2,4% in de warfarinegroep. In de rivaroxabangroep waren er significant minder intracranieële en fatale bloedingen, maar wel meer bloedingen met nood aan transfusie, en bloedingen met een daling van minstens 2g/dl hemoglobine [*N Engl J Med* 2011;365:883-91 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)].

## Aanpak van type 2-diabetes

### *Insuline*

Een Cochrane-review vergeleek de langwerkende insuline-analogen insuline glargine en insuline detemir. Er werden geen significante verschillen gevonden in glykemische controle of het optreden van hypoglykemieën [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383 (doi:10.1002/14651858.CD006383.pub2)].

In een studie met 900 patiënten werd behandeling met een combinatiepreparaat van een ultrasnelwerkend insuline-analoog (insuline lispro 25 E) en een insuline met intermediaire werkingsduur (insuline lispro protamine 75 E) tweemaal daags, vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Gedurende de 6 maanden behandeling werd het streefdoel van  $HbA1c \leq 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol) bij alle metingen bereikt bij 43% van de patiënten behandeld met het combinatiepreparaat en bij 35% van de patiënten behandeld met insuline glargine ( $p = 0,006$ ). Er was geen significant verschil in het optreden van hypoglykemie [*Diabetes Care* 2011;24:249-55 (doi:10.2337/dc10-1701)].

### *“Zeer intensieve” versus “intensieve” behandeling van diabetes*

Recent verschenen 3 meta-analyses waarin zeer strikte controle van de glykemie vergeleken wordt met minder intensieve controle [BMJ 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169); Diabetologia 2009;52:2288-98 (doi:10.1007/s00125-009-1470-0), met commentaar in NPC Rapid Review, April 6, 2011 en Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143 (doi:10.1002/14651858.CD008143.pub2)]. Deze meta-analyses bevestigen de boodschap van eerdere meta-analyses: zeer intensieve controle van de glykemie leidt niet tot een verlaging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit. Wel wordt een beperkt effect vastgesteld op de preventie van myocardinfarct en microvasculaire eindpunten, maar dit ten koste van een verdubbeling van het aantal hypoglykemieën. De auteurs van een van de meta-analyses berekenen dat in de uitgevoerde studies 117 à 150 patiënten gedurende 5 jaar zeer strikt moesten behandeld worden in plaats van minder strikt om één myocardinfarct te voorkomen. [BMJ 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169)].

### *Preventie van nierlijden bij type 2-diabetes*

Olmesartan is niet aangewezen voor de preventie van nierlijden bij type 2-diabetici. Het middel bleek in een grote studie het optreden van micro-albuminurie met 5 maanden te vertragen, maar was geassocieerd met een hogere incidentie van fatale cardiovasculaire events [N Engl J Med 2011;364:907-17].

### **Geneesmiddelen bij dementie**

#### *Niet-medicamenteuze aanpak*

Het Federale Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg komt tot de conclusie dat er slechts voor vier niet-medicamenteuze interventies bij dementie een duidelijk effect is aangetoond: psycho-educatieve en/of psychosociale interventies voor mantelzorgers, opleiding van personeel in de verzorgingsinstellingen, programma's ter bevordering van lichaamsbeweging en cognitieve stimulering of training van de patiënt. Voor de andere interventies zijn de gegevens tegenstrijdig of van zeer slechte kwaliteit of werden helemaal geen studies teruggevonden [KCE-rapport 160, www.kce.fgov.be].

#### *Medicamenteuze aanpak*

NICE wijzigde recent, op basis van een nieuwe kosten-effectiviteitsanalyse, zijn standpunt over de werkzaamheid en kosten-effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren en memantine voor de behandeling van Alzheimer: waar de cholinesterase-inhibitoren vroeger enkel aanbevolen werden als een optie voor de behandeling van matig ernstige dementie, is dit nu ook het geval voor lichte dementie; memantine, dat vroeger niet aanbevolen werd, wordt nu gezien als een optie voor patiënten met matig ernstige dementie die geen cholinesterase-inhibitoren verdragen en voor patiënten met ernstige dementie [NICE technology appraisal guidance 217, www.guidance.nice.org.uk]. Gezien er geen nieuwe evidentie is voor meer dan beperkte werkzaamheid van de cholinesterase-inhibitoren en memantine, gezien de

afwezigheid van voldoende betrouwbare gegevens over het effect van deze middelen op tijd tot opname in een instelling en mortaliteit, en gezien de frequente ongewenste effecten van deze middelen, bestaat er nog steeds grote twijfel over de meerwaarde van deze middelen t.o.v. “best supportive care”. Ook in België werden, in functie van het KCE-rapport, de terugbetalingsvoorwaarden van de antialzheimermiddelen herzien [zie *Folia* oktober 2011].

#### *Behandeling van gedragsproblemen bij dementie*

In een Noorse gerandomiseerde studie werd het effect van systematische pijnbestrijding op gedragsproblemen nagegaan bij patiënten met matig ernstige tot ernstige dementie. Vergeleken met de groep die gangbare zorg

kreeg, was er na 8 weken een significante daling van agitatie in de interventiegroep; bij de meeste patiënten volstond een behandeling met paracetamol. Er werd geen effect van pijnstilling vastgesteld op cognitie en dagelijks functioneren. Implementatie van een systematische pijnbestrijding bij personen met gedragsproblemen ten gevolge van dementie kan mogelijk het gebruik van psychotrope geneesmiddelen in deze populatie verminderen [*BMJ* 2011;343:d4065 (doi:10.1136/bmj.d4065)].

#### **Geneesmiddelen bij migraine**

De recente gegevens over de aanpak van migraine worden opgenomen in een volledig herwerkte Transparantie fiche die zal verschijnen in het voorjaar van 2012.

## 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)**

### INFLUENZAVACCINATIE BIJ RISICOGROEPEN EN OUDEREN

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 10/11/11]

Het nut van systematische influenzavaccinatie bij risicogroepen en ouderen kwam recent opnieuw aan bod in de media. Aanleiding was de publicatie in het *Geneesmiddelenbulletin* van het artikel “Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie” [*Gebu* 2011;45:109-17, met persbericht en ingezonden brief (via <http://gebu.artsennet.nl>)].

De conclusie van het artikel in *Geneesmiddelenbulletin* is dat “er geen valide bewijs is uit gerandomiseerd onderzoek of meta-analysen dat de jaarlijkse influenzavaccinatie bij ouderen en risicopatiënten werkzaam en effectief is”. Tot dezelfde conclusie komen de auteurs van een meta-analyse die recent verscheen in *The Lancet Infectious Diseases* [*early online* publicatie op 26/10/11 ([www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)), met editoriaal].

Noch de auteurs van het artikel in *Geneesmiddelenbulletin*, noch deze van de meta-analyse in *The Lancet Infectious Diseases* stellen dat de jaarlijkse vaccinatie tegen influenza van de risicogroepen voortaan moet afgeraden worden. Wel wordt opgeroepen tot het verzamelen van gegevens met meer bewijskracht over de doeltreffendheid van influenzavaccinatie, wat moet toelaten de risicogroepen beter te definiëren. Er wordt ook aangegeven dat er nood is aan meer doeltreffende influenzavaccins.

Zeker bij patiënten met onderliggende aandoeningen weegt elke winst van vaccinatie op tegen de mogelijk zeer ernstige risico's van het doormaken van een influenza-infectie.

## Commentaren

In het artikel “Doeltreffendheid van de anti-alzheimermiddelen en herziening van de terugbetalingsvoorwaarden” verschenen in de *Folia* van oktober 2011, werd vermeld dat de **terugbetaling van memantine** (Ebixa®) in monotherapie werd geschrapt. Er werd ons opgemerkt dat door een overgangsmaatregel de terugbetaling in monotherapie wel nog toegelaten is voor de patiënten die reeds toelating van terugbetaling hadden verkregen vóór het in voege treden van de nieuwe maatregel.

Memantine blijft in bepaalde omstandigheden terugbetaald in associatie met cholinesterase-inhibitoren.

In een recente meta-analyse kon voor memantine geen effect worden aangetoond bij milde ziekte van Alzheimer (MMSE  $\geq$  20); het effect bij matig tot ernstige ziekte van Alzheimer (MMSE  $<$  20) werd beschouwd als klinisch niet relevant [*Arch Neurol* 2011;68:991-8].

[I.v.m. dementie, zie ook blz. 103-104 in dit nummer]



### 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 aan-

bevelingen 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 bloedingsrisico 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 aortaklepprothese + voorkamerfibrillatie; mitralisvalvulopathie + voorkamerfibrillatie; antecedenten van hartembolie of systemische embolie; recente (< 3 maanden) diepe veneuze trombose; perifere bypass-chirurgie met antecedenten van trombose

## Recente informatie november 2011

Voor de "Recente Informatie" van december 2011, zie de rubriek "Goed om te weten" op onze website en de Folia van januari 2012.

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

- **Boceprevir (Victrelis®▼)**; hoofdstuk 11.4.4.) is een protease-inhibitor voorgesteld voor de behandeling van chronische hepatitis C, in associatie met peginterferon  $\alpha$  en ribavirine, bij patiënten besmet met hepatitis C-virus (HCV) genotype 1. De associatie van peginterferon en ribavirine vormt sinds meerdere jaren de standaardbehandeling van actieve chronische hepatitis C, maar met deze associatie kan niet altijd voldoende virale eradicatie bereikt worden, vooral bij patiënten besmet met HCV genotype 1. Twee gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies bij patiënten besmet met HCV genotype 1 toonden een grotere doeltreffendheid bij de patiënten die naast de associatie peginterferon + ribavirine

ook behandeld werden met boceprevir. De voornaamste ongewenste effecten van boceprevir zijn huidreacties en hematologische afwijkingen met vooral een risico van anemie, en een specifieke aanpak of een vermindering van de dosis kan nodig zijn. Boceprevir is een krachtige inhibitor van CYP3A4.

- De specialiteit **Xigris®** op basis van **dotrecogine alfa** (hoofdstuk 2.1.2.6.), een variant van het humane geactiveerde proteïne C dat gebruikt werd bij de behandeling van ernstige septicemie, is van de markt teruggetrokken wegens onvoldoende bewijs van doeltreffendheid: in een recent gepubliceerde studie werd geen verschil gezien in mortaliteit t.o.v. placebo.

### BISFOSFONATEN EN RISICO VAN ATYPISCHE STRESSFRACTUREN

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) concludeerde in 2011 dat het risico van atypische stressfracturen van de femur een klasse-effect is van de bisfosfonaten [via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), zoekterm “bisphosphonates” (bericht van 15/04/11)]. Het gaat om transversale of korte schuine fracturen, meestal bilateraal, en gelokaliseerd ter hoogte van de femurschacht. Ze treden meestal op na een minimaal trauma of zonder trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de lies of dij. Deze fracturen treden vooral op bij patiënten die langdurig met bisfosfonaten behandeld worden. In een recent gepubliceerde patiënt-controle studie was het risico van atypische stressfracturen tijdens behandeling met een bisfosfonaat tot 33 keer verhoogd (odds-ratio 33,3; 95%-betrouwbaarheidsinterval 19,3 tot 77,8); in absolute cijfers blijft de risicotoename door bisfosfonaten evenwel gering: 5 extra atypische stressfracturen per 10.000 patiëntjaren. De risicotoename in

deze studie was het meest uitgesproken na een behandeling van meer dan 2 jaar [*New Engl J Med* 2011;364:1728-37].

Op basis van de beschikbare gegevens wordt door het EMA het volgende aangeraden.

- Er moet regelmatig worden nagaan of het zinvol is de behandeling met bisfosfonaten voort te zetten, vooral na 5 jaar behandeling.
- Bij atypische femurfractuur moet ook de contralaterale femur gecontroleerd worden.
- Patiënten die een bisfosfonaat krijgen, raadplegen best hun arts bij pijn in de heup, de lies of het dijbeen.

Bij een goede indicatiestelling (bv. fractuurpreventie bij hoogrisicopatiënten, bv. na niet-traumatische fracturen) weegt het voordeel van een behandeling met bisfosfonaten wel op tegen het risico van atypische stressfracturen [zie ook Folia juli 2007 en Transparantiefiche “Geneesmiddelen en osteoporose”].

---

### ONLINE MELDEN VAN ONGEWENSTE EFFECTEN VIA DE WEBSITE [WWW.GELEFICHE.BE](http://WWW.GELEFICHE.BE)

Eind 2010 heeft het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) de website [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) gelanceerd voor het online melden van ongewenste effecten van geneesmiddelen door de gezondheidszorgbeoefenaars. In 2011 verliep 43% van de meldingen via de online fiche. Het online melden biedt als voordelen onder andere de mogelijkheid om pertinente elementen uit elektronische documenten te knippen en te plakken, alsook het opslaan van

de melding onder elektronisch formaat in het dossier van de patiënt. Meer uitleg is te vinden in de brochure “Online melden van bijwerkingen” gepubliceerd op 23/11/11 in de rubriek “Goed om te weten” op de website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be). In 2012 zullen de papieren “gele fiches” nog steeds worden rondgestuurd met het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en met de Folia; ze kunnen ook bekomen worden bij het FAGG. **Contact:** [adversedrugreactions@fagg-afmfp.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmfp.be)

