

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- De specialiteit **Mysodelle®** (hoofdstuk 6.4.1.) op basis van **misoprostol** (een synthetische analoog van prostaglandine E₁ met stimulerend effect op de uterus) is vergund als vaginaal middel met vertraagde vrijstelling voor inductie van de arbeid vanaf de 36^{ste} zwangerschapsweek wanneer dit klinisch aangewezen is. Misoprostol is reeds lang beschikbaar als orale comprimés (Cytotec®, hoofdstuk 3.1.1.3.) voor de preventie van gastro-duodenale ulcera bij gebruik van NSAID's bij risicopatiënten. Deze comprimés op basis van misoprostol worden ook *off-label* via orale of vaginale weg gebruikt bij postpartumbloedingen, ter uitlokking van abortus en ter inductie van de arbeid. Het gebruik van misoprostol in deze gynaeco-obstetrische indicaties kan gastro-intestinale last en abnormale baarmoedercontracties veroorzaken bij de moeder, en hartritmestoornissen bij de foetus. Volgens *La Revue Prescrire*¹ werden met misoprostol

zeldzame gevallen van ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten (myocardinfarct, angor en cerebrovasculaire accidenten) gerapporteerd, ook na éénmalige toediening bij gebruik in de gynaeco-obstetrie. Hoewel dergelijke gegevens niet toelaten een causaal verband aan te tonen, raden de auteurs voorzichtig te zijn bij vrouwen met hoog cardiovasculair risico. De kostprijs van het vaginale hulpmiddel Mysodelle® is veel hoger dan dit van de comprimés Cytotec®.

- De specialiteit **Colifoam®** op basis van **hydrocortison voor rectaal gebruik** (hoofdstuk 3.7.1.) die gebruikt werd bij de behandeling van colitis ulcerosa is uit de markt genomen. Budesonide onder vorm van comprimés voor lavement (Entocort Enema®) is een alternatief.

- De **inspuitbare vorm van pentazocine (Fortal®)** (hoofdstuk 8.3.1.), een narcotisch analgeticum, is uit de markt genomen.

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35:108-10

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

ACECLOFENAC: DEZELFDE CARDIOVASCULAIRE RISICO'S ALS DICLOFENAC

De laatste jaren was er veel aandacht voor het risico van cardiovasculaire ongewenste effecten van NSAID's [zie Folia september 2014]. De meta-analyse van de *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* en recente observationele studies toonden dat het cardiovasculaire risico van

diclofenac in hoge dosis (150 mg p.d.) vergelijkbaar is met dit van de coxibs (celecoxib, etoricoxib, parecoxib), en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verscherpte bijgevolg de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor diclofenac tot op hetzelfde niveau als voor de coxibs. Het

EMA heeft recent beslist ook voor aceclofenac (o.a. Air-tal®, Biofenac® en generieken) de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen te verscherpen¹: aceclofenac is immers structureel verwant met diclofenac en wordt gemetaboliseerd tot diclofenac. Een recente observationele studie toont ook voor aceclofenac een verhoogd risico van niet-fataal myocardinfarct².

In het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium worden, in verband met het cardiovasculaire risico, volgende contra-indicaties en voorzorgen vermeld voor aceclofenac, diclofenac en de coxibs.

- Contra-indicaties: patiënten met matig tot ernstig hartfalen (alle NSAID's zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig hartfalen), coronairlijden, perifere vaatlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen.
- Voorzorgen: terughoudendheid is geboden bij patiënten met hypertensie en patiënten met hoog cardiovasculair risico.

Commentaar van het BCFI

Een recent gepubliceerde cohortstudie, gebaseerd op gegevens uit patiëntendossiers, vestigt nogmaals de aandacht op de risico's van NSAID's bij patiënten met hoog cardiovasculair risico³. In deze studie uitgevoerd bij patiënten die antitrombotica (bv. acetylsalicylzuur of clopidogrel, al dan niet in combinatie onderling of met een vitami-

ne K-antagonist) namen na een eerste myocardinfarct, ging gebruik van een NSAID gepaard met een toename van de incidentie van ernstige bloedingen (o.a. gastro-intestinaal; relatief risico (RR) = 2,02; 95%-BI 1,81 tot 2,26) en van cardiovasculaire events (gecombineerd eindpunt van o.a. niet-fataal myocardinfarct, cerebrovasculair accident, cardiale sterfte; RR = 1,40; 95%-BI 1,30 tot 1,49). De follow-up was gemiddeld 3,5 jaar. Deze risicotename werd gezien met meerdere NSAID's (celecoxib, diclofenac, ibuprofen) en met de verschillende antitrombotische schema's. Het risico van bloedingen was reeds statistisch significant verhoogd bij kortdurend gebruik van het NSAID (3 dagen of minder). Hoewel er rekening moet gehouden worden met de beperkingen van observationeel onderzoek, zeker als men zich baseert op patiëntendossiergegevens die niet in functie van het onderzoek zijn geregistreerd, toont deze studie dat NSAID's nog frequent worden gebruikt bij patiënten na een myocardinfarct (bij ongeveer een derde van deze patiënten), ondanks het feit dat NSAID's bij deze patiënten te mijden zijn. Deze waarschuwing geldt zeker voor de coxibs, diclofenac en aceclofenac, maar zoals besproken in de Folia van september 2014, is een risico van cardiovasculaire ongewenste effecten voor geen enkel NSAID uit te sluiten.

1 www.fagg-afimps.be/nl/binaries/DHPC%20Aceclofenac%20NL%20-%20Website_tcm290-255036.pdf

2 *Pharmacoevidencol Drug Saf.* 2014;23:1128-38 (doi:10.1002/pds.3617)

3 *JAMA* 2015;313:805-14 (doi:10.1001/jama.2015.0809), met editoriaal 801-2