

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

ADHD

- In een overzicht van het *Geneesmiddelenbulletin* werd, naast de meta-analyse reeds vermeld in de Transparantiefiche, nog een andere meta-analyse besproken die methylfenidaat vergeleek met atomoxetine^{1,2}. Geen van deze meta-analyses kon een verschil in werkzaamheid op het vlak van de kernsymptomen of in ongewenste effecten tussen methylfenidaat en atomoxetine aantonen.

Angststoornissen

Over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Benigne prostaathypertrofie

- Tadalafil 5 mg (een fosfodiësterase type 5-inhibitor gebruikt bij erectiestoornissen) heeft nu ook als indicatie de behandeling van benigne prostaathypertrofie (BPH). In een artikel in *Drug and Therapeutics Bulletin* is het besluit dat tadalafil geen plaats heeft in de behandeling van BPH³. Het beperkte klinisch effect en de hoge kostprijs zijn de belangrijkste argumenten. Tadalafil werd in 4 RCT's vergeleken met placebo. Het verschil met placebo in IPSS (een gevalideerde vragenlijst die peilt naar symptomen, score van 0 tot 35) bedroeg maximaal 2,6 punten. Er zijn geen studies gepubliceerd die tadalafil rechtstreeks vergelijken met een α -blokker of een 5 α -reductase-inhibitor.

- Na 18 jaar follow-up van de PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*)-studie, die preventief gebruik van finasteride vergeleek met placebo bij mannen *zonder klachten van BPH* maar met hoog risico van ontwikkelen van prostaat­kanker [zie Folia oktober 2012],

bleek er geen verschil in sterfte; de berekende 10-jaarsoverleving bedroeg in beide groepen 79%^{4,5}. Dit bevestigt dat finasteride geen plaats heeft in de preventie van prostaat­kanker.

- Bij patiënten met *symptomen van BPH* die gedurende 4 jaar met een 5 α -reductase-inhibitor werden behandeld, toont een *case-control* studie een afname van het risico van laaggradige prostaat­kanker en geen toename van het risico van hooggradige prostaat­kanker, wat in tegenspraak is met bevindingen uit eerder onderzoek waarbij 5 α -reductase-inhibitoren het risico van hooggradige tumoren zouden verhogen^{4,6} [zie Folia oktober 2012].

- Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving, tot januari 2012, negen meldingen van depressie bij patiënten behandeld met de α_1 -blokker tamsulosine⁷. Bij acht van deze patiënten verdwenen de depressieve klachten nadat tamsulosine was gestaakt. Dit maakt een causaal verband waarschijnlijk.

Dementie

- Het preventieve effect van fysieke inspanning op de functionele achteruitgang van de demente patiënt werd bevestigd in een gerandomiseerde studie bij meer dan 200 patiënten die gedurende 1 jaar werden gevolgd⁸. Oefenprogramma's die thuis werden gevolgd (1 uur 2x /week) gaven het minst achteruitgang in het motorisch en cognitief functioneren.

- Een meta-analyse van 23 studies van matige kwaliteit toonde een positief effect aan van niet-farmacologische interventies via mantelzorgers (vaardigheidstraining en opleiding, steun, activiteitenplanning, zelfzorg-

technieken,...) op volgende eindpunten: frequentie of ernst van psychische symptomen en gedragsproblemen van dementie, reacties van de mantelzorg op deze symptomen en stress bij de mantelzorg veroorzaakt door deze symptomen⁹. Het langetermijneffect van niet-farmacologische interventies moet verder worden onderzocht: amper 6 van de 23 studies liepen over 12 maanden of meer¹⁰.

- Uit een RCT bleek dat het stoppen van een behandeling met risperidon bij patiënten met ziekte van Alzheimer en psychose of agitatie, die goed gereageerd hadden op risperidon, sneller en vaker tot herval van de gedragsproblemen leidde dan wanneer de behandeling werd voortgezet¹¹.

- Een Cochrane-review bracht 9 studies (waaronder de studie hierboven besproken) samen over het (abrupt of geleidelijk) stoppen van een behandeling met antipsychotica bij patiënten met dementie en gedragsproblemen¹². Primaire eindpunten waren het succesvol staken van de behandeling met het antipsychoticum (d.w.z. dat de patiënt de studie tot het einde kon doorlopen zonder antipsychoticum) en het optreden van gedragsproblemen. De auteurs concludeerden dat bij heel wat patiënten met dementie en gedragsproblemen, de behandeling met antipsychotica gestopt kon worden zonder negatieve effecten op hun gedrag. Bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling met het antipsychoticum ernstige gedragsproblemen vertonen, wordt de behandeling wellicht beter niet gestaakt.

- In een Cochrane-review werd de plaats van cholinesterase-inhibitoren in de preventie van dementie bij volwassenen met milde cognitieve stoornissen samengevat¹³. Na 2 jaar werd een zeer beperkte winst vastgesteld maar noch na 1 jaar, noch na 3 jaar vond men een

effect. Er traden significant meer ongewenste effecten op in de groep die cholinesterase-inhibitoren nam. De auteurs besloten dat cholinesterase-inhibitoren geen plaats hebben in de aanpak van milde cognitieve stoornis.

Dermatomycosen

- In een placebogecontroleerde dubbelblinde RCT werd de doeltreffendheid van een lokale behandeling op basis van ureum (20 %), propyleenglycol (> 60 %) en melkzuur (10 %) (Naloc®, niet als geneesmiddel vergund) onderzocht bij distale subunguale onychomycose¹⁴. Na dagelijkse toepassing gedurende 24 weken waren er bij de matige onychomycosen (tot 50 % van de nagel is aangetast) significant meer mycologische genezingen in de groep behandeld met het product (27,2 % vs 10,4 %). Er was geen significant verschil meer bij de ernstigere onychomycosen (51 à 75 % van de nagel is aangetast). Het eindpunt “klinische genezing” werd niet onderzocht.

Fluor vaginalis

- Pseudomembraneuze colitis is een bekend maar zeldzaam ongewenst effect van clindamycine langs orale weg. Dit ernstig ongewenst effect kan ook optreden met clindamycine langs vaginale weg toegediend¹⁵.

- In twee meta-analyses en een patiëntcontroleonderzoek werd geen teratogeen effect gezien bij gebruik van metronidazol oraal gedurende het eerste trimester van de zwangerschap¹⁵. Naar aanleiding hiervan en van vroegere studies zal de melding van mogelijke teratogeniteit in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperitorium weggelaten worden.

- In een meta-analyse werden de gegevens over antibioticabehandeling van bacteriële

vaginose gedurende de zwangerschap en over het effect op het risico van vroeggeboorte, herzien¹⁶. Hoewel antibiotica-behandeling een positief effect heeft op de eradicatie van bacteriële vaginose, werd daarmee geen gunstige invloed aangetoond op het risico van vroeggeboorte, d.w.z. geboorte vóór 37 weken amenorroe, of van het risico van vroegtijdig gebroken vliezen. Ook bij vroegtijdige behandeling (vóór 20 weken amenorroe) is er geen verminderd risico van vroeggeboorte. Bij vrouwen met antecedenten van vroeggeboorte had antibioticabehandeling evenmin een effect op het risico van een nieuwe vroeggeboorte.

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

- In een overzichtsartikel van *Drug and Therapeutics Bulletin* werd een meta-analyse vermeld die de werkzaamheid van nasale spoeling met een isotone zoutoplossing bij allergische rhinitis onderzocht^{17,18}. De meta-analyse toonde aan dat door het toepassen van deze eenvoudige behandeling gedurende enkele weken de symptomen van rhinitis met een derde verminderen.

- Een systematische review vond matig bewijs voor een beter effect op de symptomen van rhinitis en conjunctivitis met sublinguale desensibilisatie dan met placebo^{19,20}. De beschikbare informatie liet niet toe om conclusies te trekken over de veiligheid van de therapie. Een groot deel van de studies onderzocht één bepaald extract (bv. voor graspollen, voor huisstofmijt...), terwijl in de realiteit de meeste patiënten allergisch zijn aan meerdere allergenen. Er blijft onduidelijkheid over de optimale duur en dosis van behandeling²¹.

Slapeloosheid

- Een RCT bij ouderen met chronische slapeloosheid stelde een beter effect vast op de slaap met een zelfhulpprogramma (wekelijks gedurende 6 weken, een nieuwe brochure met cognitieve strategieën) dan in de controlegroep (eenmalige brochure met adviezen over slaaphygiëne). In de groep behandeld met het zelfhulpprogramma werden een zes maanden aanhoudende, betere subjectieve slaapkwaliteit en tijdelijk minder gebruik van slaapmedicatie vastgesteld. Na 6 maanden was het slaapmiddelengebruik niet meer significant gedaald^{22,23}.

- Een meta-analyse over de werkzaamheid van *Z-drugs* (zolpidem en zopiclon) bevestigt dat de winst in de inslaapduur ten opzichte van placebo beperkt is: het verschil in objectieve inslaapduur bedroeg 22 minuten; het verschil in subjectieve inslaapduur bedroeg 7 minuten (dit laatste niet statistisch significant). Op de totale slaapduur of het aantal keer wakker worden 's nachts kon geen winst aangetoond worden²⁴.

- Retrospectief onderzoek bij Amerikaanse geïnstitutionaliseerde ouderen vond een zesmaal hoger risico van vallen of heupfractuur bij gebruik van *Z-drugs*. Met dit type studies kan geen causaal verband bewezen worden, maar dit signaal is wel verontrustend. Ook benzodiazepines werden reeds in verband gebracht met een verhoogd risico van vallen en heupfractuur²⁵⁻²⁸.

Type 2-diabetes

- De nieuwe aanbevelingen van de *American Diabetes Association* en de *European Association for the Study of Diabetes*, waarin het belang van individualisering van de glyke-

mische streefwaarde wordt beklemtoond, volgden op de publicatie van een aantal studies waarbij een strikte controle van de glykemie geen verbetering, maar eerder een verergering van de patiëntengerelateerde eindpunten toonde²⁹. Bij ouderen en diabetici met comorbiditeit wordt een minder strikte HbA1c-streefwaarde voorgesteld. Deze varieert volgens de klinische situatie van de patiënt van < 7,5 tot < 8,5 %³⁰.

- In een prospectieve studie werd het effect van fysieke activiteit op de mortaliteit bij diabetici (type 1- en type 2-diabetes) onderzocht. Fysieke activiteit, zelfs indien matig, ging gepaard met een ongeveer driemaal geringer risico van vroegtijdig overlijden³¹.

- In een gecontroleerde en gerandomiseerde studie uitgevoerd in een Chinese populatie, werd metformine vergeleken met glipizide bij 304 patiënten met type 2-diabetes met bekend coronairlijden. Na een follow-up van 5 jaar (mediaan) werden er met metformine 26 % cardiovasculaire events gezien versus 38 % met glimepiride (NNT=7; 95 %-BI 5 tot 34)³².

- Naar aanleiding van 4 retrospectieve studies uitgevoerd in 2009, werd een mogelijk verband tussen insuline glargine en een risico van kanker, in het bijzonder borstkanker, ter sprake gebracht³³. Na een grondige analyse van deze studies en nieuwe gegevens, was het besluit van het Europees geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) dat er geen bewijzen zijn van een verhoogd risico van kanker bij gebruik van insuline glargine³⁴.

- Het nut van een tijdsinterval tussen de maaltijd en de preprandiale injectie van humane insuline werd in een kleine geran-

domiseerde studie onderzocht³⁵. Er werd geen klinisch relevant verschil gezien tussen een injectie juist vóór de maaltijd of 20 à 30 minuten vóór de maaltijd wat betreft de glykemische controle (primair eindpunt), het optreden van hypoglykemie of de levenskwaliteit (secundaire eindpunten). In de groep zonder tijdsinterval tussen de injectie en de maaltijd waren de patiënten meer tevreden over hun behandeling.

- Een aantal publicaties die begin 2013 verschenen zijn, suggereerden een verband tussen het gebruik van geneesmiddelen die op het incretinesysteem inwerken en pancreaskanker³⁶. Het EMA heeft op 26 juli 2013 besloten dat er op dit ogenblik geen bewijzen zijn van een causaal verband³⁷. Het signaal blijft wel bestaan en voorzichtigheid blijft geboden in verband met het risico van pancreatitis bij gebruik van deze therapeutische klassen.

- In het kader van cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes, blijven vele vragen onbeantwoord betreffende de werkzaamheid van acetylsalicylzuur. In een Cochrane-review werd het preventieve effect van andere anti-aggregantia (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) bestudeerd³⁸. Acht studies met in totaal 21.379 diabetespatiënten werden in deze review geïnccludeerd. Uit de analyse van deze gegevens blijkt dat deze anti-aggregantia niet werkzamer zijn dan placebo om de globale mortaliteit of de cardiovasculaire mortaliteit te verminderen.

Urine-incontinentie

- De specialiteit Botox[®] (op basis van botulinetoxine type A; syn. onabotulinumtoxine A) is sinds kort vergund voor gebruik bij bepaalde gevallen van blaasdisfunctie. Een

RCT vergeleek bij 247 vrouwen met urge-incontinentie een anticholinergicum (solifenacine 5-10 mg) met een éénmalige injectie van 100 eenheden botulinetoxine type A in de detrusorspier³⁹. Na 6 maanden was er geen verschil in het aantal incontinentie-episodes. In de botulinetoxinegroep was er wel meer kans op volledig verdwijnen van de incontinentie (een secundair eindpunt) en minder monddroogte, maar er was ook meer kans op urineweginfecties en urineretentie.

Voorkamerfibrillatie

- Sinds de publicatie van de drie grote trials met de nieuwe orale anticoagulantia dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET AF) en apixaban (ARISTOTLE) werden ook vooraf gedefiniëerde subgroepen analyses gepubliceerd.

- Een subgroepenanalyse van de ROCKET AF studie toont dat rivaroxaban even werkzaam is bij patiënten die voordien

reeds vitamine K-antagonisten kregen, als bij patiënten die nog nooit vitamine K-antagonisten hadden gekregen⁴⁰.

- Een subgroepenanalyse van de ARISTOTLE studie toont dat de werkzaamheid van apixaban niet verschilt naargelang het type (paroxysmaal of permanent) of de duur van de voorkamerfibrillatie⁴¹.
- Een andere subgroepenanalyse van de ARISTOTLE studie toont dat apixaban even werkzaam is als warfarine ongeacht de nierfunctie⁴².
 - Tot op heden zijn er nog geen studies verschenen die de nieuwe orale anticoagulantia onderling vergeleken.
 - Het tijdstip waarop de nieuwe orale anticoagulantia best onderbroken worden vóór een heelkundige ingreep hangt af van het bloedingsrisico van de ingreep en van de nierfunctie van de patiënt^{43,44}. Op basis van consensus tussen specialisten gelden volgende aanbevelingen voor het stoppen van een behandeling met deze anticoagulantia:

Dabigatran:	Laag bloedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinineklaring ≥ 80 ml/min 36u voor ingreep bij creatinineklaring 50-80 ml/min 48u voor ingreep bij creatinineklaring 30-50 ml/min
	Hoog bloedingsrisico:	48u voor ingreep bij creatinineklaring ≥ 80 ml/min 72u voor ingreep bij creatinineklaring 50-80 ml/min 96u voor ingreep bij creatinineklaring 30-50 ml/min
Rivaroxaban en apixaban:	Laag bloedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinineklaring > 30 ml/min. 36u voor ingreep bij creatinineklaring 15-30ml/min
	Hoog bloedingsrisico:	48u voor ingreep, ongeacht nierfunctie

Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be