

De Transparantiefiches: een update

Dementie

- Een verband tussen regelmatig **PPI**-gebruik en **verhoogd risico van dementie**, een hypothese uit eerder epidemiologisch onderzoek, wordt door recenter onderzoek **tegengesproken**.
- Volgens een systematische review van heterogene, kleine, overwegend Chinese studies zou het **toevoegen van memantine aan donepezil** het functioneren van personen met matig tot ernstige ziekte van Alzheimer verbeteren. Of deze verbetering ook leidt tot uitstel van opname in een instelling werd niet nagegaan. Deze review overtuigt onvoldoende om de bestudeerde combinatie in de klinische praktijk aan te bevelen.
- Een observationele studie suggereert dat **behandeling van VKF met orale anticoagulantia** een preventief effect zou hebben op het ontwikkelen van dementie.

- De vaststelling in een eerdere epidemiologische studie dat regelmatig gebruik van PPI's gepaard zou gaan met een verhoogd risico van dementie¹, wordt in recenter epidemiologisch onderzoek tegengesproken: in een Finse *case-control* studie was het gebruik van PPI's bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (n=70.000) vergelijkbaar met een gematchte controlegroep zonder dementie (n=280.000)²⁻⁴; in een Amerikaanse cohortstudie bij 10.500 patiënten ging gebruik van PPI zelfs gepaard met een lager risico van cognitief disfunctioneren of dementie.²⁻⁵

In deze studies werd uitgebreid gecontroleerd voor potentiële '*confounders*', wat niet het geval was in de studie die een positieve associatie vond tussen PPI-gebruik en dementie.¹

- Een systematische review van 11 RCT's (n=848, studieduur 12 tot 52 weken) vond een beperkte verbetering in de cognitie (*effect size* van 0,38; 95%-BI 0,19 tot 0,56), een grote verbetering in gedrag/stemming (*effect size* van 0,88; 95%-BI 0,50 tot 1,26) en een matige verbetering in globaal functioneren (*effect size* van 0,59; 95%-BI 0,19 tot 0,98) bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, wanneer memantine (dagelijkse dosis tussen 5 en 20 mg) toegevoegd werd aan de behandeling met donepezil. In deze review met een relatief laag aantal patiënten werd geen toename van het aantal ongewenste effecten gezien ten opzichte van monotherapie met donepezil^{6,7}.

Tekortkomingen van de review zijn de heterogeniteit en de kleine steekproefomvang van de geïncludeerde studies. De meeste studies waren uitgevoerd in China. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.

Of combinatietherapie ook de levenskwaliteit verbetert of de opname in een instelling kan uitstellen, werd niet onderzocht in deze review. In een eerder verschenen vervolgpublishatie van een studie bij thuiswonende patiënten met matig ernstige ziekte van Alzheimer⁸ had het toevoegen van memantine aan donepezil geen effect op uitstel van opname in een instelling.

- Een grootschalige, retrospectieve cohortstudie in Zweden (n= 444.106) suggereert dat een behandeling met orale anticoagulantia van patiënten met VKF maar zonder dementie ook een preventief effect kan hebben op het ontwikkelen van dementie⁹⁻¹¹. De incidentie van dementie onder gebruikers van orale anticoagulantia was 29% lager dan bij patiënten die geen orale anticoagulantia namen (1,14 versus 1,78 per 100 patiëntjaren). De hypothese van de auteurs is dat kleine embolen die micro-infarcten kunnen veroorzaken, uiteindelijk leiden tot cognitieve deterioratie. Zoals bij elke observationele studie is het niet mogelijk om een causaal verband aan te tonen. Conclusies trekken op basis van datamining uit grootschalige registraties die niet in functie van een onderzoek zijn opgetekend, dient steeds met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

Dermatomyosen

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

Diabetes

- Observationele gegevens over het gebruik van **metformine** bij patiënten met type 2-diabetes met

chronische nierinsufficiëntie of hartfalen suggereren een winst in totale mortaliteit in vergelijking met andere hypoglykemiërende behandelingen. Deze gegevens zijn ook geruststellend wat betreft de gebruiksveiligheid van metformine bij patiënten met een $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

- Een meta-analyse suggereert een verminderde totale en cardiovasculaire mortaliteit bij diabetespatiënten die **GLP-1-analogen** en **gliflozinen** gebruiken, in vergelijking met de gebruikers van een **DPP-4-inhibitor (gliptine)** of placebo of patiënten die geen behandeling krijgen. Deze resultaten worden echter gedomineerd door gegevens uit cardiovasculaire veiligheidsstudies, die niet bedoeld zijn om formeel te concluderen dat er sprake is van een cardiovasculaire winst, en ze zijn op dit ogenblik onvoldoende overtuigend om de klinische besluitvorming te wijzigen.
- Een meta-analyse, voornamelijk van studies van lage kwaliteit, vergeleek verschillende **associaties van insuline met bepaalde orale antidiabetica** bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met insuline in monotherapie. Er zijn geen gegevens over harde eindpunten. Ten opzichte van het verder zetten van insuline in monotherapie (waarbij de dosis insuline zal moeten worden verhoogd), en voor een vergelijkbaar hypoglykemiërend effect, leidt de associatie met hypoglykemiërende sulfamiden tot meer hypoglykemie en voorkomt de associatie met metformine gewichtstoename.

- *Metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie* Een systematische review van observationele studies met meta-analyse¹² evalueerde de effecten van metformine, in vergelijking met andere hypoglykemiërende behandelingen, bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen of leverinsufficiëntie. De resultaten suggereren een vermindering van het risico van totale mortaliteit met metformine bij diabetespatiënten met chronische nierinsufficiëntie (HR = 0,77 ; 95%-BI 0,61 tot 0,97 ; N=5 ; n=33.442) of congestief hartfalen (HR = 0,78 ; 95%-BI 0,71 tot 0,87 ; N=11 ; n=35.410). Bij diabetespatiënten met congestief hartfalen ging gebruik van metformine gepaard met een vermindering van het risico van re-hospitalisatie voor hartfalen (HR = 0,87 ; 95%-BI 0,78 tot 0,97 ; N=4 ; n=26.510). De gegevens over leverinsufficiëntie konden niet worden gecombineerd voor analyse. Deze resultaten brengen geruststellende informatie over het gebruik van deze molecule in deze patiëntencategorieën en ondersteunen de beslissing om de indicaties van metforminegebruik uit te breiden naar diabetespatiënten met een $eGFR$ tot $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. De observationele aard van de verzamelde gegevens laat niet toe conclusies te trekken met een hoog bewijsniveau. Er blijft onduidelijkheid over de aanpassing van de dosis metformine in deze patiëntencategorieën (welke dosis en welk criterium ?) en over de situatie van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.¹³

- *Vergelijking tussen gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen*. Een Bayesiaanse netwerkmeta-analyse^{14,15} werd uitgevoerd om de doeltreffendheid van gliflozinen, GLP-1-analogen en gliptinen te vergelijken qua mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten. De auteurs selecteerden 236 RCT's, waarbij 176.310 patiënten betrokken waren, die een evaluatie van 310.160 patiëntjaren mogelijk maakten. In vergelijking met de controlegroep (placebo of geen behandeling), maar ook in vergelijking met gliptinen, zijn gliflozinen en GLP-1-analogen geassocieerd aan een vermindering van het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit (absolute risicoreductie van ongeveer 1% met de gliflozinen en 0,5% met de GLP-1-analogen, zowel vergeleken met de controlegroep als met de gliptinen). GLP-1-analogen zijn eveneens geassocieerd aan minder hartfalen en myocardinfarct ten opzichte van de controlegroep. Ze worden echter geassocieerd aan een hoger percentage van stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten, vergeleken met gliflozinen en gliptinen. De resultaten van deze netwerkmeta-analyse dienen met de nodige kritische zin geïnterpreteerd te worden zoals hierna wordt gargumenteerd. Eerst en vooral zijn de cardiovasculaire veiligheidsstudies (allemaal *non inferiority* studies die niet opgezet zijn om formeel winst aan te tonen) prominent aanwezig in de analyse, met name EMPA-REG, LEADER en CANVAS. Ook nopen de kenmerken van de in deze studies geïncludeerde diabetespatiënten, waarvan de meeste met zeer hoog cardiovasculair risico, tot voorzichtigheid bij veralgemening naar de gehele diabetespopulatie. Ten slotte moeten de directe en indirecte vergelijkingen in netwerkmeta-analyses zorgvuldig worden geëvalueerd op mogelijke versturende factoren die het gevolg zijn van verschillen tussen patiëntengroepen uit meerdere geïncludeerde RCT's. Deze resultaten zijn dan ook onvoldoende overtuigend om de klinische besluitvorming op dit ogenblik te wijzigen.

- *Associaties van orale antidiabetica met insuline*. Een Cochrane-meta-analyse¹⁶ bestudeert de situatie van

de diabetespatiënt die onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica, bij wie insuline in monotherapie werd opgestart en die op het ogenblik van inclusie in de studie onvoldoende werd gecontroleerd met insuline in monotherapie. Het voortzetten van monotherapie (met verhoogde insulinedoses) wordt vergeleken met de associatie van insuline met een oraal antidiabeticum. De meta-analyse selecteerde 37 studies (n= 3.227) met maximale duur van 12 maanden. De geïncludeerde studies zijn meestal van lage kwaliteit. De meest frequente vergelijking gebeurt tussen insuline en de associatie van insuline met een hypoglykemiërende sulfamide. De andere vergelijkingen werden gemaakt met de associatie met metformine, pioglitazon, alfa-glucosidase-inhibitoren en gliptinen. Voor geen van deze vergelijkingen zijn er gegevens over harde eindpunten. De enige beschikbare gegevens betreffen glykemiecontrole, hypoglykemie en gewichtstoename. Toevoeging van een oraal antidiabeticum aan insuline, in vergelijking met insuline alleen, vermindert het HbA1c met ongeveer 0,4 tot 1 %, afhankelijk van de gebruikte moleculen (1% reductie met een hypoglykemiërende sulfamide, 0,9% met metformine, 0,4% met een gliptine en 0,4% met een alfa-glucosidase-inhibitor ; geen HbA1c-gegevens voor de associatie met pioglitazon). De associatie van insuline met een sulfonamide veroorzaakt meer hypoglykemie. De enige manier om gewichtstoename, veroorzaakt door het verder opdrijven van de dosis insuline, te voorkomen, is het associëren van insuline met metformine. Deze resultaten suggereren dat de associatie met metformine de meest rationele keuze is wanneer insuline in monotherapie niet meer voldoende is.

Fluor vaginalis: dequalinium

Een non-inferioriteitsstudie geeft aan dat dequalinium onder vorm van vaginale tabletten niet inferieur is aan clindamycine onder vorm van vaginale crème ter behandeling van bacteriële vaginose. Gezien de beperkte studiegegevens met dequalinium ten opzichte van de standaardbehandeling met metronidazol of clindamycine (lokaal of oraal) is het nog niet helemaal duidelijk welke plaats dequalinium moet krijgen.

Dequalinium is een antisepticum dat onder de vorm van vaginale tabletten (10 mg) op de markt is ter behandeling van bacteriële vaginose. Het werd vergeleken met clindamycine vaginale crème (2%) in een enkelblinde non-inferioriteitsstudie (n=321)¹⁷. Conform de gebruiksrichtlijnen werd dequalinium 6 dagen toegediend (1 tablet per dag) en clindamycine 7 dagen (1 applicatie per dag). Dequalinium bleek statistisch "niet inferieur aan", d.w.z. niet minder werkzaam dan, clindamycine: 7 dagen na het beëindigen van de behandeling werd klinische genezing vastgesteld bij 81,5% van de vrouwen met dequalinium, vergeleken met 78,4% met clindamycine (absoluut verschil 3,1%; 95%-BI -7% tot +13%). Ook na 25 dagen bleek er geen verschil in werkzaamheid tussen beide behandelingen (klinische genezing 79,5% vs 77,6%). De meest voorkomende ongewenste effecten met beide behandelingen waren vaginale fluor (9,2% vs 4,6%) en vulvovaginale jeuk (4,9% vs 8,5%). Gezien de korte duur van follow-up en de beperkte blindering van deze studie zijn deze resultaten met enige voorzichtigheid te interpreteren. De plaats van dequalinium in de behandeling van bacteriële vaginose was tot nu toe beperkt aangezien het slechts weinig bestudeerd werd in deze indicatie en enkel werd vergeleken met andere antiseptica. Studies die de huidige resultaten ten opzichte van clindamycine bevestigen, of studies die dequalinium vergelijken met metronidazol ontbreken. Om de plaats van dequalinium duidelijk te kunnen bepalen is onderzoek met een langere opvolgduur nodig om de kans op herval na de behandeling beter in te schatten. Er zijn ook geen gegevens over welke behandeling een voordeel kan bieden bij vrouwen met frequente recidieven.

Incontinentie voor urine

De risico-batenverhouding van **duloxetine** bij stress-incontinentie is negatief, volgens de resultaten van een meta-analyse van originele studiegegevens (4 RCT's, 1.913 deelnemers).

Duloxetine is een noradrenaline- en serotonineheropnameremmer die gebruikt wordt als antidepressivum en bij inspanningsincontinentie (syn. stress-incontinentie). Volgens de resultaten van een meta-analyse van originele data van een aantal studies (4 RCT's, 1.913 deelnemers)^{18,19} is de risico-batenverhouding van duloxetine bij stress-incontinentie negatief. De onderzoekers herbekeken alle geregistreerde informatie uit de studies die duloxetine vergeleken met placebo voor deze indicatie, met

bijzondere aandacht voor ongewenste effecten zoals suïcidaliteit en gewelddadigheid, of mogelijke voorlopers hiervan, met name acathisie (bewegingsdrang), activatie (een verzamelnaam voor allerlei stimulerende effecten zoals o.a. slapeloosheid, angst, agitatie), emotionele stoornissen zoals depersonalisatie en derealisatie, of psychotische episodes zoals wanen en hallucinaties. De resultaten van de meta-analyse toonden weliswaar een (eerder klein) positief effect op het aantal incontinentie-episodes en de levenskwaliteit, waarbij na 12 weken behandeling één op de 8 behandelde patiënten een 'grote' tot 'zeer grote' verbetering ervaart (op een score-instrument). Aan de andere kant zal 1 op 7 behandelde patiënten stoppen omwille van een ongewenst effect. Ook zal 1 patiënt op 7 een of meerdere 'activatie'-symptomen ervaren. Emotionele stoornissen en psychotische symptomen waren minder frequent maar traden eveneens vaker op met duloxetine dan met placebo (per 65 behandelde patiënten ondervond 1 patiënt een emotionele stoornis; per 80 behandelde patiënten waren er bij 1 patiënt psychotische symptomen). Acathisie, suïcide en geweld werden niet geobserveerd in de studies. De resultaten van deze meta-analyse geven ons meer informatie over de frequentie van ongewenste effecten met duloxetine. De besluiten van deze meta-analyse zijn een aanvulling op de informatie in de Transparantiefiche, waarin de risico-batenverhouding van duloxetine voor stress-incontinentie reeds in vraag werd gesteld.

Seizoensgebonden allergische rhinitis (hooikoorts)

Dagelijks de neus spoelen met een zoutoplossing zou bij patiënten met allergische rhinitis de symptomen sterk verminderen volgens de beschikbare evidentie, maar de studies zijn van lage kwaliteit.

Een *Cochrane review*²⁰ onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van fysiologische zoutoplossingen bij personen met allergische rhinitis. Dagelijks de neus spoelen met een zoutoplossing zou volgens de beschikbare evidentie (6 studies, n=407) de rhinitissymptomen sterk verminderen (SMD= 1,31, (95% BI 0,81 tot 1,84), met andere woorden een groot effect), maar de studies zijn van lage kwaliteit. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende types zoutoplossing (hyper- of hypotonisch, toedieningsvorm, volume) in de analyse. Onderzoek over de optimale toedieningsvorm en -frequentie is nodig.

Het is onduidelijk of een fysiologische zoutoplossing meerwaarde heeft bij personen die reeds nasale corticosteroïden gebruiken; het weinige beschikbare onderzoek is van lage kwaliteit en kan geen bijkomende vermindering in rhinitissymptomen aantonen bij gecombineerd gebruik. Gezien fysiologische zoutoplossingen een veilig alternatief zijn voor intranasale corticosteroïden en antihistaminica, is grootschaliger onderzoek van goede kwaliteit wenselijk.

Specifieke bronnen

- 1 Johnson DA. Does PPI use increase risk for dementia? NEJM Journal Watch 2016, February 24.
- 2 Brett AS. "Will My PPI Cause Dementia?". NEJM Journal Watch 2017, December 27.
- 3 Brett AS. Evidence Against an Alleged Association Between PPIs and Dementia. NEJM J Watch 2017, August 22.
- 4 Johnson DA. Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk: Again, Negative Findings. NEJM J Watch 2017, August 2.
- 5 Brett AS. More Data to Inform the PPI-Dementia Controversy. NEJM J Watch 2017, October 12.
- 6 Yager J. To Treat Alzheimer Disease, Two Drugs May Be Better Than One. NEJM J Watch 2017, September 13.
- 7 Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0183586. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28827830>.
- 8 Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. The Lancet Neurology 2015;14:1171-81, Dec. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515660>.
- 9 Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. European Heart Journal 2017;ehx579-ehx, 24 October. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 10 Frankema Y, Gómez AF. Minder demetie door vroegtijdig anticoagulantiagebruik bij atriumfibrilleren. Pharma Selecta 2018, maart 2018. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29077849>.
- 11 Orciari A. Oral anticoagulants tied to less dementia in patients with atrial fibrillation. Physician's First Watch 2017, October 25.

- 12** Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200, Feb 7. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055049>.
- 13** Jasim S, Smith S. Review: Metformin is linked to reduced mortality in type 2 diabetes with comorbid ckd and chf. *Annals of Internal Medicine* 2017;166:JC46. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418548>.
- 14** Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29677303>.
- 15** Schwenk T. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists confer a survival benefit in patients with type 2 diabetes. *NEJM J Watch* 2018, May 1.
- 16** Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006992, Sep 18. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27640062>.
- 17** Dequalinium for bacterial vaginosis. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:54-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495833>.
- 18** Maund E, Schow Guski L, Gotzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *Canadian Medical Association Journal* 2016, November 14. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28246265>.
- 19** Kermodie-Scott B. Risks of duloxetine for stress incontinence outweigh benefits, say researchers. *BMJ* 2016;342:i6103, May 10. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558364>.
- 20** Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en 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).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.