

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2010
Volume 37
Nummer 11

Homeopathische geneesmiddelen
> **blz. 91**

Intensieve behandeling van type 2-
diabetes
> **blz. 94**

Recente informatie oktober 2010
> **blz. 97**

Flash: profylactische medicatie bij
spanningshoofdpijn
> **blz. 98**

Geneesmiddelenbewaking:
finasteride: risico van borstkanker
bij mannen?
> **blz. 99**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Homeopathische producten hebben in België het statuut van geneesmiddel. Sinds begin oktober is het eerste homeopathische geneesmiddel nu ook “vergund”. “Vergunde” homeopathische middelen kunnen een indicatie claimen, maar de criteria waarop dit gebeurt worden geval per geval vastgelegd, en verschillen van de eisen die gelden voor de vergunning van de klassieke (allopathische) geneesmiddelen. In tegenstelling tot de klassieke geneesmiddelen moeten voor homeopathische producten geen rigoureuze klinische studies gebeuren om de evidentie van doeltreffendheid te bewijzen. Dit is te betreuren. In dit nummer van de Folia wordt dieper ingegaan op enkele algemene aspecten van homeopathische producten.

De laatste tijd zijn er meer en meer gegevens dat “zeer intensieve” behandeling van een aantal factoren die de prognose van type-2 diabetes beïnvloeden, geen bijkomend voordeel biedt ten opzichte van “intensieve” behandeling, maar integendeel aanleiding geeft tot meer ongewenste effecten. De studies die deze conclusie onderbouwen, worden in deze Folia besproken. Het is wel zeer belangrijk om zich bij de diabetespatiënt niet enkel te focussen op een goede glykemiecontrole, maar evenveel aandacht te hebben voor andere cardiovasculaire risicofactoren als roken, hypertensie en hyperlipidemie.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of 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

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 (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

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 (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), 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. Vantieghem.

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.

HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN

Op dit ogenblik zijn homeopathische geneesmiddelen “genotificeerd” bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), d.w.z. dat alle homeopathische geneesmiddelen zijn geïnventariseerd, en dat er eisen worden gesteld inzake kwaliteit. De “notificatie” zegt echter niets over doeltreffendheid. Deze “notificatie” gebeurt in afwachting dat de homeopathische middelen worden “geregistreerd” of “vergund”. De registratieprocedures voor homeopathische geneesmiddelen zijn vastgelegd in een Europese Richtlijn die in 2006 werd omgezet in een Belgisch Koninklijk besluit; de eisen verschillen van deze van de “klassieke” geneesmiddelen. Op dit ogenblik zijn de eerste procedures volgens deze nieuwe regels lopende (voor één homeopatisch geneesmiddel is de procedure afgerond, situatie op 1 oktober 2010).

Gegevens over de evidentie van doeltreffendheid moeten, zoals voor elke behandeling, gebaseerd zijn op de resultaten van rigoureuze klinische studies; persoonlijke getuigenissen van een gunstig effect kunnen hiervoor niet volstaan, o.a. gezien de grote rol van het placebo-effect. Als conclusie kan men alleen vaststellen dat er op dit ogenblik voor homeopathische producten geen valabele evidentie bestaat dat ze meer werkzaam zijn dan placebo.

Inleiding

Homeopathie is gebaseerd op het gelijksoortigheidsbeginsel (“similia similibus curentur”): er wordt vanuit gegaan dat een stof die bij een gezonde persoon bepaalde symptomen veroorzaakt, deze symptomen bij een zieke bestrijdt. Homeopathische middelen worden bereid op basis van een geconcentreerd extract van minerale, chemische, plantaardige, dierlijke of menselijke oorsprong (oertinctuur of moedertinctuur, het “stamproduct”). Dit extract wordt in stappen verdund onder goed schudden (“potentiëren” of “dynamiseren”), bv. in stappen van 1 op 100 (aangeduid met “C”, synoniem “CH”, of met “K”, afhankelijk van de gebruikte verdunningsmethode). Vanaf een zekere mate van verdunning is de kans dat nog één molecule in het verdund extract wordt teruggevonden zeer klein; men steunt zich in de homeopathie dan op het principe van het geheugen, d.w.z. de

idee dat het oplosmiddel, bv. water, door het dynamiseren onthoudt met welke stof het in contact geweest is.

Statuut van de homeopathische producten

In België hebben alle homeopathische producten het statuut van “geneesmiddel”: ze kunnen bijgevolg enkel in de apotheek verkocht worden. Alle homeopathische geneesmiddelen die op dit ogenblik beschikbaar zijn in België zijn “genotificeerd” bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Dit betekent dat het FAGG nagaat of een aantal kwaliteitseisen gerespecteerd zijn: (1) de fabrikant moet de “Good manufacturing practice”-aanbeveling volgen en (2) de homeopathische bereidingswijze moet in het dossier beschreven zijn, waarbij vaak de Europese Farmacopee wordt gevolgd. Deze “notificatie” houdt dus geen evaluatie in

van doeltreffendheid en ongewenste effecten, in tegenstelling tot wat voor klassieke geneesmiddelen wordt geëist. Bij de aflevering van genotificeerde homeopathische geneesmiddelen is geen bijsluiter vereist. Deze “notificatie”-fase is ingebouwd in afwachting dat elk homeopathisch middel zal worden “geregistreerd” of “vergund”. Er zijn voor homeopathische geneesmiddelen twee procedures (omzetting van de Europese Richtlijn 2001/83/EG in het Belgische Koninklijk besluit van 14 december 2006, zie ook www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/homeopathische_geneesmiddelen/procedures_VHB/procedures/index.jsp).

- Een *vereenvoudigde procedure* (“registratie”) is van toepassing voor homeopathische middelen voor oraal of uitwendig gebruik vanaf een bepaalde verdunningsgraad: het middel mag niet meer dan één deel per 10.000 van het “stamproduct” bevatten; daarenboven mag het middel, indien het ook in de allopathische geneeskunde wordt gebruikt en daar op voorschrift staat, niet meer bevatten dan één honderdste van de kleinste in de allopathische geneeskunde gebruikte dosis. Er is geen bewijs van doeltreffendheid vereist, en de eisen zijn beperkt tot kwaliteit. Er mogen geen therapeutische indicaties worden geclaimd.
- Een *volledige procedure* (“vergunning”) is van toepassing voor de andere homeopathische middelen (bv. deze met meer dan één deel per 10.000 van het stamproduct). De eisen worden per geval vastgelegd, en er kunnen wel therapeutische indicaties worden geclaimd.

Alle “genotificeerde” homeopathische middelen zullen een van deze procedures moeten doorlopen. Voor één homeopa-

thisch middel is de procedure afgewerkt (situatie op 1 oktober 2010): het gaat om Oculo-Heel® (oogdruppels), dat een “volledige procedure” heeft doorlopen. Het is onmogelijk een uitspraak te doen over dit product: er zijn onvoldoende gegevens over de evidentie van doeltreffendheid die gebaseerd zijn op de resultaten van rigoureuze klinische studies, en volgens de Samenvatting van de Kenmerken van het Product ontbreken gegevens over o.a. farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen.

Wat is de evidentie van doeltreffendheid voor homeopathische geneesmiddelen?

De kwaliteit van de meeste studies over de doeltreffendheid van homeopathische middelen is gering, en de studies van betere kwaliteit blijken vaker geen verschil te tonen ten opzichte van placebo dan de studies van mindere kwaliteit. Ook is er tot op heden geen enkele aandoening waarvoor een gunstig effect in meerdere rigoureuze studies werd aangetoond. De laatste decennia zijn meta-analyses en systematische overzichten over de effecten van homeopathische producten gepubliceerd [*Brit Med J* 1991;302:316-23 ; *Lancet* 1997;350:834-43 ; *J Altern Complement Med* 1998;4:371-88 ; *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:27-33 ; *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:577-82 ; *Lancet* 2005;366:726-32]. De meta-analyses komen steeds tot hetzelfde besluit, namelijk dat gezien de beperkingen van de studies het onmogelijk is uit te maken of het effect van homeopathische geneesmiddelen groter is dan dat van een placebo, en dat bijkomend onderzoek wordt aanbevolen.

Enkele bedenkingen

- Homeopathische middelen worden vaak aangewend bij zelfimiterende aandoeningen, d.w.z. aandoeningen die spontaan genezen zonder enige behandeling. Anderzijds bestaat voor vele aandoeningen waarbij het gebruik van homeopathische middelen wordt gepromoot zoals pijn, een groot placebo-effect.
- De praktijk van de homeopathie richt zich niet op aandoeningen of ziekten, wel op de zieke mens. De consultatie duurt doorgaans langer dan in de klassieke geneeskundige benadering en deze meer mens-gerichte benadering kan zeker bijdragen tot de tevredenheid van de patiënt.
- Conclusies over de evidentie van doeltreffendheid van homeopathische aanpak moeten gebaseerd zijn op de resultaten van degelijke gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Persoonlijke getuigenissen van een gunstig effect volstaan niet gezien de grote rol die het placebo-effect daarbij kan spelen.
- Men neemt aan dat de sterk verdunde homeopathische producten veilig zijn; voor preparaten met het label “homeopathisch geneesmiddel” die niet-verdunde of weinig verdunde stamproducten bevatten, zijn toxische effecten niet uit te sluiten. Voor homeopathische geneesmiddelen van dierlijke of menselijke oorsprong zijn dezelfde kwaliteitseisen als deze voor klassieke geneesmiddelen van dierlijke of menselijke oorsprong van toepassing. Vanzelfsprekend bestaat voor gelijk welke homeopathische behandeling het risico van uitstel van een behandeling met bewezen nut.
- Het correct informeren van patiënten omtrent de te verwachten effecten van homeopathie is belangrijk, maar hier-

door kan evenwel het placebo-effect worden verzwakt.

- Het is vanuit wetenschappelijk oogpunt niet duidelijk waarom de eisen voor homeopathische geneesmiddelen verschillen van deze voor de klassieke geneesmiddelen.

Enkele referenties

“Advies omtrent homeopathie” door de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België (28 februari 2009). *Tijdschr voor Geneeskunde* 2009;65:433-4

Avis de l’Académie Royale de Médecine de Belgique concernant le document “Scientific framework of homeopathy – evidence based homeopathy”: via www.armb.be/avis-homeopathie.htm

Garattini S en Bertelé V. Homeopathy: not a matter for drug-regulatory authorities. *The Lancet* 2009;374:1578-80, met lezersbrieven in *The Lancet* 2010;375:279-80

Informatie van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) over homeopathische geneesmiddelen: via www.fagg.be (klik op “Menselijk gebruik” en nadien op “Homeopathische geneesmiddelen” in de linkermarge).

A review of homeopathy. *Worst Pills, Best Pills News* 2009;15:3-5

World Health Organization. Safety issues in the preparation of homeopathic medicines (2009) ISBN 978 92 4 159884 2 (via www.who.int/medicines/areas/traditional/Homeopathy.pdf)

House of Commons. Science and technology Committee. Evidence Check 2: Homeopathy. (22 February 2010): via www.publications.parliament.uk/pa/cm200910/cmselect/cmsctech/45/45.pdf

INTENSIEVE BEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES

Bij diabetespatiënten is er een verhoogd risico van micro- en macrovasculaire complicaties, en er is duidelijk aangetoond dat een optimale aanpak van diabetes niet alleen een adequate controle van de glykemie vereist, maar ook een controle van de cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, arteriële hypertensie en hyperlipidemie. Er werden verschillende grote gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd om na te gaan in hoeverre een intensieve behandeling van de factoren die de prognose van type 2-diabetes beïnvloeden, het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties zou kunnen verminderen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van deze studies en trachten we praktijkgerichte conclusies te trekken.

Intensieve behandeling van de glykemie

Een intensieve behandeling van de glykemie ($\text{HbA1c} < 7\%$) vermindert vooral het risico van microvasculaire complicaties. Recente gegevens bekomen bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico leveren geen argumenten voor een nog striktere controle van de glykemie ($\text{HbA1c} < 6$ tot $6,5\%$).

UKPDS-studie

De UKPDS-studie, die werd uitgevoerd bij patiënten met recent gediagnosticeerde type 2-diabetes, toont dat een intensieve behandeling van de glykemie (HbA1c tussen 7 en $7,5\%$) het risico van microvasculaire diabetescomplicaties (vooral retinopathie) vermindert, en op lange termijn een gunstige

invloed heeft op de macrovasculaire complicaties, namelijk cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit [zie Folia oktober 2008].

ACCORD-, ADVANCE- en VADT-studies

In deze drie grootschalige studies werd nagegaan in hoeverre een nog striktere controle van de glykemie ($\text{HbA1c} < 6$ of $6,5\%$) het risico van vasculaire complicaties gunstiger zou beïnvloeden dan een standaardbehandeling (HbA1c 7 tot $7,5\%$) bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico, d.w.z. patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes (minstens 8 tot 10 jaar evolutie) die tevens een cardiovasculaire aandoening hadden en/of een bijkomende cardiovasculaire risicofactor.

- De ADVANCE-studie en de ACCORD-studie-arm over de glykemiecontrole, werden besproken in de Folia van oktober 2008. De resultaten van deze twee studies toonden geen significante vermindering van de macrovasculaire complicaties bij patiënten onder zeer intensieve behandeling ($\text{HbA1c} < 6\%$ in de ACCORD-studie, $< 6,5\%$ in de ADVANCE-studie) vergeleken met de standaardbehandeling (HbA1c 7 tot $7,5\%$). Daarenboven was er in de ACCORD-studie een toename van de mortaliteit in de groep onder zeer intensieve behandeling, waardoor deze studie-arm vroegtijdig werd stopgezet. In de ADVANCE-studie werd een vermindering van de incidentie van nefropathie gezien in de zeer intensief behandelde groep, maar dit voordeel werd tenietgedaan door een hoger risico van ernstige hypoglykemie.

- In de VADT-studie [*Veterans Administration Diabetes Trial*. *N Engl J Med* 2009;360:129-39] leidde een zeer intensieve behandeling van

de glykemie (HbA1c < 6%) niet tot een significante vermindering van de micro- en macrovasculaire complicaties, noch van de mortaliteit, vergeleken met de controle-groep (HbA1c < 9%).

Intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk

Een intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk vermindert het risico van micro- en macrovasculaire complicaties bij type 2-diabetes. Volgens de huidige richtlijnen zijn de streefwaarden lager dan 130/80 mm/Hg. Recente gegevens leveren geen argumenten voor lagere streefwaarden (< 120 mmHg systolisch).

UKPDS-studie

Uit de resultaten van de UKPDS-studie blijkt dat een controle van de arteriële bloeddruk (< 150/85 mmHg) bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie leidde tot een vermindering van het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties [zie Folia februari 1999].

ADVANCE- en ACCORD-studies

- In de ADVANCE-studie leidde een strikte controle van de arteriële bloeddruk met, naast de gebruikelijke behandeling, een vaste dosis van de associatie 'perindopril + indapamide' tot een vermindering van het risico van majeure cardiovasculaire events en de totale mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten (hypertensief of normotensief). In deze studie was de arteriële bloeddruk in de intensief behandelde groep gemiddeld lager dan 140/80 mmHg. [Zie Folia oktober 2008]

- Een arm van de ACCORD-studie bestudeerde het effect van bloeddrukcontrole op het risico van cardiovasculaire events [*N Engl J Med* 2010;362:1575-85 met editoriaal 1628-30]: een zeer intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk (< 120 mmHg systolisch) werd vergeleken met een standaardbehandeling (< 140 mmHg systolisch) bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. De resultaten toonden voor geen enkel antihypertensivum een significant verschil tussen de twee groepen wat het primair eindpunt betreft (een combinatie van niet-fatale myocardinfarcten, niet-fatale cerebrovasculaire accidenten en cardiovasculaire mortaliteit). Het risico van ernstige ongewenste effecten door antihypertensiva was daarentegen hoger in de groep met zeer intensieve behandeling. Bij zeer intensief behandelde patiënten werd wel een klein voordeel gezien wat betreft het totaal aantal cerebrovasculaire accidenten (0,32% per jaar versus 0,53% per jaar), en het aantal niet-fatale cerebrovasculaire accidenten (0,30% per jaar versus 0,47% per jaar); er werd berekend dat 89 patiënten zeer intensief moesten behandeld worden gedurende 5 jaar om één cerebrovasculair accident te voorkomen (NNT = 89).

Op basis van consensus wordt aanbevolen om bij diabetici te streven naar bloeddrukwaarden < 130/80 mmHg. De resultaten van de ACCORD-studie laten niet toe te besluiten welke bloeddrukwaarden moeten bereikt worden bij diabetici, maar ze leveren in ieder geval geen argumenten voor een intensievere behandeling dan deze aanbevolen in de huidige richtlijnen.

Intensieve behandeling van de hyperlipidemie

Een multifactoriële aanpak vermindert het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties. Recente gegevens leveren geen argumenten voor de toediening van een 'statine + fibraat'-associatie bij de meeste diabetespatiënten.

- Uit de resultaten van de STENO-2-studie die uitgevoerd werd bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico, bleek dat een multifactoriële aanpak (adequate glykemiecontrole, ACE-inhibitor, acetylsalicylzuur, hypolipemiërende middelen) het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties vermindert, alsook de mortaliteit [*N Engl J Med* 2008;358:580-91].
- In een arm van de ACCORD-studie werd nagegaan of een zeer strikte controle van hyperlipidemie met een 'statine + fibraat'-associatie doeltreffender is dan enkel een statine voor het verminderen van het risico van cardiovasculaire aandoeningen bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico [*N Engl J Med* 2010;362:1563-74 met editoriaal 1628-30].

De resultaten toonden geen significant verschil tussen de twee groepen wat betreft het primair eindpunt (een combinatie van niet-fatale myocardinfarcten, niet-fatale cardiovasculaire accidenten en cardiovasculaire mortaliteit). Een subgroep-analyse wijst er echter op dat de 'statine + fibraat'-associatie een gunstig effect kan hebben bij patiënten met dyslipidemie geassocieerd aan hypertriglyceridemie en lage HDL-cholesterolspiegels ondanks behandeling met een statine.

Besluit

Er is duidelijk aangetoond, o.a. op basis van de STENO-2-studie, dat de aanpak van type 2-diabetes multifactorieel moet zijn. Een intensieve behandeling van de glykemie (volgens de aanbevelingen HbA1c <7 %) is vooral belangrijk ter preventie van microvasculaire diabetescomplicaties, en een adequate aanpak van de andere cardiovasculaire risicofactoren is essentieel ter preventie van zowel de micro- als de macrovasculaire diabetescomplicaties. De resultaten van de hierboven besproken studies leveren geen argumenten voor een zeer intensieve behandeling van de glykemie (HbA1c < 6 of 6,5 %) en van de andere cardiovasculaire risicofactoren.

RECENTE INFORMATIE OKTOBER 2010

Prucalopride (Resolor®▼, hoofdstuk 2.5.5.) *Plaatsbepaling*

- Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van bepaalde serotoninerceptoren (5-HT₄) en chemisch verwant aan cisapride, wordt voorgesteld voor de behandeling van chronische obstipatie bij de vrouw. Het is verbazend vast te stellen dat dit geneesmiddel, dat de intestinale motoriek stimuleert, alleen bestemd is voor gebruik bij de vrouw. Daarenboven is voorzichtigheid geboden gezien de chemische verwantschap met cisapride waarvan het risico van verlenging van het QT-interval en « torsades de pointes » goed bekend is. Ook dient rekening te worden gehouden met de zeer hoge kostprijs. Momenteel is er geen terugbetaling voorzien door het RIZIV (situatie op 5/10/10).

Indicatie

- Volgende indicatie is in de bijsluiter vermeld: « Symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij vrouwen bij wie laxeremiddelen tot onvoldoende verlichting leiden ».

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn
- Abdominale pijn, nausea, diarree.

Zwangerschap

- Er werden gevallen van spontane abortus gerapporteerd in klinische studies. Hoewel er geen oorzakelijk verband bewezen is, wordt inname van prucalopride tijdens de zwangerschap afgeraden, en aan vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen een doeltreffende anticonceptie te gebruiken.

Bijzondere voorzorgen

- De dosis verminderen bij ernstige nierinsufficiëntie.

- Gezien de chemische verwantschap met cisapride waarvan het risico van QT-interval en « torsades de pointes » goed bekend is, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met antecedenten van aritmie of bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Posologie

1 à 2 mg eenmaal per dag

Studies

De resultaten van gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies met een studieduur van 12 weken, waarbij vooral vrouwen waren ingesloten, tonen een gunstig effect van prucalopride op de intestinale transit en op de symptomen van chronische obstipatie. In deze kortdurende studies werd geen verhoogde incidentie van ongewenste effecten te wijten aan verlenging van het QT-interval of aan ventrikelaritmieën gezien. Groot-schaligere en langer lopende studies zijn nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van prucalopride bij chronische obstipatie te evalueren. Er zijn geen vergelijkende studies met andere laxativa beschikbaar.

- **Degarelix (Firmagon®▼**, hoofdstuk 7.3.9.3.) is een gonadoreline-antagonist voorgesteld voor de behandeling van gevorderd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom. In tegenstelling tot de gonadoreline-analogen, inhiberen de gonadoreline-antagonisten de gonadotrofinesecretie zonder initiële stimulatie. De voornaamste ongewenste effecten van degarelix zijn warmte-opwellingen, gewichtstoename en reacties ter hoogte van de injectieplaats.

- **Ustekinumab (Stelara®▼**, hoofdstuk 9.3.2.11.) is een humaan monoklonaal anti-lichaam gericht tegen de interleukine 12- en 23-receptoren. Ustekinumab wordt voorgesteld in subcutane injectie voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij onvoldoende antwoord of bij contra-indicaties voor de andere systemische behandelingen zoals ciclosporine, methotrexaat of PUVA-therapie. De doeltreffendheid van ustekinumab lijkt vergelijkbaar met deze van andere biologische geneesmiddelen zoals de TNF-remmers, maar de ervaring is nog beperkt. De voornaamste ongewenste effecten zijn allergische reacties die soms ernstig zijn, verhoogde gevoeligheid aan infecties, reacties ter hoogte van de injectieplaats. De immunosuppressiva zoals ustekinumab kunnen het risico van maligniteit verhogen; cutane en

subcutane maligne tumoren werden in klinische studies gerapporteerd.[In verband met de aanpak van plaque psoriasis, zie Folia juni 2006].

- De inspuitbare vormen van Clamoxyl® (flacon i.m. – i.v. en flacon i.m. + anestheticum) zijn teruggetrokken van de markt en er bestaan dan ook geen specialiteiten meer op basis van amoxicilline voor parenteraal gebruik buiten het ziekenhuis.

- Dextropropoxyfeen (Depronal®), een narcotisch analgeticum, is van de markt teruggetrokken. Het *European Medicines Agency* (EMA) had aanbevolen om de geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen terug te trekken omwille van de negatief bevonden risico-batenverhouding [zie Folia augustus 2009].

Flash

- Uit een recent systematisch overzicht van gerandomiseerde studies (n=44; gemiddelde duur van de studies 12,8 weken) blijkt dat er weinig evidentie is waarop men zich kan steunen bij de keuze van **profylactische medicatie bij spanningshoofdpijn** [*Family Practice* 2010;27:151-65; *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:1268-73]. Spanningshoofdpijn is de meest frequent optredende vorm van hoofdpijn; de pijn is meestal mild tot matig, drukkend, niet-kloppend en bilateraal, en verergert niet bij fysieke inspanning. Wanneer er minstens 15 dagen per maand hoofdpijn optreedt gedurende minstens 6 maanden, spreekt men van chronische spanningshoofdpijn. De anti-depressiva (vooral amitriptyline) zijn het best onderzocht, maar er was geen duidelijke evidentie van een bijkomend effect op de pijn (intensiteit, frequentie, duur) of het analgetica-

gebruik vergeleken met placebo. Voor de andere geneesmiddelen die werden onderzocht (tizanidine, benzodiazepines, buspiron, clonidine, propranolol, nifedipine) was de evidentie ofwel tegenstrijdig ofwel zeer beperkt. De auteurs van *Clinical Evidence* [2009;7:1205] komen tot een gelijkaardige conclusie. Eveneens in verband met de medicamenteuze aanpak van spanningshoofdpijn, komen de auteurs van het artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* tot de conclusie dat paracetamol en NSAID's op korte termijn werkzaam zijn bij acute aanvallen. Toch dient opgemerkt dat het gebruik van analgetica best beperkt blijft: langdurig, regelmatig gebruik van analgetica kan immers leiden tot een toename van de hoofdpijnklachten, met ontstaan van "analgetica-geïnduceerde hoofdpijn" [zie ook Folia februari 2006].

FINASTERIDE: RISICO VAN BORSTKANKER BIJ MANNEN?

Finasteride onder vorm van tabletten aan 5 mg (Proscar® en generieken) wordt gebruikt bij benigne prostaathypertrofie in een dosis van 5 mg per dag. Finasteride wordt ook aangewend bij alopecia androgenetica in een dosis van 1 mg per dag. Er is in België geen specialiteit aan 1 mg finasteride beschikbaar; een magistrale bereiding is mogelijk uitgaande van de 5 mg-tabletten [zie ook Folia december 1999]. Alopecia androgenetica is geen officieel aanvaarde indicatie voor finasteride.

In de Folia van april 2009 werd al gewezen op de ongewenste effecten van lage doses finasteride zoals gebruikt bij alopecia androgenetica.

De Britse autoriteiten hebben recent de aandacht gevestigd op gevallen van borstkanker die werden vastgesteld bij mannen behandeld met finasteride, meestal in het kader van benigne prostaathypertrofie: tot november 2009 werden wereldwijd 53 gevallen van borstkanker gemeld (50 met finasteride aan 5 mg, en 3 met finasteride aan 1 mg). Hoewel het aantal gevallen met finasteride zeer laag is ten opzichte van de achtergrondincidentie (het totaal aantal gevallen van borstkanker bij mannen), en hoewel de incidentie van borstkanker in de klinische studies over het gebruik van finasteride 5 mg niet

significant verhoogd was in vergelijking met placebo na één jaar behandeling, is een verhoogd risico van borstkanker niet uit te sluiten. Dit ongewenst effect zou te maken kunnen hebben met het werkingsmechanisme van finasteride: inhibitie van het 5- α -reductase, met bijgevolg daling van de plasmaspiegels van dihydrotestosteron en stijging van de plasmaspiegels van testosteron en estradiol; dit is mogelijk geassocieerd met een verhoogd risico van borstkanker. [Meer informatie via www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON065444].

De bijsluiters van de geneesmiddelen die finasteride bevatten, worden momenteel gewijzigd op Europees niveau, om te melden dat gevallen van borstkanker werden gerapporteerd bij de man. Hoewel het causale verband tussen het gebruik van finasteride en het risico van borstkanker bij de man niet vaststaat, versterkt deze nieuwe informatie het besluit van het bericht in de Folia van april 2009, waarin men zich vragen stelt bij de risico-batenverhouding van finasteride ter behandeling van alopecie: er zijn veel onzekerheden over de risico's op lange termijn, voor een gering en reversibel therapeutisch effect.

