

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
December 2016
Volume 43
Nummer 11

Enkele reflecties en praktische informatie n.a.v. het verdwijnen van de gedrukte Folia

> **blz. 91**

De Transparantiefiches: een update

> **blz. 93**

Recente informatie november 2016: sacubitril/valsartan, vernakalant, efmorococog alfa, carfilzomib, spectinomycine

> **blz. 98**

LAATSTE FOLIANUMMER OP PAPIER

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Dit is het laatste nummer van het tijdschrift *Folia Pharmacotherapeutica* dat het BCFI in gedrukte vorm verspreidt. Een aantal lezers uitten hierover hun spijt en de redactie is zich volkomen bewust van de nadelen van het stopzetten van deze service. Besparingen en ecologische overwegingen verplichten ons echter tot deze keuze. Zoals u in dit Folianummer kan lezen, doen we er alles aan om toch zoveel mogelijk leescomfort te kunnen blijven bieden. Vergeet vooral niet om u te abonneren op de elektronische versie van de Folia.

DANKWOORD AAN EXPERTEN

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. 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.

We danken in het bijzonder volgende experts die hun commentaren zonden op de teksten verschenen in de Folia van 2016: H. Boudrez, P. Calle, P. Chevalier, L. Christiaens, T. De Backer, F. De Baets, J. De Hoon, M. De Pauw, P. Depuydt, P. De Sutter, M. De Vos, G. Dewinter, L. Galanti, U. Gaspard, G. Goesaert, H. Habraken, J. Hamdani, U. Maniewski, F. Matthys, K. Monsieurs, N. Mortier, W. Peetermans, M. Petrovic, J. Poelaert, J. Saevels, P. Santens, P. Soentjens, D. Tennstedt, W. Van Biesen, P. Van Damme, S. Verhulst, C. Veys.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteurs

Prof dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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 Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden 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 (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), H. Marsily, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

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).

Verantwoordelijke uitgever:

T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

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.

ENKELE REFLECTIES EN PRAKTISCHE INFORMATIE N.A.V. HET VERDWIJNEN VAN DE GEDRUKTE FOLIA

Vanaf 1 januari 2017 verdwijnt de gedrukte versie van de Folia Pharmacotherapeutica om ecologische, maar vooral om besparingsredenen. De Folia blijven vanzelfsprekend bestaan, en blijven beschikbaar op onze website (www.bcfi.be). De praktische aspecten van deze verandering, o.a. hoe zorgen dat u op de hoogte gebracht wordt van het verschijnen op onze website van een nummer van de Folia (en van andere publicaties van het BCFI), worden hieronder gegeven.

De Folia worden, zoals het Repertorium en de Transparantiefiches, uitgegeven door het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Het BCFI werd in 1970 door de overheid erkend om in alle onafhankelijkheid “medisch-farmaceutische voorlichting omtrent de geneesmiddelen” te bezorgen aan artsen, apothekers en tandartsen, en wordt daarvoor door de overheid gesubsidieerd. Het editoriaal bij het eerste nummer van de Folia in juli 1974 begint met *“Een rationele therapie moet steeds gericht zijn op het gebruik van deze middelen die het meest aangepast zijn voor een bepaalde ziekte”*. Het bevorderen van het rationele gebruik van geneesmiddelen was dus toen, en is nu nog, de missie van het BCFI. Enkele kanttekeningen bij meer dan 40 jaar Folia op papier.

Het veranderde landschap. Vooral is er natuurlijk de introductie in de jaren ‘80 van de notie *“Evidence Based Medicine”*, d.w.z. de integratie van individuele klinische expertise met de best beschikbare externe evidentie, rekening houdend met de waarden en verwachtingen van de patiënt. In de Folia vindt men in de loop van de jaren de evo-

lutie van de ideeën daaromtrent terug: meer dan vroeger worden details gegeven over de onderzoeksgegevens waarop een bewering is gebaseerd, over de sterkte van de evidentie, over het onderscheid tussen evidentie-gebaseerde en opinie-gebaseerde uitspraken, over het betrekken van de patiënt bij beslissingen.

Voor wie zijn de Folia bestemd? De Folia op papier werden bezorgd aan de Belgische artsen en apothekers; voor tandartsen werd sinds enkele jaren een “Folia Pharmacotherapeutica Tandartsen-editie” verspreid. Het doelpubliek van de Folia is dus heterogeen: zowel huisartsen als arts-specialisten, apothekers in ziekenhuizen en in de officina. Dikwijls worden de Folia ook geraadpleegd door verpleegkundigen, apothekersassistenten, studenten en patiënten.

Waarover berichten we? Het BCFI is er zich van bewust dat de wensen en vereisten van de verschillende zorgverstrekkers zeer sterk uiteenlopen. Nadruk wordt gelegd op het nut van de informatie voor de eerste lijn (de huisarts en de officina-apotheker), maar ook bijvoorbeeld voor de specialist die buiten zijn specifieke expertise geneesmiddelen voorschrijft. Er wordt getracht de teksten vooral te richten op de problemen waarvoor zorgverstrekkers in de praktijk staan: wat met MIJN patiënt? Daarbij kan men zich niet beperken tot problemen waarvoor een goede onderbouwing bestaat. Voor nogal wat praktische problemen is er inderdaad onvoldoende of geen evidentie van voldoende kwaliteit, maar toch dient ook voor deze problemen dikwijls een me-

dicamenteuze oplossing gezocht te worden. Daarbij komt nog dat, als er dan toch sterke evidentie bestaat, bijvoorbeeld uit gerandomiseerde studies, deze dikwijls verkregen is in strikt gecontroleerde omstandigheden, meestal bij een zeer geselecteerde en nauwkeurig opgevolgde populatie die sterk kan verschillen van de patiënt zoals hij zich bij de arts of apotheker aanbiedt.

Welk advies geeft het BCFI? In verband met de medicamenteuze aanpak van vele problemen bestaan dikwijls diverse, soms tegenstrijdige opinies. Studies van goede kwaliteit, als ze al bestaan, spreken elkaar soms tegen, en systematische reviews en meta-analyses gebaseerd op dezelfde studies, komen soms tot uiteenlopende conclusies. Ook de commentaren van de geraadpleegde experts en de aanbevelingen van gerenommeerde instanties kunnen tegenstrijdig zijn. Het BCFI tracht een standpunt in te nemen, en het ingenomen standpunt zo transparant mogelijk te mo-

tiveren. Dat de positie van het BCFI regelmatig verschilt van deze die anderen (om promotionele of andere redenen) innemen, is onvermijdelijk maar de lezer moet wel weten wat de motivatie is van het BCFI om een bepaalde uitspraak te doen.

Elke verandering vergt aanpassing. Sommigen zullen zeker de “Folia op papier” missen; er zal wel een printversie (PDF) ter beschikking staan. Een voordeel van de elektronische versie ten opzichte van de gedrukte versie is dat informatie in een korte of meer uitgebreide vorm kan getoond worden, wat inspeelt op de interesse en voorkeur van de gebruiker. Een elektronische versie laat ook toe directe links te geven naar andere publicaties van het BCFI en naar talrijke andere bronnen. Het Geneesmiddelenrepertorium zal wel op papier beschikbaar blijven. Reacties in verband met deze verandering, maar ook in verband met de inhoud van de BCFI-publicaties, zijn altijd welkom, per post of elektronisch.

Praktisch

Het decembernummer 2016 is het laatste nummer van de *Folia Pharmacotherapeutica* dat het BCFI in een gedrukte vorm verspreidt. De Folia blijven als maandelijks tijdschrift online bestaan en zijn vrij te raadplegen via onze website [bcfi.be](http://www.bcfi.be).

Men kan zich abonneren op de elektronische versie van de Folia via deze link: <http://www.bcfi.be/nl/fe>. Via een maandelijks e-mail worden de abonnees op de hoogte gebracht van de inhoud van de Folia.

Voor wie een voorkeur heeft voor gedrukte teksten, is voorzien dat de volledige nummers en elk afzonderlijk artikel van de Folia als pdf-bestand eenvoudig kunnen worden afgedrukt. De artikels van de Nederlandstalige Folia zullen in het *Tijdschrift voor Geneeskunde* (website www.tvg.be) opgenomen worden en via een abonnement op dat tijdschrift kan zo toch nog een papieren versie van de Folia bekomen worden.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

ADHD

- Methylfenidaat blijft bij kinderen met een formele diagnose van ADHD de beste optie, maar in studies wordt de werkzaamheid ervan waarschijnlijk overschat.

- Bij adolescenten met ADHD lijken cognitieve gedragstherapie en bepaalde geneesmiddelen de symptomen te verbeteren, maar de kwaliteit van de evidentie is beperkt.

- Guanfacine (dat vroeger in België op de markt was als centraal werkend antihypertensivum) is, in een preparaat met verlengde afgifte, sedert september 2015 Europees vergund voor de behandeling van ADHD bij kinderen vanaf zes jaar, bij wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of niet werkzaam zijn. De betreffende specialiteit is in België nog niet beschikbaar (situatie op 1/11/2016). Meer details zijn te vinden in de elektronische versie van dit artikel op de BCFI-website.

- Een *Cochrane Review* concludeert dat methylfenidaat bij kinderen met ADHD de symptomen vermindert volgens het oordeel van de leerkracht, en de levenskwaliteit verbetert volgens het oordeel van de ouders¹. Methylfenidaat blijft het meest onderzochte geneesmiddel bij ADHD, maar de evidentie is van zeer lage kwaliteit zodat de grootte van het effect overschat wordt. Vooral het gebrek aan blindering is een probleem in deze studies. In deze kortdurende studies (mediaan 2 maanden) werden geen ernstige ongewenste effecten vastgesteld. Voor meer details over deze *review*, zie Folia februari 2016^{2,3}.

- De meeste studies over ADHD zijn uitgevoerd bij kinderen. Over de veel minder bestudeerde behandeling van ADHD bij adolescenten verscheen een systematische review. Psychosociale therapie (gedragsmatige technieken, cognitieve technieken of vaardigheidstraining) geeft wisselende resultaten op het vlak van ADHD-symptomen en academische prestaties⁴. De meeste studies vertonen methodologische tekortkomingen. De enige studie van goede kwa-

liteit over cognitieve gedragstherapie in associatie met ADHD-medicatie stelt meer symptoomverbetering vast dan met alleen medicatie^{5,6}. Wat betreft de medicamenteuze behandeling van adolescenten kon beperkt en kortdurend onderzoek de werkzaamheid aantonen voor methylfenidaat, amfetamines, atomoxetine en het centraal werkend antihypertensivum guanfacine⁴. Voor elk van deze middelen is de symptoomverbetering klinisch relevant (winst ten opzichte van placebo variërend van 5 tot 8 punten op de *ADHD Rating Scale*, een schaal van 0 tot 54).

- Recente cohortstudies suggereren dat ADHD bij volwassenen een andere aandoening is dan bij kinderen: slechts een kleine minderheid van de kinderen met ADHD had nog steeds de diagnose als jongvolwassene, en de meeste jongvolwassenen met ADHD hadden nooit de diagnose als kind¹³⁻¹⁶. Volgens een bijhorend editoriaal is conclusies trekken voorbarig, onder andere omdat de kinderen slechts tot de leeftijd van 18 tot 19 jaar opgevolgd werden en de diagnose ADHD bij volwassenen gebaseerd was op zelfrapportering¹⁶.

Angststoornis

Een recente meta-analyse versterkt de evidentie dat antidepressiva het risico van suïcidaliteit en agressie bij kinderen en adolescenten verhogen. Daarenboven legt deze meta-analyse nogmaals de onvolledige rapportering van de ongewenste effecten in studies bloot.

Er is controverse over het toegenomen risico van suïcidaliteit en agressie bij inname van antidepressiva. Een nieuwe meta-analyse onderzocht dit risico aan de hand van klinische studierapporten over SSRI's en SNRI's, ingediend bij een regulerende instantie (of vermeld op de website van de firma's verantwoordelijk voor duloxetine

en fluoxetine)¹⁷. Volgens de beschikbare gegevens vertoonden kinderen en adolescenten die antidepressiva namen, tweemaal meer risico van suïcidaliteit en agressie dan gebruikers van placebo; bij volwassenen was het risico niet significant verhoogd. De auteurs meldden wel dat ze geen toegang kregen tot heel wat documenten.

Benigne prostaathypertrofie

Nieuwere geneesmiddelen zoals silodosine en tadalafil, gebruikt bij LUTS ('*lower urinary tract symptoms*') veroorzaakt door benigne prostaathypertrofie (BPH), zijn werkzamer dan placebo en even werkzaam als tamsulosine. Associëren van een anticholinergicum aan een α -blokker levert geen meerwaarde ten opzichte van een α -blokker alleen.

Een recente systematische review¹⁸ evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van nieuwere geneesmiddelen die kunnen gebruikt worden bij LUTS (*lower urinary tract symptoms*) veroorzaakt door benigne prostaathypertrofie (BPH). Alfa-blokkers, anticholinergica en fosfodiësterase type 5-inhibitoren werden onderzocht. Zoals reeds vermeld in de Transparantiefiche zijn silodosine (een nieuwe α -blokker) en tadalafil (een fosfodiësterase type 5-inhibitor) werkzamer dan placebo. Ze blijken even werkzaam als tamsulosine, maar met mogelijk meer ongewenste effecten. De associatie van een α -blokker met

een anticholinergicum bleek niet werkzamer dan een α -blokker alleen en ging vaak gepaard met meer ongewenste effecten.

Voor vele van de bestudeerde middelen was er onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen. Er zijn ook onvoldoende gegevens over ongewenste effecten en over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn van al deze middelen.

De anticholinergica hebben in België niet de indicatie BPH, maar wel de indicatie 'overactieve blaas'. Van de fosfodiësterase-inhibitoren heeft in België enkel tadalafil 5 mg de indicatie BPH.

Dementie

- Het effect van omega-3-vetzuren-supplementen op onder andere cognitie en dagelijks functioneren bij alzheimerpatiënten verschilt niet van dat van placebo.

- Posthoc-analyse van de DOMINO-studie laat niet toe te besluiten of donepezil de kans op institutionalisering vermindert.

- Een recente RCT bij patiënten met dementie in woonzorgcentra suggereert dat anti-psychoptica succesvol kunnen afgebouwd worden, mits extra sociale interactie.

- Een *Cochrane Review* met meta-analyse onderzocht de rol van omega-3 vetzuren in de behandeling van dementie. Er werden 3 RCT's van goede kwaliteit gevonden die omega-3-vetzuren-supplementen vergeleken met placebo bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie. Na 6 maanden werd geen effect van deze supplementen waargenomen op levens-

kwaliteit, mentale gezondheid, cognitief functioneren, of ADL ('*Activities of Daily Living*' of algemene dagelijkse levensverrichtingen)¹⁹.

- De DOMINO-studie vergeleek het effect van het voortzetten van donepezil, het staken van donepezil, het vervangen van donepezil door memantine, of het toevoegen van memantine aan donepezil bij 295 thuiswo-

nende patiënten die gedurende 2 tot 3 jaar donepezil genomen hadden en tijdens deze periode progressie vertoonden naar matige tot ernstige dementie. Eerder werden de resultaten van de primaire eindpunten (veranderingen in het cognitief functioneren en ADL) besproken in de Transparantiefiche [zie Folia december 2012]. Recent werden ook posthoc-analyses van het secundaire eindpunt “institutionalisering” gepubliceerd²⁰.

Na 1 jaar werd bijna een verdubbeling gezien van het risico van institutionalisering bij het staken van donepezil ten opzichte van het verder nemen van donepezil, namelijk 31% versus 18%. Na 4 jaar opvolging was er echter geen verschil meer. De analyse na één jaar was niet op voorhand bij het studieopzet gespecificeerd, wat de conclusies minder betrouwbaar maakt²¹. De auteurs zelf geven aan dat de resultaten om deze reden hoogstens als richtinggevend mogen beschouwd worden. Bovendien was dit resultaat niet te verklaren door de beperkte verbeteringen in cognitief functioneren en ADL, de primaire eindpunten²¹. Bijkomend onderzoek moet uitwijzen of het staken van donepezil werkelijk leidt tot een stijging in institutionalisering²⁰. Voor me-

mantine werd geen effect vastgesteld.

- In een RCT bij personen met dementie in woonzorgcentra, zag men dat een “*medication review*” (medicatiebeoordeling) het gebruik van antipsychotica met 50% deed dalen. Er werd hierbij echter ook een verergering van de neuropsychiatrische symptomen waargenomen. In de groepen die naast “*medication review*”, extra sociale interactie (bestaande uit individueel aangepaste, geplande activiteiten met personeel, familie of vrijwilligers) hadden gekregen, werd geen nadelig effect op de neuropsychiatrische symptomen gezien. Er werd bovendien een daling van de mortaliteit vastgesteld bij deze groep (*odds ratio* 0,26; 95%-BI 0,13 tot 0,51, statistisch significant), terwijl dit verschil bij ‘*medication review*’ alléén niet statistisch significant was (*odds ratio* 0,67; 95%-BI 0,39 tot 1,14). In de groepen waar oefentherapie werd gegeven, zag men een verbetering van de neuropsychiatrische symptomen²². De resultaten van deze RCT suggereren dus dat het nodig is om de afbouw van antipsychotica te combineren met een niet-medicamenteuze interventie (in dit geval bijkomende sociale interactie of oefentherapie) om het risico van neuropsychiatrische symptomen te beperken²³.

Dermatomycose

Een studie van beperkte kwaliteit suggereert dat, bij milde tot matige onychomycose, nagellak met ciclopirox werkzamer is dan nagellak met amorolfine.

Voor de behandeling van milde tot matige onychomycose zou een nagellak met 8% ciclopirox werkzamer zijn dan een nagellak met 5% amorolfine. In een gerandomiseerde studie met 120 volwassenen werd na 48 weken volledige genezing (klinisch en mycologisch) bereikt bij 35% van de deelnemers

met ciclopirox in vergelijking met 12% van de deelnemers met amorolfine. Beide behandelingen werden goed verdragen²⁴. Omwille van methodologische beperkingen van deze studie is verder onderzoek noodzakelijk om over een superioriteit van ciclopirox te kunnen spreken²⁵.

Type 2-diabetes

- Een meta-analyse van RCT's met hypoglykemiërende sulfamiden vindt geen negatieve invloed op de totale en cardiovasculaire mortaliteit. De RCT's waren evenwel niet opgezet om het cardiovasculaire risico te onderzoeken.

- Een meta-analyse levert geen argumenten dat bij diabetici met hypertensie maar zonder nefropathie, middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem de morbiditeit en mortaliteit gunstiger beïnvloeden dan andere antihypertensiva.
- Bij associëren van een gliptine aan een hypoglykemiërend sulfamide dient rekening te worden gehouden met een toegenomen risico van hypoglykemie.

- De hypoglykemiërende sulfamiden maken al jaren deel uit van het therapeutisch arsenaal voor type 2-diabetes. Naast hypoglykemie (dosisafhankelijk), het voornaamste ongewenste effect, is cardiovasculaire veiligheid van de hypoglykemiërende middelen al jaren onderwerp van discussie. In de UKPDS 34-studie²⁶ was er een hogere mortaliteit door diabetes in de groep behandeld met de associatie hypoglykemiërende sulfamide + metformine dan in de groep behandeld met een hypoglykemiërend sulfamide alleen. Dit risico werd echter niet bevestigd door andere gegevens²⁷⁻²⁹. Een meta-analyse van een recent gepubliceerde RCT (47 studies waarin 37.650 patiënten werden geïncludeerd), evalueerde het verband tussen cardiovasculaire en totale mortaliteit, en het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden³⁰. Deze meta-analyse geeft geruststellende gegevens wat betreft het gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die dikwijls worden voorgeschreven (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide), in associatie of niet met metformine, bij patiënten met type 2-diabetes. Ten opzichte van andere diabetesbehandelingen (dieet of medicamenteuze behandeling) of van placebo, gaat gebruik van hypoglykemiërend sulfamiden niet gepaard met een verhoging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Hetzelfde geldt voor de associatie metformine + hypoglykemiërend sulfamide ten opzichte van de associatie metformine + ander hypoglykemisch middel.

- De vraag naar de beste therapeutische keuze voor de behandeling van hyperten-

sie bij diabetici is regelmatig onderwerp van discussie. Waar de gegevens betreffende diabetici met nefropathie pleiten voor de inhibitoren van het renine-angiotensinesysteem³¹, is dit minder duidelijk bij diabetici zonder nefropathie^{32,33}. Een meta-analyse³⁴ evalueerde de diabetescomplicaties (morbiditeit en mortaliteit) in functie van de gebruikte antihypertensieve behandeling en vergeleek de inhibitoren van het renine-angiotensinesysteem ten opzichte van de andere antihypertensieve middelen. In een diabetische populatie waarvan het merendeel geen nefropathie vertoonde, waren de thiaziden, de calciumantagonisten en de β -blokkers niet minder doeltreffend dan ACE-inhibitoren of sartanen ter vermindering van de morbiditeit en mortaliteit te wijten aan diabetes.

- Het risico van hypoglykemie met de associatie gliptine + hypoglykemiërend sulfamide werd geëvalueerd³⁵ in een meta-analyse die een verhoogd risico bevestigt van ongeveer 50 % (RR 1,52 ; 95 %-BI 1,29 tot 1,80) ten opzichte van de associatie sulfamide/placebo. Dit komt neer op een *Number Needed to Harm* (NNH) van 17 over een behandelingsperiode van 6 maanden. Voor deze meta-analyse werd een vertekening gevonden die een overschatting van het risico zou kunnen geven³⁶. Dit neemt niet weg dat voorzichtigheid geboden is bij associatie van hypoglykemiërende sulfamiden met gliptinen die beide de insulinesecretie stimuleren, wat betekent dat de dosis van het hypoglykemiërende sulfamide eventueel dient verlaagd te worden.³⁷

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Oraal fenylefrine was in een RCT niet werkzaam bij nasale congestie door allergische rhinitis.

Oraal fenylefrine is niet werkzaam bij nasale congestie door allergische rhinitis. Dit blijkt uit een open-label RCT met 539 volwassenen met allergische rhinitis die gerandomiseerd werden naar verschillende doses

fenylefrine of placebo gedurende 7 dagen. Omwille van het gebrek aan werkzaamheid en het risico van (cardiale en centrale) ongewenste effecten is oraal fenylefrine geen optie bij allergische rhinitis^{38, 39}.

Urine-incontinentie

Een systematische review bevestigt de conclusies van de Transparantiefiche: anticholinergica zijn bij overactieve blaas beperkt werkzaam op korte termijn, maar hebben een niet verwaarloosbaar risico van ongewenste effecten. Mirabegron is geen goed alternatief voor de anticholinergica.

- Een systematische review verzamelde alle RCT's die anticholinergica onderling vergelijken in de behandeling van overactieve blaas⁴⁰. Deze review bevestigt de conclusies van de Transparantiefiche: anticholinergica zijn bij overactieve blaas beperkt werkzaam op korte termijn, maar hebben een niet verwaarloosbaar risico van ongewenste effecten. Er is onvoldoende bewijs dat de voordelen van een langetermijnbehandeling met een anticholinergicum opwegen tegen de potentiële nadelen. Geen enkel anticholinergicum (ook niet de nieuwere) kan overtuigend superioriteit aantonen tegenover de andere, omwille van methodologische problemen in de studies (niet-equivalente doses, onvoldoende evaluatie van ongewenste effecten, selectief rapporteren, publicatiebias). De verschillen in werkzaamheid die worden vastgesteld in RCT's zijn

daarenboven klein en niet klinisch relevant. Mirabegron, een β_3 -adrenerge receptoragonist, is geen goed alternatief omdat het in vergelijking met de anticholinergica geen voordeel toont op vlak van werkzaamheid, en extra risico's geeft (hypertensie, tachycardie).

- Verschillende bronnen vragen aandacht voor het risico van hypertensie (soms leidend tot cerebrovasculaire incidenten) met mirabegron⁴⁰⁻⁴³. Na meldingen van hypertensieve crises en CVA is mirabegron volgens de SKP gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg). Er wordt ook aanbevolen om bij alle patiënten de bloeddruk te controleren alvorens de behandeling te starten en deze gedurende de behandeling regelmatig op te volgen.

Voorkamerfibrillatie

Het blijft onduidelijk hoe de verschillen in werkzaamheid en in risico van majeure bloedingen tussen DOAC's (*Direct Oral Anticoagulants*) en vitamine K-antagonisten die gevonden worden in recente meta-analyses, de keuze mee moeten helpen bepalen.

Er zijn opnieuw drie meta-analyses van de RCT's over DOAC's (vroeger ook wel NOAC's genoemd); zie de elektronische ver-

sie van dit artikel op de BCFI-website, en het artikel over de DOAC's dat zal verschijnen in de Folia van januari 2017.

Slapeloosheid, fluor vaginalis: over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota: de referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

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

- Het natriumzoutcomplex **sacubitril/valsartan (Entresto®▼)**; hoofdstuk 1.3.4.) is een combinatie van sacubitril en valsartan, met als indicatie de behandeling van chronisch hartfalen met verminderde ejectionfracctie (< 35%). Sacubitril is een inhibitor van neprilysine, een enzym dat tussenkomt in de afbraak van de natriuretische peptiden. Inhibitie van neprilysine leidt tot inhibitie van de renine- en aldosteronvrijstelling, vermindering van de arteriële bloeddruk, vasodilatatie en toename van de diurese. Onder deze complexvorm heeft valsartan een hogere biologische beschikbaarheid dan deze van valsartan in monopreparaat, vandaar de lagere dosis. De ongewenste effecten en gebruiksvoorzorgen van het complex sacubitril/valsartan zijn deze van de sartanen (o.a. hypotensie, gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, hyperkaliëmie, rash, angio-oedeem, nierinsufficiëntie); bovendien kan sacubitril leiden tot een extra verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem. De contra-indicaties zijn deze van de sartanen (zwangerschap, hyperkaliëmie, bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier), evenals antecedenten van angio-oedeem en gelijktijdig gebruik van een ACE-inhibitor. Gelijktijdig gebruik van aliskiren wordt afgeraden, en is gecontra-indiceerd in geval van diabetes of nierinsufficiëntie. Omwille van het verhoogde risico van angio-oedeem wordt aanbevolen om na stoppen van een ACE-inhibitor gedurende minstens 36 uur te wachten vooraleer sacubitril/valsartan te starten.

De dosering is als volgt: één tablet van 49 mg/51 mg tweemaal per dag, te verhogen na 2 à 4 weken tot één tablet van 97 mg/103 mg tweemaal per dag.

Gegevens uit de PARADIGM-HF-studie

Het complex sacubitril/valsartan werd onderzocht in een gerandomiseerde vergelijkende studie versus enalapril (de PARADIGM-HF-studie). In deze studie leidde de omschakeling van een behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan naar de associatie sacubitril + valsartan na 27 maanden tot een iets meer uitgesproken vermindering van de totale mortaliteit (17 % versus 20 %), de cardiovasculaire mortaliteit (13% versus 16,5%) en het aantal ziekenhuisopnames omwille van hartfalen (13% versus 16%).

Advies voor de praktijk

Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, dient gewezen op het feit dat deze studie uitgevoerd werd bij zeer geselecteerde, tamelijk jonge (< 75 jaar) en weinig symptomatische patiënten, met een sterke daling van de linker ventrikelejectionfracctie, en stabiel onder β -blokker + diuretica + ACE-inhibitor of sartaan. Deze resultaten mogen dus niet zomaar geëxtrapoléerd worden naar de dagelijkse praktijk. Bovendien moet er rekening gehouden worden met de ongewenste effecten en de veel hogere kostprijs van dit nieuwe geneesmiddel ten opzichte van de standaardbehandeling van chronisch hartfalen [zie hoofdstuk 1.3. in het Repertorium, en Folia maart 2014]. Het RIZIV voorziet terugbetaling van Entresto® onder

bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).¹

- **Vernakalant (Brinavess®▼)**; hoofdstuk 1.8.1.) is een antiaritmicum voor intraveneus gebruik met als indicatie de snelle conversie van recent ontstane voorkamerfibrillatie (< 7 dagen) naar sinusritme (*rhythm control*). Vernakalant werkt door verlenging van de atriale refractaire periode. De voornaamste ongewenste effecten van vernakalant zijn paresthesieën, hypotensie en aritmogene effecten (o.a. bradycardie, verlenging van het QT-interval). Vernakalant moet dus onder continue cardiale monitoring toegediend worden. Er zijn geen gegevens beschikbaar in verband met een invloed van vernakalant op de mortaliteit en op de complicaties van voorkamerfibrillatie.

Advies voor de praktijk

Bij de aanpak van voorkamerfibrillatie is vertragen van de ventrikelfrequentie (*rate control*) een goede optie bij vele patiënten [zie Transparantiefiche “Aanpak van voorkamerfibrillatie” en Folia december 2012]. Wanneer herstel van het sinusritme (*rhythm control*) aangewezen is, bijvoorbeeld bij sterk symptomatische personen of bij jongere patiënten met een eerste episode van voorkamerfibrillatie, is het niet bewezen dat vernakalant een meerwaarde heeft ten

opzichte van elektrische cardioversie of andere geneesmiddelen gebruikt voor herstel van het sinusritme.²

- **Efmoroctocog alfa (Elocta®▼)**; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische analogoog van stollingsfactor VIII met verlengde halfwaardetijd voor de profylaxe en behandeling van bloedingen bij hemofilie A. Er zijn geen vergelijkende studies met andere stollingsfactoren VIII, en het is dus niet bewezen dat efmoroctocog een klinische meerwaarde heeft ten opzichte van de andere beschikbare stollingsfactoren VIII.

- **Carfilzomib (Kyprolis®▼)**; hoofdstuk 13.8.) is een proteasoom-inhibitor, zoals bortezomib, met als indicatie de behandeling van refractair multipel myeloom. De voornaamste ongewenste effecten van carfilzomib zijn perifere neuropathie, cardiovasculaire ongewenste effecten (o.a. hartfalen, myocardinfarct, veneuze tromboembolie) en infuus-gerelateerde reacties.³

- De specialiteit **Trobicin®** (hoofdstuk 11.1.9.) op basis van **spectinomycine**, is uit de markt genomen en er bestaan geen specialiteiten meer op basis van het antibioticum spectinomycine. Spectinomycine is een aminoglycoside die nog slechts gebruikt werd bij bepaalde gonokokkeninfecties.

1 *La Revue Prescrire* 2016;36:645-50 ; *DTB* 2016;54:66-9 ; *The Medical Letter* 2015;57:107-9; *Australian Prescriber* 2016 (doi :10.18773/austpresc.2016.080) ; www.vidal.fr; www.has-sante.fr

2 *La Revue Prescrire* 2012;32:16 ; *La Revue Prescrire* 2015;35:823

3 *La Lettre Médicale* 2013;36:79-80

