

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### ADHD

Een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 516 kinderen en adolescenten met ADHD vond een beter effect op de ADHD-symptomen met **methylfenidaat** (Concerta®, Rilatine®; 56% responders) dan met **atomoxetine** (Strattera®; 45% responders) na zes weken, en beide producten waren op hun beurt beter dan placebo (24% responders). In een tweede fase van dit dubbelblind onderzoek werd onderzocht wat het effect was van overschakeling op atomoxetine. 43% van de kinderen die niet reageerden op methylfenidaat reageerde wel op een behandeling met atomoxetine. [*Am J Psychiatry* 2008;165:721-30, met commentaar in *Journal Watch Psychiatry*, April 14, 2008]

In een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie bij 54 kinderen en adolescenten met ADHD resulteerde een behandeling met **H. perforatum (Sint-Janskruid)** gedurende 8 weken niet in een verbetering van de ADHD-symptomen. [*JAMA* 2008;299:2633-41]

Van de 579 kinderen met ADHD die deelgenomen hadden aan de **MTA-studie**, waarin het effect van een intensieve medicamenteuze aanpak (medicamenteuze behandeling met regelmatige opvolging) en een combinatie van medicatie met gedragstherapie onderzocht werd (zie Transparantiefiche), werden er 485 kinderen drie jaar na het einde van de studie opnieuw beoordeeld. De oorspronkelijke winst van de intensieve medicamenteuze aanpak bleek niet meer aanwezig, en in alle behandelingsgroepen waren de ADHD-symptomen verminderd. Door het ontbreken van een

placebogroep en andere methodologische tekortkomingen van deze follow-up, kunnen geen definitieve besluiten getrokken worden over de meerwaarde van een intensieve aanpak op lange termijn. [*Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002, met discussie in *Minerva* 2008;7:122-3]

### Benigne prostaathypertrofie

Een recente grote studie bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: het **combineren van verschillende geneesmiddelen** biedt geen duidelijk bewezen meerwaarde. De associatie van dutasteride en tamsulosine leidt tot een kleine verbetering in symptoomscore vergeleken met monotherapie met elk van deze middelen, maar het kan betwijfeld worden of dit verschil klinisch relevant is.

[*J Urol* 2008;179:616-21, met commentaar in *Journal Watch General Medicine*, February 7, 2008]

### Dementie

Een recente dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht het effect van **dimebon** (een oud aselectief antihistaminicum, niet gecommmercialiseerd in België) bij dementie. De eerste resultaten van deze door de producent in Rusland uitgevoerde studie (183 patiënten, duur 26 weken, met verlenging tot één jaar) lijken veelbelovend. [*The Lancet* 2008;372:207-15] Op alle dementiegerelateerde uitkomsten (cognitief functioneren, neuropsychiatrische symptomen en *activiteiten in het dagelijks leven* (ADL)) scoorde dimebon significant beter dan placebo. Er werd een verbetering van de

cognitieve functie (gemeten met ADAS-cog) waargenomen die een jaar na het starten van toediening nog merkbaar bleef. Er zijn echter belangrijke methodologische opmerkingen bij deze studie: grootte en samenstelling van de onderzoekspopulatie, duur van follow-up. De afwezigheid van geïndividualiseerde zorg voor dementerenden in Rusland zou de resultaten kunnen vertekenen (door een groter dan verwachte achteruitgang in de placebo-groep). Onafhankelijk onderzoek met grotere studiegroepen naar werkzaamheid en veiligheid dient te gebeuren.

Op basis van de inflammatie-theorie werden **TNF-remmers** onderzocht bij personen met dementie. Wegens de gunstige effecten in individuele gevallen werden ze zelfs het nieuwe wondermiddel tegen de ziekte van Alzheimer genoemd. [Zie ook bericht in de rubriek "Goed om te weten" op onze website van 18/04/08] Tot op heden werd hierover nog geen gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd.

Ook naar middelen voor de **preventie van Alzheimer-dementie** wordt de zoektocht voortgezet. Een analyse van het cognitief functioneren bij een subgroep uit een langetermijnstudie met acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie stelde geen verschil vast tussen de acetylsalicylzuur-groep en de placebo-groep voor wat betreft cognitief verval. [BMJ 2008;337:554-57] Dit bevestigt dat er voor acetylsalicylzuur geen plaats is in de preventie van dementie. Ook nieuwe gegevens over de cholinesterase-inhibitoren tonen geen meerwaarde van gebruik van deze middelen ter preventie van cognitief verval bij personen met normaal of licht verminderd cognitief functioneren: in een recente geran-

domiseerde studie kon met rivastigmine geen verschil aangetoond worden ten opzichte van placebo. [*The Lancet Neurol* 2007;6:501-12, met bespreking in *Minerva* 2008;7:26-7]

Tot op heden is er onzekerheid over de doeltreffendheid van **antidepressiva** bij symptomen van depressie bij dementerenden. Een recente meta-analyse besluit dat antidepressiva in deze indicatie wel werkzaam zijn en dat het gebruik ervan niet gepaard gaat met significant meer ongewenste effecten. [*Can J Psychiatry* 2007;52:248-55 met bespreking in *Evid Based Ment Health* 2007;10:115] In deze meta-analyse werden slechts 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies geïnccludeerd (n=165), zodat de resultaten met enige voorzichtigheid dienen geïnterpreteerd te worden.

## Hooikoorts

Van **nasaal toegepaste H1-antihistaminica** was tot nog toe weinig werkzaamheid bewezen. In de recente update van de Britse CKS-richtlijn [*Clinical Knowledge Summaries. Allergic Rhinitis*, januari 2008] werd een nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studie met azelastine geïnccludeerd [*Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:267-72]. In deze studie met 554 patiënten blijkt azelastine werkzamer dan placebo met betrekking tot de nasale symptomen (niezen, jeuk, loopneus, verstopte neus). CKS stelt azelastine voor als 'as required' behandeling ("on demand" behandeling) voor mensen met occasionele symptomen. Nasale antihistaminica werken sneller dan orale antihistaminica, maar ze moeten meermaals daags toegediend worden. In tegenstelling tot de nasale corticosteroiden, hebben

nasale antihistaminica geen effect op de symptomen ter hoogte van het oog.

## Jicht

Er is (her)nieuw(d)e aandacht voor **corticosteroiden per os** als alternatief voor NSAID's voor de behandeling van de acute jichtaanval. Een gerandomiseerde studie vond in een kleine populatie een statistisch significant, maar zeer beperkt voordeel voor wat betreft reductie van de pijnscore voor prednisolon 30 mg per os gedurende 5 dagen ten opzichte van indometacine 50 mg 3 maal per dag gedurende 2 dagen, gevolgd door indometacine 25 mg 3 maal per dag gedurende 3 dagen. [*Ann Emerg Med* 2007;49:670-77, met bespreking in *EBM* 2007;12:175] In de prednisolongroep werden minder ongewenste effecten geobserveerd. In een andere gerandomiseerde studie over een periode van 5 dagen werd prednisolon 35 mg per dag per os vergeleken met naproxen 500 mg 2 maal per dag. [*The Lancet* 2008;371:1854-60, met editoriaal 1816-17, en met bespreking in *Folia november* 2008] Ook hier werd een vergelijkbaar effect gevonden in beide groepen, en was er qua ongewenste effecten geen verschil. Op basis van deze studies kan het gebruik van corticosteroiden per os bij een acute jichtaanval overwogen worden, zeker bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.

## Rookstop

In sommige studies blijkt **varenicline** (Champix®) op korte termijn werkzaam dan nicotinevervangende therapie; bij evaluatie na 1 jaar blijkt de ene behandeling

niet werkzaam dan de andere voor het bereiken van rookstop. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub3.]

Het Britse geneesmiddelenagentschap MHRA ontving tientallen meldingen van ongewenste effecten tijdens het gebruik van varenicline: depressie, zelfmoordgedachten, hoofdpijn, slaperigheid. [*La Revue Prescire* 2008;292:105] Sommige bronnen stellen dat zolang duidelijkheid omtrent de mogelijk ernstige ongewenste effecten ontbreekt, varenicline niet kan beschouwd worden als een eerstekeuzebehandeling voor rookstop. [*Drug Ther Bull* 2008;46:33-6]

In de Transparantiefiche werden enkel resultaten in verband met volledige rookstop tot het einde van de studieperiode gerapporteerd. Sommige nicotinevervangende middelen hebben in België niet enkel de indicatie "rookstop", maar ook de indicatie "**rookvermindering**". Het doel van nicotinevervangende therapie is hier de patiënt te ondersteunen in het verminderen van het aantal sigaretten, met de uiteindelijke bedoeling tot volledige rookstop te komen. Rookvermindering leidt zo tot significant hogere stoppercentages in vergelijking met placebo, en kan een alternatieve strategie zijn bij minder gemotiveerde patiënten. [*Health Technol Assess* 2008;12(2)]

## Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten

In een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie met 20.332 patiënten (PROFESS-studie) leidde behandeling met telmisartan gedurende 2,5 jaar bij patiën-

ten met een recent cerebrovasculair accident niet tot een daling van de incidentie van een recidief. Evenmin werd een verschil gevonden in het optreden van cardiovasculaire incidenten en het ontstaan van diabetes. [*N Engl J Med* 2008;359:1225-37] In dezelfde studie werd de associatie van acetylsalicylzuur 25 mg en dipyridamol 200 mg, beide twee maal daags, vergeleken met clopidogrel 75 mg per dag. Er bleek geen significant verschil tussen beide groepen in het optreden van recidief cerebrovasculair accident of cardiovasculaire incidenten. Majeure bloedingen traden vaker op in de groep behandeld met de combinatietherapie. [*N Engl J Med* 2008;359:1238-51, met editoriaal 1287-9]

### **Voorkamerfibrillatie**

Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie herstel van het sinusale ritme (rhythm control) niet superieur is aan vertragen van de ventrikelfrequentie (rate control). In de subgroep van **VKF-patiënten met hartfalen** was slechts beperkt onderzoek beschikbaar. Recent verschenen de resultaten van een grote gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie, gedaalde linkerventriek-ejectiefractione en symptomen van hartfalen. Ook bij deze patiënten bleek herstel van het sinusritme (vnl. met anti-aritmica) niet te leiden tot een lagere cardiovasculaire en totale mortaliteit dan het verlagen van de ventrikelfrequentie (vnl. met  $\beta$ -blokkers). [*N Engl J Med* 2008;358:2667-77]

### **Type 2-diabetes**

Recent kwamen gegevens beschikbaar uit een observationele follow-up van

patiënten uit de oorspronkelijk gerandomiseerde **UKPDS-studie**. De groep met oorspronkelijk een intensieve controle van de glykemie had 10 jaar na het beëindigen van de studie nog steeds winst op micro- en macrovasculair vlak. [*N Engl J Med* 2008;359:1577-89] Strikte regeling van de bloeddruk bleek enkel werkzaam in de preventie van micro- en macrovasculair lijden als deze regeling volgehouden werd, ook na de oorspronkelijke interventie gedurende 10 jaar. [*N Engl J Med* 2008;359:1565-76]

Uit de **STENO-studie** was eerder al gebleken dat in vergelijking met conventionele behandeling, een zeer intensieve, multifactoriële aanpak bij patiënten met type 2-diabetes en microalbuminurie het risico van cardiovasculair lijden met de helft kan doen afnemen. Uit een opvolging van deze studie gedurende extra 5,5 jaar, blijkt dat het beschermend effect van dergelijke multifactoriële aanpak blijft aanhouden. Een gunstig effect op macro- en microvasculair lijden en een gedaalde mortaliteit werden vastgesteld. Deze resultaten, bij een geselecteerde populatie van diabetici met verhoogd cardiovasculair risico, kunnen echter niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de totale groep patiënten met type 2-diabetes. [*N Engl J Med* 2008;358:580-91, met discussie in *Minerva* 2008;7:106]

In de **TRANSCEND-studie** met 5.926 patiënten werd telmisartan vergeleken met placebo gedurende 56 maanden. In een hoogrisicopopulatie van patiënten met diabetes (alle types) en eindorgaanschade bleek telmisartan niet werkzaam in de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. [*The Lancet* 2008;372:1174-83]

In de **ONTARGET-studie** werden afzonderlijke resultaten gerapporteerd van de subgroep patiënten met diabetes (38% van de totale studiepopulatie van 25.620 patiënten). Bij patiënten met diabetes (alle types) en eindorgaanschade bleken ramipril, telmisartan of de combinatie van beide niet significant te verschillen met betrekking tot macrovasculaire morbiditeit of mortaliteit. [*N Engl J Med* 2008;358:1547-59] Bij diabetici met beginnende nefropathie werden evenmin significante verschillen gevonden tussen de 3 groepen met betrekking tot harde eindpunten gerelateerd aan progressie van het nierlijden. [*The Lancet* 2008;372:547-53]

De **ACCORD-studie** [*N Engl J Med* 2008;358:2545-59] en de **ADVANCE-studie** [*N Engl J Med* 2008;358:2560-72] werden uitgebreid besproken in de Folia van oktober 2008. Deze twee studies leveren geen overtuigende argumenten voor het streven naar een HbA1c-gehalte lager dan de 7%-waarde bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico.

Recente standpunten rond het gebruik van **rosiglitazon** werden geformuleerd in een 'Goed om te weten'-bericht [zie bericht van 07/11/08 op onze website]: volgens een recent advies van de wetenschappelijke Europese en Amerikaanse diabetesverenigingen heeft rosiglitazon geen plaats meer in de aanpak van type-2 diabetes.

In 2005 werden de resultaten van de PROactive-studie gepubliceerd. [*The Lancet* 2005;366:1279-89] In deze studie bleek **pioglitazon** niet werkzaam op het primaire samengesteld cardiovasculair eindpunt. Recent verscheen een zogenaamde 'heranalyse' van deze studie, waarbij de auteurs stel-

den dat pioglitazon werkzaam is op een aantal achteraf gedefinieerde (post hoc) samengestelde cardiovasculaire eindpunten. Op geen enkel afzonderlijk eindpunt kon significantie worden vastgesteld. [*Am Heart J* 2008;155:712-7] Uit de resultaten van dergelijke analyse met twijfelachtige methodologie, kunnen geen besluiten getrokken worden. [*MeReC Rapid Review* 19 September 2008]

## Zona

Sinds september 2008 is er een specialiteit op basis van **lidocaïne 5%** in de vorm van een pleister voor transdermaal gebruik (Versatis®) beschikbaar. In een aantal kleine gerandomiseerde gecontroleerde studies van korte duur is gebleken dat lokale applicatie van lidocaïne een bescheiden effect heeft op de postherpetische pijn (verbetering met 0,5 punten op een schaal van 6 punten). De pijnlijke zone mag maximaal gedurende 12 uur per 24 uur worden bedekt. Het belangrijkste ongewenst effect van lokale applicatie van lidocaïne is erytheem. Lidocaïne pleisters kunnen mogelijk een alternatief zijn bij patiënten die orale behandeling niet verdragen, maar de juiste plaats van dit middel is momenteel niet duidelijk. [*La Revue Prescrire* 2008;28:252; *Drug Ther Bull* 2008;46:14-6]

## Obesitas

**Rimonabant** (Acomplia®) werd van de markt teruggetrokken (zie elders in dit nummer).

## Angststoornissen, dermatomycosen, migraine, stabiele angor

Over deze onderwerpen verschenen geen gegevens die een update vereisen.