

Aanpak van stabiele angor

- Percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) en medicamenteuze behandeling hebben een vergelijkbare werkzaamheid op symptoomcontrole.
- Na het plaatsen van een “drug eluting stent” lijkt het voortzetten van duotherapie met acetylsalicylzuur + clopidogrel na 12 maanden niet werkzamer dan voortzetten van enkel acetylsalicylzuur.

- Eerdere meta-analyses vergeleken percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) en medicamenteuze behandeling met betrekking tot mortaliteit en majeure cardiovasculaire incidenten en vonden een voordeel van PTCA in de oudere, vaak methodologisch zwakkere studies, maar niet in de nieuwere. Een recente meta-analyse onderzocht de relatieve werkzaamheid van beide behandelingen op symptoomcontrole. Bij het bundelen van alle geïnccludeerde studies blijkt PTCA werkzamer dan medicamenteuze behandeling (aantal patiënten zonder angorklachten: 73% vs. 63%, een significant verschil). Wanneer enkel de meest recente studies, waarin intensieve medicamenteuze behandeling toegepast werd, geanalyseerd worden, is het voordeel van PTCA niet langer significant [*Ann Int Med* 2010;152:370-9].

- Wegens het risico van laatijdig optredende trombose wordt bij het plaatsen van een “drug eluting stent” de antitrombotische behandeling met clopidogrel + acetylsalicylzuur minstens 12 maanden voortgezet (ook bij afwezigheid van acuut coronair syndroom) [zie Folia juli 2009]. In twee gerandomiseerde studies bij patiënten met een “drug eluting stent” en zonder bloeding of ischemische incidenten sedert implantatie van de stent, was voortgezette behandeling met clopidogrel + acetylsalicylzuur langer dan 12 maanden niet werkzamer dan voortgezette behandeling met acetylsalicylzuur in monotherapie voor wat betreft acuut myocardinfarct en cardiale mortaliteit. Grotere studies zijn echter nodig om een definitief antwoord te geven. In België wordt clopidogrel terugbetaald voor één enkele periode van 12 maanden na plaatsing van de drug eluting stent [*N Engl J Med* 2010; 362:1374-82, met editoriaal 1441-3].

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten

In de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten is ook bij hoogrisicopatiënten die reeds een cerebrovasculair accident of *transient ischaemic attack* doormaakten, acetylsalicylzuur de eerste keuze.

In een update van de Cochrane review waarin thiënoprydines (clopidogrel, ticlopidine) in monotherapie werden vergeleken met acetylsalicylzuur bij cardiovasculaire hoogrisicopatiënten werd een subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten die reeds een cerebrovasculair accident of *transient ischaemic attack* door-

maakten. Men vond geen significante winst voor het primaire gecombineerde eindpunt (cerebrovasculair accident, acuut myocardinfarct, vasculaire mortaliteit) alsook een net niet significant verschil voor de frequentie van recidief-cerebrovasculair accident. De auteurs blijven bij hun conclusie dat acetylsalicylzuur

bij de meeste van deze patiënten te verkiezen is en clopidogrel in deze indicatie enkel gebruikt mag worden bij echte intolerantie aan

acetylsalicylzuur. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD001246. DOI: 10.1002/14651858.CD001246.pub2.]

Aanpak van jicht

Een lage dosis colchicine verlicht de pijn even goed als een hoge dosis, en geeft minder ongewenste effecten.

De werkzaamheid van een lage dosis colchicine bij een acute jichtopstoot is onderzocht in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten die in het voorbije jaar minstens twee acute jichtaanvallen doormaakten. Colchicine werd in een lage dosis (startdosis 1,2 mg, verhoogd met 0,6 mg na een uur tot 1,8 mg) en in een hoge dosis (startdosis 1,2 mg verhoogd met 0,6 mg per uur tot 4,8 mg) vergeleken met placebo.

Beide behandelingsregimes waren werkzaammer dan placebo in het verlichten van de pijn na 24 uur (resp. 38%, 33% en 16% van de patiënten), maar met de hoge dosis werden meer ongewenste effecten vastgesteld, voornamelijk diarree. Er was geen vergelijkende arm met een NSAID. [Arthritis Rheum 2010;62:1060-8, met commentaar in NEJM.org April 14, 2010 (10.1056/NEJMp1003126) en Journal Watch April 16, 2010]

Aanpak van maagklachten

H. pylori eradicaatie kan evengoed met triple therapie als met quadruple therapie. Sequentiële therapie heeft een hogere succes-rate.

- Een meta-analyse waarin het effect van triple therapie (PPI + clarithromycine + amoxicilline) vergeleken werd met dat van quadruple therapie (PPI + bismuth + metronidazol + amoxicilline) vond geen verschil tussen beide benaderingen (eradicatiegraad 77% vs 78,3%) op het vlak van H. pylori eradicaatie. [Journal Watch March 12, 2010, commentaar op Am J Gastroenterol 2010;105:65]

- Een meta-analyse die sequentiële therapie (PPI + amoxicilline gedurende 5 dagen, gevolgd door PPI + clarithromycine + tinidazol of metronidazol gedurende 5 dagen) vergeleek met triple therapie toonde dat sequentiële therapie bij meer patiënten H. pylori eradicaatie gaf dan triple therapie (91% vs. 77%). [Am J Gastroenterol 2009;104:3069-79, zie ook Folia april 2009]

Behandeling van obesitas

- Een koolhydraatarm dieet is even werkzaam als de combinatie van een vetarm dieet met orlistat.
- Bij niet-diabetici met obesitas op vetarm dieet en met verhoogde fysieke activiteit geeft liraglutide wat meer gewichtsreductie dan placebo.
- Metformine geeft een klinisch niet-relevant gewichtsverlies bij niet-diabetische adolescenten.

- Bij patiënten met ernstige obesitas (gemiddelde BMI 39) blijkt een koolhydraat-arm dieet zonder toediening van medicatie, op korte termijn even werkzaam als de combinatie van een vetarm dieet met orlistat (3 x 120 mg): gewichtsvermindering van resp. 9,5% en 8,5% na 48 weken. Lipiden en glykemische parameters verschillen evenmin significant tussen beide groepen. [*Arch Int Med* 2010;170:136-45]

- Recent werden een aantal antidiabetische middelen onderzocht voor de behandeling van obese niet-diabetici; het betreft off-label gebruik.

- Gecombineerd met een vetarm dieet en verhoogde fysieke activiteit zou liraglutide, een incretinomimeticum [niet gecommuniceerd in België, situatie op 1 april 2010] bij niet-diabetici met obesitas op korte termijn

(20 weken) een significant groter gewichtsverlies geven dan placebo, maar het effect is beperkt (verschil van 2,1 tot 4,4 kg naargelang de dosis t.o.v. placebo. Met liraglutide werden vaker gastro-intestinale symptomen gerapporteerd, voornamelijk nausea en braken. Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn ontbreken. [*Lancet* 2009;374:1606-16]

- Metformine geeft teleurstellende resultaten in de behandeling van niet-diabetische adolescenten met ernstige obesitas. T.o.v. placebo is het gewichtsverlies statistisch significant maar niet klinisch relevant (daling in de BMI van 0,9) en houdt niet aan na het stopzetten van de behandeling. [*Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:116-22 met commentaar in *Journal Watch* February 24, 2010]

Geneesmiddelen bij osteoporose

Met lasoxifen en bazedoxifen wordt bij postmenopauzale vrouwen met verhoogd fractuurrisico een lagere incidentie van radiologisch vastgestelde wervelfracturen gezien.

Lasoxifen en bazedoxifen behoren tot de zgn. “selectieve oestrogenreceptor-modulatoren” (waartoe ook clomifeen, tamoxifen, toremifen en raloxifen behoren). Beide middelen zijn Europees geregistreerd, maar zijn niet beschikbaar in België [situatie op 1 april 2010]. Bij postmenopauzale vrouwen met verhoogd fractuurrisico bleek behandeling met lasoxifen gedurende 5 jaar of met bazedoxifen gedurende 3 jaar te leiden tot een lagere incidentie van radiologisch

vastgestelde wervelfracturen, vergeleken met placebo; het aantal symptomatische wervelfracturen verschilde echter niet significant. De incidentie van heupfracturen (lasoxifen) en van niet-vertebrale fracturen (bazedoxifen) verschilde evenmin significant. [*N Engl J Med* 2010;362:686-96, met editoriaal in *N Engl J Med* 2010;362:752-4, *La Revue Prescrire* 2009;29:654, *La Revue Prescrire* 2010;30:174-5]

Hulpmiddelen bij rookstop

Langdurige behandeling met nicotine-
vervangende therapie (pleisters gedurende

24 weken) leidt tot een hoger stoppercentage dan behandeling gedurende de standaard

8 weken, en dit voor zolang de behandeling duurt. Een half jaar na het beëindigen van de behandeling was in beide groepen nog ongeveer 14% van de patiënten

gestopt, een niet-significant verschil. [*Ann Int Med* 2010;152:144-51, met commentaar in *Journal Watch General Medicine* February 16, 2010]

Aanpak van zona

NSAID-gebruik bij zona geeft verhoogd risico van huidcomplicaties.

Enkele epidemiologische onderzoeken wezen bij kinderen met varicella reeds eerder op een verhoogd risico van ernstige huidcomplicaties na NSAID-gebruik. Een grote Britse patiënt-controle studie vond eveneens een significant verhoogd risico van ernstige huidcomplicaties (cellulitis, abscessen, fasciitis, necrose) na NSAID-gebruik bij kinderen met varicella (relatief risico van 4,9; 95%-betrouwbaarheidsinterval 2,1 tot 11,4). Daarnaast was er ook een toename van dit risico, zij het minder groot maar nog steeds statis-

tisch significant, bij ouderen met zona (relatief risico van 1,6; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,1 tot 2,4). Het gebruik van paracetamol bleek niet gepaard te gaan met een verhoogd risico van ernstige huidcomplicaties. [*Br J Clin Pharmacol* 2008;65:203-9, met commentaar in *La Revue Prescrire* 2009;29:906-7] Hoewel uit observationeel onderzoek geen bewijzen voor een causaal verband zijn af te leiden, lijkt het aangewezen om voorzichtig te zijn met het voorschrijven van NSAID's ter bestrijding van de pijn ten gevolge van zona.

Aanpak van neuropathische pijn

- Starten met amitriptyline blijft een rationele eerste keuze zowel bij postherpetische neuralgie als bij diabetische neuropathie.
- De combinatie van nortriptyline met gabapentine is een valabele behandelingsoptie bij patiënten met neuropathische pijn.

- In de nieuwe NICE-richtlijn (maart 2010) over de behandeling van neuropathische pijn in de eerste lijn wordt amitriptyline of pregabaline aangeraden als eerste keuze bij *neuropathische pijn in het algemeen*; na falen wordt voorgesteld over te schakelen van amitriptyline naar pregabaline of vice versa of beide geneesmiddelen te combineren. Voor *diabetische neuropathie* wordt duloxetine voorgesteld als eerste keuze en enkel bij contra-indicaties voor duloxetine wordt amitriptyline geadviseerd; na falen wordt aangeraden over te schakelen van duloxetine

naar amitriptyline of pregabaline of de aanvankelijk opgestarte behandeling te combineren met pregabaline.

Deze NICE-aanbevelingen lijken sterk gekleurd te zijn door een nog niet gepubliceerde, rigoreus uitgevoerde gezondheidseconomische analyse (op basis van indirecte vergelijkingen) waarin pregabaline en duloxetine het meest kosten-effectief bleken, respectievelijk bij personen met postherpetische neuralgie en bij personen met diabetische neuropathie. Alle studies met amitriptyline, met uitzondering van één kleine studie bij diabetische neuropathie

thie, werden uit deze analyse geëxcludeerd omdat ze doorgaans ouder en kleiner zijn dan de studies met recentere geneesmiddelen en vaak opgezet in een populatie van patiënten met verschillende neuropathische pijnsyndromen. Nochtans kan ook NICE in zijn overzicht van de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van neuropathische pijn geen duidelijke verschillen tussen deze geneesmiddelen aantonen uit voornamelijk indirecte vergelijkingen. Ook de schaarse directe vergelijkingen tonen geen voordeel voor een bepaald geneesmiddel. [National Institute for Health and Clinical Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96. Issue date March 2010. www.guidance.nice.org.uk/CG96] Alleen rechtstreeks vergelijkende studies kunnen ons leren of er significante verschillen zijn qua werkzaamheid, veiligheid en kosteneffectiviteit tussen de verschillende producten. In afwachting is er geen reden om de boodschap van de Transparantiefiche te veranderen

en is starten met amitriptyline een rationele eerste keuze zowel bij post-herpetische neuralgie als bij diabetische neuropathie.

- Een kleine gerandomiseerde cross-over studie van beperkte duur (behandelperiodes van 6 weken) vergeleek de werkzaamheid van nortriptyline, gabapentine en de combinatie van beiden bij de behandeling van diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie. De *gemiddelde pijnintensiteit* met de combinatietherapie was significant lager dan met gabapentine of nortriptyline in monotherapie. Er waren echter geen significante verschillen tussen de 3 groepen voor wat betreft het *aantal patiënten met 50% pijnreductie*. [Lancet 2009;374:1252-61] Deze studie toont aan dat de combinatie van nortriptyline met gabapentine een valabele behandelingsoptie is bij patiënten met neuropathische pijn. Ze levert echter geen antwoord op de vraag wanneer men dient te starten met combinatietherapie, van bij het begin of na falen van 1 of 2 geneesmiddelen.