

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Aanpak van ADHD

Zoals methylfenidaat blijkt ook atomoxetine de groei bij kinderen te vertragen, in het bijzonder in het eerste behandelingsjaar [*La Revue Prescrire* 2011;31:108-9].

Een restrictief dieet van 5 weken, waarbij bepaalde voedingsstoffen worden weggelaten, kan volgens de resultaten van een kleine studie bij kinderen met ADHD een gunstig effect hebben op de symptomen [*Lancet* 2011;377:494-503]. De studie heeft echter een aantal beperkingen. Bij een eliminatiedieet is deskundig toezicht nodig om erover te waken dat er geen nutritionele tekorten ontstaan [*Lancet* 2011;377:446-8, met commentaar in *J Watch* February 28, 2011].

Aanpak van angststoornissen

Veralgemeende angststoornis

Antipsychotica worden bij veralgemeende angststoornis soms voorgeschreven bij therapieresistentie, terwijl ze hier niet voor geregistreerd zijn [*Evid Based Ment Health* 2011;14:76 (doi:10.1136/ebmh1171)]. Een review van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van “atypische” antipsychotica concludeerde op basis van recente studies dat quetiapine de symptomen bij patiënten met veralgemeende angststoornis kan verminderen. Het effect is vergelijkbaar met dat van antidepressiva, maar ongewenste effecten treden bij ruim één op drie patiënten op. De behandeling wordt vaak stopgezet omwille van ongewenste effecten zoals gewichtstoename, sedatie of extrapyramidale effecten. Er zijn te weinig gegevens om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van olan-

zapine en risperidon bij veralgemeende angststoornis. Toevoeging van quetiapine, olanzapine of risperidon aan een behandeling met antidepressiva geeft geen bijkomend voordeel [*Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120 (doi:10.1002/14651858.CD008120.pub2)].

Aanpak van benigne prostaathypertrofie

Een eerdere update van de Transparantiefiche vermeldde studies met Serenoa repens die geen werkzaamheid konden aantonen vergeleken met placebo; er was echter kritiek op de lage dosis die werd gebruikt. Een placebo-gecontroleerde studie onderzocht het effect op een gevalideerde symptom-scorelijst (AUASI, 0-35), van het verhogen van de dosis Serenoa repens van 320 mg naar 640 mg na 24 weken en naar 960 mg na 48 weken. Na 72 weken bedroeg het verschil tussen Serenoa repens en placebo 0,79 punten, een niet-significant verschil [*JAMA* 2011;306:1344-51 (doi:10.1001/jama.2011.1364)].

Aanpak van dermatomycosen

Een recente richtlijn [*CKS*, Pityriasis versicolor, www.cks.nhs.uk] en een uitgebreide systematische review [*Arch Dermatol* 2010;146:1132-40, met commentaar in *Minerva* 2011;10:62-3] bundelen de beschikbare evidentie over de behandeling van Pityriasis versicolor. De geïncludeerde studies zijn meestal klein en van slechte methodologische kwaliteit. Lokale behandeling met azoolderivaten, seleniumsulfide of terbinafine bleek werkzamer dan placebo. Orale behandeling werd beperkter onderzocht: azoolderivaten bleken werkzamer dan placebo,

andere systemische behandelingen werden niet onderzocht. De evidentie ontbreekt om tussen de verschillende lokale behandelingen, en tussen lokale versus orale toediening een voorkeursbehandeling voorop te stellen.

Aanpak van fluor vaginalis

In een studie van goede kwaliteit bij Chinese vrouwen bleek een kortdurende vaginale behandeling met een hooggedoseerd preparaat op basis van lactobacillen het aantal recidieven van bacteriële vaginose te verminderen. Elf maanden na het stoppen van de behandeling bedroeg de NNT 6. Het is niet duidelijk of de resultaten van deze studie kunnen veralgemeend worden naar andere onderzoekspopulaties of anders samengestelde probiotische preparaten [*Am J Obstet Gynecol* 2010;203:120.e1-120.e6 (doi:10.1016/j.ajog.2010.05.023)].

Aanpak van slapeloosheid

Recente studies tonen aan dat kortdurende cognitieve gedragstherapie van 4 sessies een aanzienlijke verbetering van de slaap kan teweegbrengen, ook bij ouderen [*Arch Intern Med* 2011;171:887-95 (doi:10.1001/archinternmed.2010.535); *Sleep* 2009;32:499-510].

Volgens een gerandomiseerde studie bij 50 patiënten is het antipsychoticum quetiapine aan 25 mg per dag niet werkzaam bij primaire slapeloosheid [*Therapeutics Letter* 2010;Issue 79:sep-dec 2010].

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

In België is sinds kort een allergenex-

tract van 5 verschillende graspollen op de markt (Oralair®); het middel moet dagelijks sublinguaal ingenomen worden vanaf 4 maanden voor het begin van het pollen seizoen tot op het einde ervan. Het middel is slechts beperkt onderzocht: één gerandomiseerde studie bij volwassenen en één bij kinderen. In beide studies werd een statistisch significant, maar klinisch niet belangrijk effect gevonden: patiënten behandeld met dit preparaat moesten per hooikoortseizoen ongeveer 10 dagen minder hun hooikoortsmedicatie nemen. Ernstige systemische ongewenste effecten traden niet op [*La Revue Prescrire* 2011;31:711-3; *Folia november* 2011].

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Dabigatran (110 mg en 150 mg) is sinds september 2011 ook geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die bepaalde risicofactoren vertonen [zie *Folia oktober* 2011]. Deze nieuwe indicatie steunt op de resultaten van de eerder besproken RE-LY studie. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beveelt aan de nierfunctie te meten alvorens de behandeling op te starten, en de nierfunctie regelmatig op te volgen gedurende de behandeling. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/minuut) is behandeling met dabigatran gecontra-indiceerd.

Apixaban, een factor Xa-inhibitor (op 1 november 2011 niet in België verkrijgbaar), werd in de AVERROES-studie onderzocht voor de preventie van systemische trombo-embolieën bij patiënten met voorkamerfibrillatie die om verschei-

dene redenen niet in aanmerking kwamen voor vitamine K-antagonisten. Apixaban 5 mg tweemaal daags werd vergeleken met acetylsalicylzuur (81 tot 324 mg p.d.). In de apixabangroep traden er minder cerebrovasculaire accidenten of systemische embolieën (1,6%) op dan in de acetylsalicylzuurgroep (3,7%) (HR = 0,45; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,32 tot 0,62), zonder een verhoogd risico op majeure bloedingen of intracranieële bloedingen [*N Engl J Med* 2011;364:806-17 (doi:10.1056/NEJMoa1007432)].

In de ARISTOTLE-studie werd apixaban vergeleken met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van systemische trombo-embolische verwickelingen. Deze studie kon beperkte superioriteit van apixaban 5 mg tweemaal daags over warfarine in de preventie van trombo-embolische verwickelingen aantonen, zonder een toename van het aantal bloedingen. De primaire uitkomst (ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident of systemische embolie) trad op bij 1,27% in de apixabangroep en bij 1,60% in de warfarinegroep (NNT = 300 voor 1,8 jaar). Het percentage majeure bloedingen bedroeg 2,13% in de apixabangroep en 3,09% in de warfarinegroep (NNH = 104) [*N Engl J Med* 2011;365:981-92 (doi:10.1056/NEJMoa1107039)].

Rivaroxaban, een andere factor Xa-inhibitor, werd in de ROCKET-AF-studie vergeleken met warfarine bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In deze studie bleek rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag niet inferieur aan warfarine op het gecombineerde primair eindpunt cerebrovasculair accident (is-

chemisch en hemorragisch) en systemisch embool. Dit primair eindpunt trad op bij 2,1% van de patiënten per jaar in de rivaroxabangroep vergeleken met 2,4% in de warfarinegroep. In de rivaroxabangroep waren er significant minder intracranieële en fatale bloedingen, maar wel meer bloedingen met nood aan transfusie, en bloedingen met een daling van minstens 2g/dl hemoglobine [*N Engl J Med* 2011;365:883-91 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)].

Aanpak van type 2-diabetes

Insuline

Een Cochrane-review vergeleek de langwerkende insuline-analogen insuline glargine en insuline detemir. Er werden geen significante verschillen gevonden in glykemische controle of het optreden van hypoglykemieën [*Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383 (doi:10.1002/14651858.CD006383.pub2)].

In een studie met 900 patiënten werd behandeling met een combinatiepreparaat van een ultrasnelwerkend insuline-analoog (insuline lispro 25 E) en een insuline met intermediaire werkingsduur (insuline lispro protamine 75 E) tweemaal daags, vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Gedurende de 6 maanden behandeling werd het streefdoel van HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) bij alle metingen bereikt bij 43% van de patiënten behandeld met het combinatiepreparaat en bij 35% van de patiënten behandeld met insuline glargine ($p = 0,006$). Er was geen significant verschil in het optreden van hypoglykemie [*Diabetes Care* 2011;24:249-55 (doi:10.2337/dc10-1701)].

“Zeer intensieve” versus “intensieve” behandeling van diabetes

Recent verschenen 3 meta-analyses waarin zeer strikte controle van de glykemie vergeleken wordt met minder intensieve controle [BMJ 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169); Diabetologia 2009;52:2288-98 (doi:10.1007/s00125-009-1470-0), met commentaar in NPC Rapid Review, April 6, 2011 en Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143 (doi:10.1002/14651858.CD008143.pub2)]. Deze meta-analyses bevestigen de boodschap van eerdere meta-analyses: zeer intensieve controle van de glykemie leidt niet tot een verlaging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit. Wel wordt een beperkt effect vastgesteld op de preventie van myocardinfarct en microvasculaire eindpunten, maar dit ten koste van een verdubbeling van het aantal hypoglykemieën. De auteurs van een van de meta-analyses berekenen dat in de uitgevoerde studies 117 à 150 patiënten gedurende 5 jaar zeer strikt moesten behandeld worden in plaats van minder strikt om één myocardinfarct te voorkomen. [BMJ 2011;343:d4169 (doi:10.1136/bmj.d4169)].

Preventie van nierlijden bij type 2-diabetes

Olmesartan is niet aangewezen voor de preventie van nierlijden bij type 2-diabetici. Het middel bleek in een grote studie het optreden van micro-albuminurie met 5 maanden te vertragen, maar was geassocieerd met een hogere incidentie van fatale cardiovasculaire events [N Engl J Med 2011;364:907-17].

Geneesmiddelen bij dementie

Niet-medicamenteuze aanpak

Het Federale Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg komt tot de conclusie dat er slechts voor vier niet-medicamenteuze interventies bij dementie een duidelijk effect is aangetoond: psycho-educatieve en/of psychosociale interventies voor mantelzorgers, opleiding van personeel in de verzorgingsinstellingen, programma's ter bevordering van lichaamsbeweging en cognitieve stimulering of training van de patiënt. Voor de andere interventies zijn de gegevens tegenstrijdig of van zeer slechte kwaliteit of werden helemaal geen studies teruggevonden [KCE-rapport 160, www.kce.fgov.be].

Medicamenteuze aanpak

NICE wijzigde recent, op basis van een nieuwe kosten-effectiviteitsanalyse, zijn standpunt over de werkzaamheid en kosten-effectiviteit van de cholinesterase-inhibitoren en memantine voor de behandeling van Alzheimer: waar de cholinesterase-inhibitoren vroeger enkel aanbevolen werden als een optie voor de behandeling van matig ernstige dementie, is dit nu ook het geval voor lichte dementie; memantine, dat vroeger niet aanbevolen werd, wordt nu gezien als een optie voor patiënten met matig ernstige dementie die geen cholinesterase-inhibitoren verdragen en voor patiënten met ernstige dementie [NICE technology appraisal guidance 217, www.guidance.nice.org.uk]. Gezien er geen nieuwe evidentie is voor meer dan beperkte werkzaamheid van de cholinesterase-inhibitoren en memantine, gezien de

afwezigheid van voldoende betrouwbare gegevens over het effect van deze middelen op tijd tot opname in een instelling en mortaliteit, en gezien de frequente ongewenste effecten van deze middelen, bestaat er nog steeds grote twijfel over de meerwaarde van deze middelen t.o.v. “best supportive care”. Ook in België werden, in functie van het KCE-rapport, de terugbetalingsvoorwaarden van de antialzheimermiddelen herzien [zie *Folia* oktober 2011].

Behandeling van gedragsproblemen bij dementie

In een Noorse gerandomiseerde studie werd het effect van systematische pijnbestrijding op gedragsproblemen nagegaan bij patiënten met matig ernstige tot ernstige dementie. Vergeleken met de groep die gangbare zorg

kreeg, was er na 8 weken een significante daling van agitatie in de interventiegroep; bij de meeste patiënten volstond een behandeling met paracetamol. Er werd geen effect van pijnstilling vastgesteld op cognitie en dagelijks functioneren. Implementatie van een systematische pijnbestrijding bij personen met gedragsproblemen ten gevolge van dementie kan mogelijk het gebruik van psychotrope geneesmiddelen in deze populatie verminderen [*BMJ* 2011;343:d4065 (doi:10.1136/bmj.d4065)].

Geneesmiddelen bij migraine

De recente gegevens over de aanpak van migraine worden opgenomen in een volledig herwerkte Transparantie fiche die zal verschijnen in het voorjaar van 2012.

Flash

KENT U “FOLIA EXPRESS”?

Wenst u verwittigd te worden wanneer er op onze website een nieuw bericht verschijnt in de rubriek “Goed om weten” en wanneer een nieuw nummer van de *Folia* of de maandelijks update van het Repertorium te raadplegen is? Schrijf u dan gratis in op onze website www.bcfi.be

door bovenaan links op de homepage te klikken op “Inschrijving voor *Folia Express*”.

Let op: We vragen om veranderingen van e-mailadres spontaan te melden via het e-mailadres administratie@bcfi.be