

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Aanpak van jicht

Febuxostat (Adenuric®▼) dat zoals allopurinol de uricemie verlaagt, is nu ook beschikbaar in België. Allopurinol blijft de eerste keuze bij de preventie van jichtaanvallen omdat met febuxostat de ervaring beperkter is, de ongewenste effecten meer uitgesproken zijn en de kostprijs hoger is¹ [zie Folia februari 2012].

Aanpak van maagklachten

- In het afgelopen jaar is er veel gepubliceerd over de ongewenste effecten van protonpompinhibitoren, in het bijzonder bij langdurig gebruik. Nieuwe gegevens bevestigen het risico van fractures, van infecties met *Clostridium difficile* en van *community-acquired pneumonia*. Daarnaast werd een verhoogd risico gevonden van infecties met *Salmonella* en *Campylobacter*²⁻⁵ [zie ook Folia mei 2012].
- Volgens een gerandomiseerde studie in de eerste lijn moet men 8 patiënten met functionele dyspepsie en bewezen *H. pylori* infectie, eradicatietherapie geven om na één jaar, bij één patiënt extra, ten minste 50% vermindering in de symptomen te bekomen (*Number Needed to Treat* = 8). Er is geen winst op het vlak van volledige symptoomresolutie⁶.

Aanpak van neuropathische pijn: diabetische neuropathie

- Nieuwe Amerikaanse richtlijnen stellen pregabaline voor als eerste keuze bij de behandeling van pijnlijke diabetische neuropathie. Deze aanbeveling is gebaseerd op drie gerandomiseerde gecontroleerde studies van goede methodologische kwaliteit (n=730) die een bescheiden anal-

getisch effect aantonen van pregabaline: pijnreductie 11-13% hoger dan in de placebogroepen. Pregabaline verhoogt de levenskwaliteit van patiënten met pijnlijke diabetische neuropathie: het sociale functioneren, de mentale gezondheid en de vitaliteit verbeteren, terwijl de slaapstoornissen verminderen, dit allemaal statistisch significant ($p < 0,05$)⁷. Studies die pregabaline vergelijken met andere geneesmiddelen ontbreken echter nog steeds. Met pregabaline kunnen er ernstige ongewenste effecten optreden zoals afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen, en daarenboven kost pregabaline in België ongeveer 20 maal meer dan amitriptyline voor de dosis gebruikt in de studies^{8,9}. De boodschap van de Transparantiefiche is dan ook niet gewijzigd: amitriptyline is een rationele eerste keuze bij de behandeling van diabetische neuropathie; de ervaring is het grootst en de ongewenste effecten zijn goed bekend.

- In een recent rapport van het *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* worden de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) bij diabetische neuropathie bestudeerd. Deze analyse toont geen significante verschillen in pijn aan bij de behandeling met TENS ten opzichte van placebo. Er is dus voorlopig onvoldoende evidentie over de werkzaamheid van TENS om deze behandeling aan te raden bij pijnlijke diabetische neuropathie¹⁰.

Aanpak van stabiele angor

- In gerandomiseerd onderzoek is duidelijk aangetoond dat behandeling met acetyl-

salicylzuur 75-100 mg/dag de morbiditeit en mortaliteit bij angorpatiënten doet dalen. Een Britse patiënt-controlestudie onderzocht het effect van stoppen van de behandeling met acetylsalicylzuur. De studie includeerde 40.000 patiënten bij wie ooit een behandeling met acetylsalicylzuur werd opgestart voor de secundaire preventie van cardiovasculaire events; patiënten werden opgevolgd gedurende 3 jaar. Ongeveer 40% van de geïncludeerde patiënten had stabiele angor. Patiënten die recent de behandeling met acetylsalicylzuur stopten, hadden een hoger risico van niet-fataal myocardinfarct: per 1.000 patiënten die hun behandeling stopten, traden er per jaar 4 extra niet-fatale infarcten op. De mortaliteit ten gevolge van coronairlijden was niet significant verhoogd. Deze gegevens ondersteunen het nut van voortzetten van acetylsalicylzuur bij cardiovasculair belaste patiënten, waaronder ook personen met angor^{11,12}.

- In gerandomiseerd onderzoek is eerder aangetoond dat ACE-inhibitoren de morbiditeit en mortaliteit bij hoogrisicopatiënten met bewezen coronairlijden lichtjes doen dalen. In een gerandomiseerde studie bij 2.500 patiënten die recent *coronary artery bypass grafting* (CABG) ondergingen, werd de ACE-inhibitor quinapril vergeleken met placebo. Het betrof hier cardiaal stabiele patiënten zonder specifieke indicaties voor behandeling met een ACE-inhibitor. Na 3 maanden werd een verhoogde incidentie van cardiovasculaire events vastgesteld in de actief behandelde groep (4,8 vs. 3,2%, een significant verschil); bij verdere follow-up tot 3 jaar was er geen significant verschil tussen quinapril en placebo. Hypotensie en hoest kwamen significant

vaker voor bij patiënten behandeld met quinapril. Er zijn dus geen argumenten om bij laagrisico, cardiaal stabiele patiënten na CABG een ACE-inhibitor toe te voegen aan de standaardbehandeling¹³.

- In tegenstelling tot het bewezen nut van percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) in geval van een acuut coronair syndroom, blijft er veel onzekerheid rond het nut van PTCA bij patiënten met stabiel coronairlijden. Een recente meta-analyse groepeert 8 gerandomiseerde, gecontroleerde studies met in totaal meer dan 7.000 patiënten waarin PTCA plus stenting - de actuele interventionele techniek - werd vergeleken met optimale medicamenteuze behandeling (acetylsalicylzuur, β -blokker, ACE-inhibitor en statine). Vijf studies onderzochten patiënten met stabiele angor, in de 3 andere studies waren cardiaal stabiele patiënten met recent myocardinfarct opgenomen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de groep behandeld met PTCA plus stenting en de medicamenteus behandelde groep wat betreft mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, ongeplande revascularisatie en persisterende angor. Er zijn dus momenteel geen argumenten om patiënten met stabiel coronairlijden initieel met stenting te behandelen^{14,15}.

Behandeling van obesitas

De associatie fentermine + topiramaat kan volgens placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in de Verenigde Staten, leiden tot gemiddeld 7 à 9 kg extra gewichtsverlies bij patiënten met overgewicht of obesitas en comorbiditeit. De ervaring met andere geneesmiddelen om te vermageren leert dat voorzichtigheid geboden is, tot er meer gegevens beschikbaar zijn over de veilig-

heid^{16,17}. In België is aflevering van fen-termine, een amfetamine-achtig product, onder vorm van zowel magistrale bereiding als specialiteit, verboden.

Geneesmiddelen bij osteoporose

- In 2010 publiceerde het Franse Geneesmiddelenagentschap ANSM, het vroegere AFFSAPS, een rapport met farmacovigilantiegegevens over strontiumranelaat. Er waren meerdere meldingen van ernstige ongewenste effecten, waaronder veneuze trombo-embolie en huidreacties met systemische symptomen. Naar aanleiding van dit rapport besliste het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA de risico-batenverhouding van strontiumranelaat te herzien. Het EMA bevestigt de positieve risico-batenverhouding, maar stelt dat strontiumranelaat gecontra-indiceerd is bij patiënten met (voorgeschiedenis van) veneuze trombo-embolie en bij geïmmobiliseerde patiënten. De behandelende arts moet de patiënt ook attent maken op de mogelijkheid van ernstige huidreacties¹⁸.
- Denosumab, een humaan monoklonaal antilichaam, is geregistreerd sinds 2011 voor behandeling, in associatie met calcium en vitamine D, van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan¹⁹ [zie Folia september 2011]. De registratie voor de indicatie 'osteoporose' gebeurde grotendeels op basis van de FREEDOM-studie bij 7.868 postmenopauzale vrouwen met osteoporose, waaruit bleek dat denosumab gedurende 3 jaar werkzamer was dan placebo in de preventie van vertebrale fracturen (2,3 vs. 7,2%), niet-vertebrale fracturen (6,5 vs. 8%) en heupfracturen (0,7 vs 1,2%). Osteoporose

was gedefinieerd als T-score <-2,5; ongeveer 1/4 van de opgenomen patiënten had een voorgeschiedenis van wervelfractuur en patiënten met voorgeschiedenis van ernstige fractuur waren uitgesloten²⁰. In 2 studies (n= 1.693) werd denosumab vergeleken met alendroninezuur en er werden geen significante verschillen gevonden in fractuuruitkomsten. Denosumab werd niet vergeleken met andere middelen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose en het werd evenmin onderzocht bij patiënten die niet langer in aanmerking komen voor bisfosfonaten wegens het verstrijken van de maximale behandelingsduur²¹⁻²³. Voor de indicatie 'prostaatkanker' werd denosumab vergeleken met placebo in 1 studie bij patiënten die hormonale of heelkundige castratie ondergingen. Na 3 jaar behandeling bleek denosumab werkzamer dan placebo voor de preventie van wervelfracturen (1,5 vs 3,9%); er was echter geen significant verschil voor de totale fractuurincidentie²².

De werkzaamheid en het mogelijke voordeel van denosumab in verband met therapietrouw moeten afgewogen worden tegen het gebrek aan voldoende vergelijkende gegevens met andere anti-osteoporosemiddelen, de kostprijs en de beperkte gegevens over veiligheid op lange termijn. Zoals met andere monoklonale antilichamen is het risico van infecties, en van kanker op lange termijn, niet uit te sluiten.

Hulpmiddelen bij rookstop

- Een recente meta-analyse stelt dat het niet bewezen is dat nicotinevervangende therapie (pleister, kauwgum of nasale spray) en bupropion werkzaam zijn voor het bereik van rookstop bij adolescenten: relatief

risico = 1,38 (95%-BI 0,92 tot 2,07). Dit kan mogelijk verklaard worden door een gebrek aan statistische power en de hoge studie-uitval. Er zijn ook onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid van deze middelen (vooral bupropion) bij deze leeftijdsgroep²⁴. Niet-medicamenteuze interventies zijn beter onderbouwd bij jongeren. Motiverende gespreksvoering, rookstopprogramma's via de telefoon of via internet, *peer support* en cognitieve gedragstherapie bleken alle werkzaam voor het bereiken van rookstop bij adolescenten²⁵.

- In eerder onderzoek was al een effect aangetoond van kortlopende rookstopprogramma's via gsm (max. 6 weken). In een grote gerandomiseerde studie uitgevoerd in de UK bleek het ondersteunen van de stoppoging via sms-berichten werkzamer te zijn dan controle. Na 6 maanden was in de interventiegroep 10,7% gestopt, vergeleken met 4,9% in de controlegroep (relatief risico = 2,20; 95%-BI 1,80 tot 2,68)²⁶.
- Er komt de laatste jaren steeds meer aandacht voor *mindfulness*, een vorm van aandachtstraining, in de aanpak van verslavingen. In een kleine gerandomiseerde studie bleek *mindfulness* werkzamer dan een standaard rookstopprogramma: na 17 weken was in de groep met *mindfulness*-training 31% gestopt, vergeleken met 6% in de groep met standaardbehandeling, een significant verschil²⁷.

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

- Analyse van gegevens uit vooraf gedefinieerde subgroepen van de PROFESS-studie (telmisartan versus placebo bij patiënten met recent ischemisch CVA)

doet vermoeden dat de strikte regeling van de bloeddruk na een recent ischemisch CVA nadelig kan zijn. De patiënten werden verdeeld in 5 groepen op basis van de gemiddelde systolische bloeddruk bereikt tijdens de studie: lager dan 120 mmHg, 120-130 mmHg, 130-140 mmHg, 140-150 mmHg en hoger dan 150 mmHg. Vergeleken met patiënten met een bereikte bloeddruk tussen 130-140 mmHg was het risico van een nieuw CVA significant hoger in de groepen met bloeddruk lager dan 120mmHg, tussen 140-150 mmHg en hoger dan 150 mmHg. Bij oudere patiënten (>75 jaar) was het risico van een cerebrovasculair accident door striktere bloeddrukregeling nog meer uitgesproken. Deze gegevens wachten op bevestiging door onderzoek waarin patiënten gerandomiseerd worden naar verschillende streefwaarden qua bloeddruk²⁸.

- Omwille van ongerustheid rond een mogelijke toename van het aantal hemorragische CVA's met statines in de SPARCL-studie (de enige gepubliceerde gerandomiseerde studie over het effect van atorvastatine bij personen met voorgeschiedenis van CVA of TIA), werd een grootschalige retrospectieve cohortstudie opgezet. Deze observationele studie met 17.872 patiënten kon geen toename in aantal hemorragische CVA's aantonen. Voorlopig zijn er geen argumenten om statines om deze reden te vermijden²⁹.
- Stenting van een intracranieële stenose bij patiënten na een CVA of TIA blijkt nadelig te zijn: een recent gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarbij stenting bovenop medicatie vergeleken werd met medicatie alleen werd voortijdig beëindigd wegens een toename van aantal CVA's of

sterfte (14,7% vs. 5,8%) in de groep na stenting³⁰.

- Bij patiënten waarbij na een CVA of TIA een patent foramen ovale wordt vastgesteld, heeft het sluiten van deze opening via percutane weg geen meerwaarde vergeleken met enkel medicatie³¹.

Aanpak van **zona**: over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen nieuwe

gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

Goed om te weten

ALISKIREN: NIEUWE RESTRICTIES EN WAARSCHUWINGEN

[Reeds verschenen in de rubriek 'Goed om te weten' op onze website op 08/05/12]

De renine-inhibitor aliskiren is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Het middel is reeds enkele jaren in België beschikbaar als monopreparaat (Rasilez®) en in combinatie met het diureticum hydrochloorthiazide (Rasilez HCT®). De gegevens over de veiligheid van aliskiren werden recent herbekeken door het *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het *European Medicines Agency* (EMA) [www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122916.pdf]. Deze nieuwe evaluatie werd gestart naar aanleiding van de voortijdige stopzetting van de ALTITUDE-studie. In deze dubbelblinde studie werd het effect van aliskiren onderzocht op micro- en macrovasculaire eindpunten bij meer dan 8.000 patiënten met type 2-diabetes, nierinsufficiëntie en/of cardiovasculair lijden. Patiënten werden gerandomiseerd naar aliskiren of placebo, bovenop een behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan. Het toevoegen van aliskiren aan een ACE-inhibitor of een sartaan leverde geen therapeutische

winst op en ging gepaard met een verhoogde incidentie van cardiovasculaire en renale ongewenste effecten. Het betrof voornamelijk cerebrovasculaire accidenten, complicaties t.h.v. de nieren (waaronder acute nierinsufficiëntie), hyperkaliëmie en hypotensie.

Op basis van de aanbevelingen van EMA zal de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de aliskiren-bevattende middelen als volgt worden aangepast.

- De associatie van aliskiren met een sartaan of ACE-inhibitor is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes (type 1 of 2) of met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).
- Bij andere patiënten wordt de associatie evenmin aanbevolen.

Gegevens over een mogelijk effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontbreken voor aliskiren. Antihypertensiva waarvoor een gunstig effect wel is bewezen, verdienen de voorkeur [*La Revue Prescrire* 2010;30:11 en 2012;32:173].