

ADHD

- Er zijn argumenten dat ADHD bij kinderen niet dezelfde aandoening is als ADHD bij volwassenen. Dit dient verder onderzocht te worden.
- De plaats van atomoxetine in de behandeling van ADHD bij kinderen blijft onduidelijk, vooral vergeleken met methylfenidaat.

- Is ADHD bij kinderen dezelfde aandoening als ADHD bij volwassenen¹? In een 40 jaar durende cohortstudie bij 1.037 deelnemers in Nieuw Zeeland voldeed 95% van de deelnemers die als kind de diagnose ADHD kregen, op volwassen leeftijd niet meer aan de diagnostische criteria van ADHD. Omgekeerd had slechts 10% van de volwassenen met een diagnose van *adult* ADHD een voorgeschiedenis van ADHD in de kindertijd. De diagnose *adult* ADHD werd even vaak bij vrouwen als bij mannen gesteld. Deze verrassende bevindingen dienen verder te worden onderzocht en kunnen nieuwe inzichten brengen over de etiologie en de aanpak van ADHD op volwassen leeftijd^{1,2}.

- Atomoxetine is werkzaam dan placebo in de behandeling van ADHD bij kinderen en

adolescenten. Dit wordt bevestigd door een meta-analyse van 25 kortdurende RCT's met in totaal 3.928 deelnemers³. Bij 40% van de patiënten blijven er echter belangrijke residuele ADHD-symptomen bestaan. Ongewenste psychiatrische effecten zijn frequent. Vergelijkende studies tussen atomoxetine en methylfenidaat zijn schaars en niet eenduidig^{3,4}. Om de plaats van atomoxetine in de behandeling van ADHD te bepalen, zijn meer vergelijkend onderzoek met andere centrale stimulantia, bv. methylfenidaat, nodig, en studies van langere duur. Daarnaast zou het nuttig zijn om de subgroep van patiënten die weinig antwoord vertonen op atomoxetine, verder te identificeren, en te achterhalen wat het effect is van atomoxetine bij patiënten die geen verbetering ervaren met methylfenidaat⁴.

Angststoornis

Antidepressiva blijken minder werkzaam bij angststoornissen dan tot nu toe aangenomen, dit door de vertekening van studieresultaten in publicaties.

- Een meta-analyse vergeleek de gegevens over de werkzaamheid van antidepressiva bij angststoornissen in registratiedossiers ingediend bij de Amerikaanse *Food and Drug Administration* met deze gevonden in wetenschappelijke publicaties⁵. Hieruit bleek dat het effect van antidepressiva bij angststoornissen

in de gepubliceerde literatuur overdreven positief voorgesteld wordt als gevolg van publicatiebias, het niet rapporteren van negatieve resultaten en het onterecht trekken van positieve conclusies op basis van statistisch niet-significante resultaten^{5,6}.

Dementie

- Benzodiazepines hebben een nadelige invloed op het geheugen, maar of ze ook het ontstaan van ziekte van Alzheimer kunnen bevorderen, is niet bewezen.
- *Case management* in de thuissituatie zou kunnen zorgen voor een vermindering van institutionalisering op middellange termijn.
- Een aantal niet-medicamenteuze interventies kan in woonzorgcentra een beperkt gunstig effect hebben op agitatie bij personen met dementie.
- Bij behandeling met antipsychotica gedurende zes maanden bij patiënten met dementie zouden er 2 à 4% extra overlijdens zijn.

- De resultaten van een Canadese *case-control* studie bij ca. 1.800 ouderen suggereren dat langdurig gebruik (drie maanden of langer) van benzodiazepines een risicofactor is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Een oorzakelijk verband kan in dit type studie echter niet vastgesteld worden: benzodiazepines worden immers vaak voorgeschreven bij slapeloosheid of angst, klachten die een voorbode kunnen zijn van een dementieel syndroom^{7,8}. In elk geval hebben benzodiazepines een nadelig effect op het geheugen, en bij ouderen moet de nodige voorzichtigheid aan de dag gelegd worden, met een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen⁹.

- Een nieuwe *Cochrane Review* includeert 13 RCT's met in totaal 9.615 patiënten over geindividualiseerde planning en coördinatie van de zorg in de thuissituatie (*case management*)¹⁰. Men besluit dat er enig bewijs is dat *case management* kan zorgen voor een vermindering van definitieve institutionalisering op middellange termijn; er is geen invloed op mortaliteit en op ziekenhuisopnames, en evenmin op depressie, functionele capaciteiten en cognitieve functies van de patiënt. De impact op het welzijn van de mantelzorger is niet eenduidig. Meer studies zijn nodig om te achterhalen welke aspecten van *case management* geassocieerd zijn aan een verbetering van de eindpunten¹⁰.

- Een nieuwe systematische review van 33 RCT's bevestigt dat bepaalde niet-medicamenteuze interventies agitatie bij personen met dementie doen verminderen. Vooral opleiding van het verzorgend personeel in verzorgingsinstellingen vermindert agitatie bij dementerenden tijdens en tot minstens zes maanden na de interventie; het gaat over opleidingen omtrent *person-centred care* en communicatievaardigheden en *dementia care mapping* (DCM). Groepsactiviteiten, muziektherapie en sensorische interventie (zoals snoezeltherapie) verminderen agitatie zolang deze activiteiten plaatsvinden. Een positief resultaat is enkel aangetoond in woonzorgcentra en het effect is meestal beperkt¹¹. Er is weinig informatie over een effect op langere termijn. Een gedragstherapeutische interventie bij mantelzorgers in de thuissituatie heeft geen invloed op ernstige agitatie bij de dementerenden; aromatherapie heeft geen (eenduidig) effect op agitatie; lichttherapie heeft evenmin een positieve invloed op agitatie, en kan de agitatie soms verergeren¹¹⁻¹³.

- Een verhoogd risico van overlijden bij gebruik van antipsychotica bij oudere dementerenden werd reeds eerder gerapporteerd in observationeel onderzoek. In een nieuwe retrospectieve observationele studie¹⁴ waren er binnen de 180 dagen na het opstarten van haloperidol, 3,8% meer overlijdens dan wanneer

niet gestart werd met medicatie. Dit komt overeen met een *number needed to harm* (NNH) van 26. Met risperidon bedroeg, in vergelijking met het niet starten van een geneesmiddel, de risico-verhoging van overlijden binnen de 180 dagen 3,7% (NNH 27); met olanzapine was dit 2,5% (NNH 40) en met quetiapine 2,0% (NNH 50). Quetiapine lijkt dus geassocieerd aan een lager risico dan andere atypische antipsychotica, maar is mogelijk minder werkzaam bij agitatie

en psychose¹⁵. In verband met de atypische antipsychotica blijkt een hogere dosis geassocieerd aan een hoger mortaliteitsrisico. Hoewel in de analyses werd gecorrigeerd voor een groot aantal versturende factoren (*confounders*, onder meer comorbiditeit en delirium op het moment van starten van het antipsychoticum), kan men uit een observationele studie niet besluiten tot een oorzakelijk verband, noch over de grotere veiligheid van bepaalde producten.

Dermatomycose

De ongunstige risico-batenverhouding van orale antimycotica beperkt hun plaats bij recidiverende *pityriasis versicolor*.

Voor de preventie van recidieven van *pityriasis versicolor* wordt ketoconazol, seleniumsulfide of zinkpyrithion via lokale behandeling 1 à 4 maal per maand aangeraden. Deze aanbevelingen zijn echter weinig onderbouwd. Bij recidieven met uitgebreide letsels die niet reageren op lokale preventieve behandeling kan

een profylactische orale behandeling met itraconazol overwogen worden. Op basis van gegevens uit een placebogecontroleerde RCT bij 209 patiënten moet men 4 patiënten gedurende 6 maanden met itraconazol oraal behandelen om één extra recidief-episode te voorkomen bij 1 patiënt^{16,17}.

Type 2-diabetes

- Nieuwe gegevens over het gebruik van metformine bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (eGFR tussen 60 en 30 ml/min) zijn geruststellend. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is metformine gecontra-indiceerd.
- De aanbeveling om, zoals bij hypertensiepatiënten zonder diabetes, ook bij diabetespatiënten te streven naar een bloeddruk van <140/90 mmHg wordt verder ondersteund.

- In de Belgische SKP's wordt metformine gecontra-indiceerd vanaf een creatinineklaring van < 45 ml/min of < 60 ml/min, afhankelijk van de SKP van de betrokken specialiteit. De recente Franse¹⁸ en Nederlandse¹⁹ aanbevelingen geven geen contra-indicatie voor metformine bij een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min, maar adviseren een aanpassing van de dosis, met meer regelmatige controle van de nierfunctie en specifieke aandacht voor situaties waarbij het risico van verslechtering van de

nierfunctie kan verhogen. In de aanbevelingen is gebruik van metformine gecontra-indiceerd wanneer de klaring daalt tot beneden 30 ml/min. Een recente systematische review²⁰ ondersteunt deze aanbevelingen. De auteurs analyseerden 65 publicaties (waarvan slechts één RCT) in verband met het gebruik van metformine bij patiënten met nierinsufficiëntie. Ze tonen dat de metformine-serumconcentraties meestal binnen therapeutische grenzen blijven, en dat de lactaatconcentraties niet

verhoogd zijn wanneer metformine gebruikt wordt bij patiënten met een eGFR tussen 30 en 60 ml/min. Hoewel deze gegevens vooral afkomstig zijn uit observationele studies of geneesmiddelenbewaking, is volgens de auteurs het voorschrijven van metformine bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie verantwoord.^{21,22}

- Naar aanleiding van de ACCORD-studie, die geen klinisch voordeel toonde van een intensieve systolische bloeddrukcontrole (streefwaarde < 120 mmHg) bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, werden de bloeddrukstreefwaarden voor diabetici in de aanbevelingen gewijzigd en afgestemd op de bloeddrukstreefwaarden voor hypertensie in het algemeen (<140/90 mmHg). Of deze aanpassing geldig is, is nog steeds onderwerp van discussie^{23,24}. Een belangrijke meta-analyse (aantal studies=40 / aantal patiënten=100.354) over dit onderwerp werd recent gepubliceerd²⁵. Deze analyse bestudeerde de mogelijke associatie van een antihypertensieve behandeling met micro- en macrovasculaire events bij type 2-diabetes. De globale analyse van de resultaten toont dat door hypertensieve diabetici te behandelen met een antihypertensivum, er een vermindering is van het risico van

totale mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen, coronairlijden, CVA, retinopathie en albuminurie. De auteurs analyseerden ook het effect van de antihypertensieve behandeling in functie van de systolische bloeddruk van de patiënten op het ogenblik van de inclusie in de studie, en in functie van de systolische bloeddruk bereikt op het einde van de interventie. Wanneer de patiënten een systolische bloeddruk van ≥ 140 mmHg hadden op het ogenblik van inclusie in de studie, was de antihypertensieve behandeling gunstig voor alle hierboven vermelde evaluatiecriteria. Daarentegen was voor patiënten die bij inclusie een systolische bloeddruk van < 140 mmHg hadden of bij wie de systolische bloeddruk op het einde van de studie lager was dan 130 mmHg, er enkel een gunstig effect op CVA en albuminurie. Gunstige effecten van een antihypertensieve behandeling lijken dus vooral aangetoond bij patiënten met een systolische bloeddruk van minstens 140 mmHg bij de aanvang van de studie. Er is een verdere vermindering van het risico van CVA bij de groep met de striktere bloeddrukcontrole, maar ten koste van een verhoging van het risico van ernstige ongewenste effecten.

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Volgens een systematische review is de winst van sublinguale desensibilisatie in vergelijking met placebo twijfelachtig, en zijn ongewenste effecten frequent.

Een systematische review en meta-analyse onderzocht de werkzaamheid van sublinguale desensibilisatie bij seizoensgebonden allergische rhinitis veroorzaakt door graspollen (13 RCT's met in totaal 4.659 patiënten)²⁶. Hoewel sublinguale desensibilisatie in vergelijking met placebo een statistisch significan-

te verbetering toont op een symptoomscore en een score voor gebruik van andere hooikoortsmedicatie, valt de klinische relevantie van dit verschil te betwijfelen. De winst met sublinguale desensibilisatie bedraagt, in vergelijking met placebo, minder dan 1 punt op een symptoomscore van 0 tot 18 of 21 pun-

ten, en de winst op vlak van medicatiegebruik is klein. Eénenzestig procent van de patiënten die sublinguale therapie gebruikten, vertoonden ongewenste effecten die toegeschreven werden aan de behandeling, tegenover 21%

van de placebogebruikers. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn een jeukend of brandend gevoel in de mond en gastro-intestinale klachten²⁷.

Slapeloosheid

- Cognitieve gedragstherapie is niet enkel werkzaam bij primaire, maar ook bij secundaire slapeloosheid.
- Bij de afbouw van benzodiazepines hebben schriftelijk afbouwadvies of tweewekelijkse opvolgconsulten een duidelijke meerwaarde ten opzichte van gangbare zorg.

- De werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie bij primaire slapeloosheid wordt bevestigd in een meta-analyse van 20 studies (1.162 patiënten, gemiddelde leeftijd 56 jaar)^{28,29}.

- Een meta-analyse concludeert dat cognitieve gedragstherapie ook werkzaam is wanneer de slaapklachten gerelateerd zijn aan een andere aandoening zoals depressie of pijn (secundaire slapeloosheid). Van de patiënten die cognitieve gedragstherapie kregen, vertoonde 36% geen slapeloosheid meer op het einde van de behandeling, in vergelijking met 17% in de controlegroep. Er werd ook een positief effect van de behandeling vastgesteld op de aandoening waaraan de slapeloosheid gerelateerd was, met een groter effect bij psychiatrische dan bij medische comorbiditeit. Het effect op de slaapkwaliteit bleef in de verschillende studies minstens 3 à 12 maanden na het stopzetten van de behandeling behouden. Publicatiebias kan niet uitgesloten worden^{30,31}.

- Een kleine RCT onderzocht een groepsinterventie gebaseerd op *mindfulness (mindful awareness practices for daily living)* bij 49 ouderen met slapeloosheid en vond meer verbetering in de subjectieve slaapkwaliteit en het dagelijks functioneren na deze interventie in vergelijking met een controlegroep die enkel voorlichting over slaap gekregen had^{32,33}. De resultaten zijn

beloftevol, aangezien de methode ook toepasbaar is bij minder mobiele ouderen³².

- Om te onderzoeken hoe patiënten nog beter gemotiveerd kunnen worden bij het afbouwen van benzodiazepines, werd in een RCT bij langdurige gebruikers uit 21 eerstelijnspraktijken in Spanje afbouwadvies met schriftelijke instructies vergeleken met afbouwadvies met tweewekelijkse opvolgconsulten, en met een controlegroep die enkel gangbare zorg kreeg³⁴: in beide interventiegroepen was 45% van de patiënten gestopt na 12 maanden, versus 15% in de groep die gangbare zorg kreeg.

- Een *Cochrane Review* onderzocht het effect van diverse niet-medicamenteuze interventies geassocieerd aan de afbouw van benzodiazepines. Het toevoegen van cognitieve gedragstherapie resulteert in een grotere stopkans op korte termijn, maar heeft op lange termijn geen meerwaarde. Er is onvoldoende evidentie om het gebruik van *motivational interviewing* (waarbij via specifieke gesprekstechnieken getracht wordt de motivatie om te stoppen te verhogen) aan te raden. De evidentie suggereert dat de huisarts die problematisch benzodiazepinegebruik bij zijn patiënten wil aanpakken, beter een brief op maat van de individuele patiënt verstuurt dan een standaardbrief^{35,36}.

Urine-incontinentie

Een recent artikel over mirabegron geeft deze β_3 -adrenoceptoragonist een beperkte plaats in de aanpak van urine-incontinentie³⁷. Vergeleken met placebo hebben patiënten met mirabegron één mictie- en één incontinentie-episode minder per 48 uur. Er is geen significant verschil in werkzaamheid aangetoond in de vergelijkende

studies met tolterodine of solifenacine. Typische anticholinerge ongewenste effecten waaronder monddroogte, zijn minder frequent met mirabegron. De belangrijkste ongewenste effecten zijn hartritme stoornissen, een dosisafhankelijke stijging van de bloeddruk, urineweginfecties, urolithiasis en soms ernstige huidreacties.

Voorkamerfibrillatie

- Er bestaan geruststellende gegevens over het bleedingsrisico van de nieuwe orale anticoagulantia. Studies met patiënten uit de dagelijkse praktijk nuanceren deze resultaten en dus blijft voorzichtigheid geboden.
- Idarucizumab is een mogelijk antidotum voor dabigatran.
- Bij patiënten met hartfalen lijkt digoxine niet geassocieerd aan een verhoogd risico van sterfte, en het risico van ziekenhuisopname is geringer.

- De auteurs van een meta-analyse van 10 RCT's besluiten dat bij patiënten ouder dan 75 jaar nieuwe orale anticoagulantia vergeleken met een conventionele behandeling, niet geassocieerd zijn aan een verhoogd risico van bloedingen³⁸. In de preventie van CVA of systemische embolie zijn nieuwe orale anticoagulantia bij ouderen met voorkamerfibrillatie (4 RCT's) beperkt werkzamer dan een conventionele behandeling. Aangezien de patiënten in deze RCT's minder comorbiditeit hadden en minder polyfarmacie vertoonden dan de meeste ouderen in de dagelijkse praktijk, benadrukken de auteurs om voorzichtig te blijven bij ouderen met comorbiditeit, zeker bij nierinsufficiëntie en laag lichaamsgewicht.

- Een retrospectieve cohortstudie vergeleek gedurende 14 maanden het bleedingsrisico van dabigatran met warfarine bij patiënten met een recente diagnose van voorkamerfibrillatie³⁹. Vergeleken met warfarine geeft dabigatran een hoger risico op het totale aantal bloedingen en op majeure, gastro-intestinale en urogenitale bloedingen. Het risico van een

intracranieële bloeding is lager met dabigatran. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen hoge en lage doses dabigatran. Hoewel deze resultaten gedeeltelijk consistent zijn met de resultaten uit de RE-LY studie (toename van het aantal gastro-intestinale bloedingen en afname van het aantal intracranieële bloedingen) spreekt deze studie eerder observationeel onderzoek tegen dat geen toename van het aantal bloedingen toonde. Deze studie met patiënten die representatief zijn voor de dagelijkse praktijk nuanceert de resultaten van RCT's en geeft een realistischer beeld³⁹.

- Idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, is in een fase 1-studie met 47 gezonde vrijwilligers onderzocht als mogelijk antidotum voor dabigatran⁴⁰. Uit stollingstesten (secundair eindpunt) blijkt dat dit antilichaam onmiddellijk het antitrombotisch effect van dabigatran blokkeert. Er werden geen belangrijke ongewenste effecten (primair eindpunt) vastgesteld. Deze resultaten zijn hoopgevend maar moeten nog bevestigd worden in grotere fase 3-studies bij patiënten die representatief zijn voor de dagelijkse praktijk.

- Een RCT vergeleek katheterablatie met antiaritmica bij 127 patiënten met symptomatische paroxismale voorkamerfibrillatie⁴¹. De geïncludeerde patiënten waren nog niet behandeld met antiaritmica en waren gemiddeld 55 jaar. Na 2 jaar waren er minder patiënten met een gedocumenteerd recidief van atriale tachyarritmie in de ablatiegroep (54,5%) vergeleken met de antiaritmica-groep (72,1%). Er was geen verschil in levenskwaliteit tussen beide groepen. In de ablatiegroep onderging 13,6 % een tweede ablatie en er trad bij 9% van de patiënten een ernstig ongewenst effect op, voornamelijk pericardtamponade.

- De auteurs van een meta-analyse onderzochten op basis van individuele patiëntengegevens uit 10 RCT's de werkzaamheid van β -blokkers bij patiënten met hartfalen én voorkamerfibrillatie⁴². Bij patiënten met hartfalen en een sinusaal ritme geven β -blokkers een significante reductie van de mortaliteit, wat niet het geval is bij patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie. Deze vaststelling gold voor verschillende subgroepen met hartfalen en voorkamerfibrillatie wat ook de ernst van hartfalen, de hartfrequentie, de linker-ventrikel-ejectiefraction en de leeftijd was. De auteurs besluiten dat β -blokkers niet nood-

zakelijk als eerste keuze moeten beschouwd worden bij hartfalen en voorkamerfibrillatie. In commentaarstukken^{43, 44} worden de beperkingen van deze meta-analyse opgesomd maar wordt de plaats van β -blokkers in de aanpak van hartfalen met of zonder voorkamerfibrillatie niet ter discussie gesteld.

- Een aantal observationele studies en meta-analyses hebben digoxine in verband gebracht met een verhoogd risico van mortaliteit. Een recente systematische review met meta-analyse onderzocht dit risico zowel in observationele studies als in RCT's⁴⁵. Terwijl de meta-analyse van de observationele studies, ook na correctie voor *confounders*, een verhoogde mortaliteit toont, wordt met de gegevens van de RCT's met digoxine geen verhoogd risico van mortaliteit gezien, wel een verlaging van het risico van ziekenhuisopname.

Benigne prostaathypertrofie, fluor vaginalis: over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in de Folia vereisen.

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

RECENTE INFORMATIE NOVEMBER 2015

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- ***Harpagophytum*** (Arkoflex®; hoofdstuk 9.4. Artrose) is een plant waarvan de wortel anti-inflammatoire en analgetische eigenschappen zou hebben. Deze specialiteit heeft in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) als

indicatie “de symptomatische behandeling van mineure pijnlijke gewrichtsaandoeningen”. Het gaat om een registratie die toegekend is op basis van “traditioneel gebruik” [wat betreft de reglementering in verband met geneesmiddelen op