

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### Stabiele angor

Percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) uitgevoerd tussen 1999 en 2004 had na 15 jaar geen meerwaarde qua overleving bij patiënten met stabiel coronairlijden, vergeleken met medicamenteuze behandeling.

- In de gerandomiseerde COURAGE-trial bij 2.287 patiënten met coronairlijden, werd onmiddellijke PTCA plus optimale medicamenteuze behandeling (acetylsalicylzuur, statine,  $\beta$ -blokker en ACE-inhibitor of sartaan) vergeleken met medicamenteuze behandeling alleen; na 5 jaar was er geen

verschil in mortaliteit en morbiditeit<sup>1</sup>. Bij follow-up tot 15 jaar na randomisatie bleek het verschil qua mortaliteit evenmin significant<sup>2</sup>. Het ging over PTCA uitgevoerd tussen 1999 en 2004, en het is niet uitgesloten dat de evolutie van de invasieve techniek dergelijke resultaten zou beïnvloeden.

### Jicht

- Bij patiënten met jicht lijkt gebruik van colchicine of van urinezuurverlagende therapie gepaard te gaan met een verminderd cardiovasculair risico en een verminderde mortaliteit.  
- Allopurinol blijft bij chronische hyperuricemie de eerstekeuzebehandeling ten opzichte van febuxostat, op basis van de grotere ervaring met allopurinol.

- In een Amerikaanse cohortstudie bij 1.002 patiënten met jicht ging gebruik van colchicine gepaard met een verminderd risico van myocardinfarct, CVA en TIA (primaair eindpunt). Colchicinegebruik ging eveneens gepaard met een lagere mortaliteit (secundair eindpunt). Gerandomiseerd onderzoek is nodig om een causaal verband te kunnen aantonen, vooral omdat het effect in de cohortstudie niet toenam bij een langere behandelingsduur<sup>3,4</sup>.

- Volgens een cohortstudie in Taiwan (n=40.623) ging urinezuurverlagende therapie (meestal allopurinol of benzbromaron) bij patiënten met jicht gepaard met een daling van de cardiovasculaire en totale mortaliteit. Gerandomiseerd onderzoek is nodig om een causaal verband te kunnen aantonen<sup>5,6</sup>.

- Een artikel in het Geneesmiddelenbulletin geeft een stand van zaken over de toediening van febuxostat, een xanthine-oxidase-inhibitor

zoals allopurinol, bij patiënten met chronische hyperuricemie<sup>7</sup>. In gerandomiseerde non-inferioriteitsstudies weerspiegelt de daling in de serumurinezuurconcentratie zich niet in een lagere incidentie van jichtaanvallen of een vermindering van tophi ten opzichte van allopurinol. In alle studies werd allopurinol in een suboptimale dosis onderzocht, zodat het effect van febuxostat t.o.v. dit van allopurinol op de serumurinezuurconcentratie wellicht overschat is. De ongewenste effecten van febuxostat op korte termijn zijn vergelijkbaar met deze van allopurinol<sup>7,8</sup>. Het effect van febuxostat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Er zijn meer langetermijnstudies nodig, zowel naar de werkzaamheid als naar de veiligheid van febuxostat. Voor allopurinol, zoals voor febuxostat, is er weinig hard bewijs van werkzaamheid op het voorkomen van jichtaanvallen of tophi, maar allopurinol blijft, gezien de grotere ervaring, de eerste keuze<sup>7</sup>.

## Maagklachten

De tritherapie is voor België nog steeds de eerstekeuzetherapie voor eradicatie van *H. pylori*.

- Bij patiënten met refluxoesofagitis (*gastroesophageal reflux disease* of GERD) was langdurig gebruik van protonpompinhibitoren volgens recent gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek even veilig als een chirurgische ingreep. Bij een gebruiksduur van 5 tot 12 jaar traden zelden ernstige ongewenste effecten op en het risico was vergelijkbaar met dat van een chirurgische ingreep<sup>9,10</sup>.

- Een meta-analyse van individuele patiëntengegevens afkomstig uit placebogecontroleerde RCT's vond geen causaal verband tussen gebruik van esomeprazol en optreden van respiratoire infecties<sup>11,12</sup>. Er dient opgemerkt dat de studies relatief gezonde patiënten includeerden. Bij gehospitaliseerde patiënten werd wel een verband vastgesteld tussen gebruik van zuurremmers en *hospital acquired pneumonia*<sup>12</sup>.

- Een systematische review met netwerkmeta-analyse, waarbij verschillende therapeutische opties zowel direct als indirect met elkaar vergeleken werden, stelt dat standaard

tritherapie (PPI, amoxicilline, clarithromycine) minder werkzaam is voor eradicatie van *H. pylori* dan verschillende andere behandelingsschema's zoals quadritherapie of sequentiële therapie<sup>13,14</sup>. Een verlenging van de tritherapie tot meer dan 7 dagen verhoogt de eradicatiegraad, maar doet ook de kans op ongewenste effecten toenemen. De resultaten van deze meta-analyse houden echter geen rekening met de regionale resistentiecijfers voor *H. pylori*. De meeste studies werden uitgevoerd in landen met hoge resistentiecijfers. Tritherapie kan gebruikt worden in regio's waar er weinig resistentie is voor clarithromycine (<20%; 18,4% in 2011 in België; zie [https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_labo/helicobacter\\_pylori/Rapporten/Helicobacter%20pylori%202011.pdf](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labo/helicobacter_pylori/Rapporten/Helicobacter%20pylori%202011.pdf)); in andere gevallen kan een korte quadritherapie een goed alternatief zijn<sup>13</sup>. In België stelt BAPCOC nog steeds standaard tritherapie als eerste keuze voor: zie Repertorium hoofdstuk 3.1.

## Migraine

*Clinical Evidence* publiceerde een nieuwe update over migraine bij kinderen<sup>15</sup>; de meeste gegevens staan reeds in de Transparantie fiche en wijzigen de conclusies ervan niet.

- Voor de behandeling van de acute migraineaanval bij kinderen vindt men weinig goede studies over paracetamol of NSAID's. Sumatriptan nasaal is het meest bestudeerd en men vindt bij kinderen van 12 tot 17 jaar dat na 2 uur de pijn verminderd is of verdwenen (40% pijnvrij met nasale sumatriptan versus 26% met placebo, 4 RCT's met in totaal 718 deelnemers). De studies waren echter van lage kwaliteit. Er zijn te weinig studies met de andere triptanen om hierover een uitspraak te kunnen doen.

- Ook in verband met de profylactische behandeling van migraine bij kinderen zijn er weinig gegevens. Omwille van schaarse en tegenstrijdige gegevens is het onduidelijk of bij kinderen en adolescenten  $\beta$ -blokkers of flunarizine daarbij werkzaam zijn dan placebo. Topiramaat is in sommige studies wel werkzaam dan placebo bij kinderen en adolescenten, maar de gegevens zijn beperkt en men moet rekening houden met de ongewenste effecten.

## Neuropathische pijn

Nieuwe *Cochrane Reviews* vinden onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van NSAID's, buprenorfine en venlafaxine in de behandeling van neuropathische pijn.

- De beschikbare evidentie over de werkzaamheid van NSAID's bij neuropathische pijn (2 RCT's met resp. 209 en 16 patiënten) is van lage kwaliteit, en pijnvermindering ten opzichte van placebo kan niet aangetoond worden<sup>16</sup>.

- Geen enkele studie over de werkzaamheid van het opioïd buprenorfine voldeed aan de voor deze analyses vooropgestelde inclusiecriteria (gerandomiseerd, dubbel-

blind, behandelingsduur van minstens twee weken)<sup>17</sup>.

- Het bewijs voor de werkzaamheid van het antidepressivum venlafaxine is momenteel te beperkt om dit aan te bevelen als eerste keuze bij neuropathische pijn<sup>18</sup>. Een studie (n= 245) toont wel een statistisch significant effect na 6 weken (56% van de patiënten verbeterd versus 34% met placebo).

## Obesitas

- De cardiovasculaire veiligheid van de associatie van naltrexon+ bupropion is niet aangetoond.

- Liraglutide geeft bij niet-diabetische patiënten na 1 jaar gemiddeld 5,6 kg meer gewichtsverlies dan placebo; over langetermijneffecten op harde eindpunten en gewichtsevolutie na stoppen zijn er geen gegevens.

- De associatie van naltrexon en bupropion in een preparaat met vertraagde afgifte, werd in 2014 door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurd voor de behandeling van obesitas bij volwassenen [niet gecommmercialiseerd in België, situatie op 01/06/16]. De associatie werd onderzocht naar cardiovasculaire veiligheid in een placebogecontroleerde non-inferioriteitsstudie met 8.910 patiënten met overgewicht of obesitas en verhoogd cardiovasculair risico. Bij een interim-analyse (bij het bereiken van 50% van het geplande aantal cardiovasculaire eindpunten) was er geen significant verschil in majeure cardiovasculaire events tussen naltrexon + bupropion en placebo (2,0% versus 2,3%). Ongewenste effecten, waaronder gastro-intestinale last en neurologische symptomen zoals tremor en slapeloosheid, traden vaker

op in de actief behandelde groep. Omwille van het voortijdig afbreken van deze studie, de zeer hoge uitval van patiënten en andere ernstige methodologische problemen kan niet besloten worden of naltrexon + bupropion even veilig is als placebo<sup>19,20</sup>. Een andere studie over de cardiovasculaire veiligheid van naltrexon + bupropion is lopende.

- Liraglutide, een GLP-1-analoog die in België reeds beschikbaar is als Victoza® voor de behandeling van type 2-diabetes, werd in 2015 onder een andere specialiteitsnaam door het EMA goedgekeurd voor de behandeling van obesitas [commercialisering in België verwacht op 01/06/2016]. Recent verscheen de eerste studie met een onderzoeksduur van één jaar. 3.731 obese patiënten zonder diabetes werden gerandomiseerd naar liraglutide 3 mg daags of pla-

cebo, bovenop dieet en lichaamsbeweging. Vergeleken met placebo leidde behandeling met liraglutide na 1 jaar tot 5,6 kg extra gewichtsverlies. Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea en diarree traden vaker op bij patiënten behandeld met liraglutide<sup>21</sup>.

Het is niet geweten of het gewichtsverlies dat behaald werd met liraglutide zich vertaalt naar verandering in morbiditeit en mortaliteit; evenmin zijn er gegevens over het behoud van het gewichtsverlies na stoppen van de behandeling.

## Osteoporose

Nieuwe studies veranderen de boodschap van de Transparantiefiche niet: dagelijkse inname van calcium (1 à 1,2 g/dag) in associatie met vitamine D (800 IE/dag) blijft aanbevolen bij personen met een hoog risico van vitamine D-tekort en bij patiënten die medicamenteus behandeld worden voor osteoporose, dit omdat in alle studies over de behandeling van osteoporose, zowel de controlegroep als de behandelde groep vitamine D en calcium kreeg.

- Een nieuwe systematische review met meta-analyse<sup>22</sup> van studies over het verband tussen de inname van calcium en het risico van fracturen bij personen ouder dan 50 jaar, ligt in de lijn van eerdere gepubliceerde meta-analyses. Calciumsupplementen (al dan niet in combinatie met vitamine D) veroorzaken hooguit een beperkte, klinisch weinig relevante daling van het totale fractuurrisico. Men ziet geen meetbaar effect op heup- en polsfracturen. Wanneer enkel de RCT's met een laag risico van bias werden geïncludeerd

(4 studies, n=44.505), zag men geen statistisch significant effect van calcium op het fractuurrisico. Omdat de geïncludeerde populaties heel divers zijn, kan op basis hiervan geen verdere uitspraak gedaan worden over het toedienen van calcium bij specifieke risicopopulaties. Deze meta-analyse onderzocht ook de inname van calcium via de voeding; er zijn te weinig RCT's hieromtrent om een uitspraak te kunnen doen. Resultaten van cohortstudies over calcium-inname zijn niet eenduidig.

## Rookstop

Een aantal studies werden gepubliceerd waarbij getracht werd de plaats van varenicline en nicotinesubstitutie beter te definiëren.

- Een RCT bij 1.151 gezonde rokers die op korte termijn via een geleidelijke afbouw van sigaretten wilden stoppen met roken, toonde niet alleen dat met 24 weken varenicline het aantal gerookte sigaretten verminderde in vergelijking met placebo, maar ook dat de kans op succesvolle volledige rookstop verhoogde (na 6 maanden: 6,9% met placebo en 32,1% met varenicline; na 1 jaar: 9,9% versus 27%). Alle deelnemers

in de studie kregen intensieve rookstopbegeleiding. Ongewenste effecten kwamen vaker voor met varenicline (voornamelijk gastro-intestinale klachten en slapeloosheid of abnormale dromen). Aangezien deze studie uitgevoerd werd bij gezonde proefpersonen, zou het nuttig zijn deze te herhalen bij rokers met comorbiditeit. Ook dient varenicline vergeleken te worden met andere methodes om rookstop te bereiken

via een geleidelijke reductie van het aantal sigaretten<sup>23</sup>.

- Of langdurig gebruik van nicotinepleisters voordeel biedt, werd onderzocht in een RCT bij 525 rokers<sup>24</sup>. In vergelijking met de standaardduur van 8 weken nicotinepleister, leidt gebruik gedurende 24 of 52 weken niet tot verhoogde abstinentie na 6 of 12 maanden.

- In het verleden werd gewaarschuwd voor neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline. Een systematische review met meta-analyse<sup>25</sup> van alle RCT's met varenicline vond geen verhoogd risico van depressie, suïcidale ideatie of zelfmoordpoging ten opzichte van placebo. Men stelde wel een verhoogd risico van moeheid, slapeloosheid en slaapproblemen vast en een lager risico van angst. Ook een cohortstudie van de Zweedse populatie vond geen verband tussen het gebruik van varenicline en suïcidale ideatie, crimineel gedrag, verkeersongevallen, verkeersovertredingen of psychosen<sup>26</sup>. Bij personen met voorafbestaande psychiatrische stoornissen was er wel een verhoogd risico van angststoornissen en stemmingsstoornissen.

- Een nieuwe *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid van interventies om de therapietrouw aan geneesmiddelen voor rookstop te verbeteren<sup>27</sup>. De bestudeerde interventies in 8 RCT's met in totaal 3.336 deelnemers bestonden uit extra counseling in verband met therapietrouw, maar verschilden wel qua vorm, inhoud en timing. De bestudeerde interventies deden het aantal deelnemers met een vooraf gedefinieerde 'voldoende' (*satisfactory*) therapietrouw toenemen in vergelijking met controle-interventies, maar het effect was niet groot en men zag geen impact op het totale aantal ingenomen doses. De interventies hadden geen duidelijke impact op

de rookstop op korte termijn (<6 maanden), maar op langere termijn (> 6 maanden) was er een klein effect (16 % meer rookstop bij de interventies).

- Een RCT bij 1.086 deelnemers waarbij de nicotinepleister wordt vergeleken met varenicline en met een combinatie van nicotinevervangende middelen (nicotinepleister plus nicotinezuigtablet), kon geen verschil aantonen in abstinentie tussen de drie behandelingen na 26 weken of na 1 jaar (in de drie groepen rond de 20% rookstop)<sup>28</sup>. Men zag wel meer gastro-intestinale en slaapgerelateerde ongewenste effecten met varenicline. Andere RCT's die varenicline vergeleken met de nicotinepleister vonden evenmin een verschil in werkzaamheid tussen beide therapieën<sup>29</sup>. De afwezigheid van een verschil tussen de combinatie van nicotinepleister + nicotinezuigtablet en de nicotinepleister in monotherapie is in tegenstelling tot de *Cochrane Review*, die op basis van heterogene studies besloot tot een voordeel voor de combinatie van nicotinevervangende therapie in vergelijking met monotherapie<sup>30</sup>.

- Er zijn zeer diverse en tegenstrijdige studies verschenen over de e-sigaret (zie Transparantiefiche "Rookstop" op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)). De Hoge Gezondheidsraad heeft hier recent een advies over geschreven (zie <http://www.health.belgium.be/nl/advies-9265-elektronische-sigaret>)

### **Secundaire preventie van CVA, zona:**

over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

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