

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

### ADHD

- Methylfenidaat blijft bij kinderen met een formele diagnose van ADHD de beste optie, maar in studies wordt de werkzaamheid ervan waarschijnlijk overschat.

- Bij adolescenten met ADHD lijken cognitieve gedragstherapie en bepaalde geneesmiddelen de symptomen te verbeteren, maar de kwaliteit van de evidentie is beperkt.

- Guanfacine (dat vroeger in België op de markt was als centraal werkend antihypertensivum) is, in een preparaat met verlengde afgifte, sedert september 2015 Europees vergund voor de behandeling van ADHD bij kinderen vanaf zes jaar, bij wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of niet werkzaam zijn. De betreffende specialiteit is in België nog niet beschikbaar (situatie op 1/11/2016). Meer details zijn te vinden in de elektronische versie van dit artikel op de BCFI-website.

- Een *Cochrane Review* concludeert dat methylfenidaat bij kinderen met ADHD de symptomen vermindert volgens het oordeel van de leerkracht, en de levenskwaliteit verbetert volgens het oordeel van de ouders<sup>1</sup>. Methylfenidaat blijft het meest onderzochte geneesmiddel bij ADHD, maar de evidentie is van zeer lage kwaliteit zodat de grootte van het effect overschat wordt. Vooral het gebrek aan blindering is een probleem in deze studies. In deze kortdurende studies (mediaan 2 maanden) werden geen ernstige ongewenste effecten vastgesteld. Voor meer details over deze *review*, zie Folia februari 2016<sup>2,3</sup>.

- De meeste studies over ADHD zijn uitgevoerd bij kinderen. Over de veel minder bestudeerde behandeling van ADHD bij adolescenten verscheen een systematische review. Psychosociale therapie (gedragsmatige technieken, cognitieve technieken of vaardigheidstraining) geeft wisselende resultaten op het vlak van ADHD-symptomen en academische prestaties<sup>4</sup>. De meeste studies vertonen methodologische tekortkomingen. De enige studie van goede kwa-

liteit over cognitieve gedragstherapie in associatie met ADHD-medicatie stelt meer symptoomverbetering vast dan met alleen medicatie<sup>5,6</sup>. Wat betreft de medicamenteuze behandeling van adolescenten kon beperkt en kortdurend onderzoek de werkzaamheid aantonen voor methylfenidaat, amfetamines, atomoxetine en het centraal werkend antihypertensivum guanfacine<sup>4</sup>. Voor elk van deze middelen is de symptoomverbetering klinisch relevant (winst ten opzichte van placebo variërend van 5 tot 8 punten op de *ADHD Rating Scale*, een schaal van 0 tot 54).

- Recente cohortstudies suggereren dat ADHD bij volwassenen een andere aard is dan bij kinderen: slechts een kleine minderheid van de kinderen met ADHD had nog steeds de diagnose als jongvolwassene, en de meeste jongvolwassenen met ADHD hadden nooit de diagnose als kind<sup>13-16</sup>. Volgens een bijhorend editoriaal is conclusies trekken voorbarig, onder andere omdat de kinderen slechts tot de leeftijd van 18 tot 19 jaar opgevolgd werden en de diagnose ADHD bij volwassenen gebaseerd was op zelfrapportering<sup>16</sup>.

### Angststoornis

Een recente meta-analyse versterkt de evidentie dat antidepressiva het risico van suïcidaliteit en agressie bij kinderen en adolescenten verhogen. Daarenboven legt deze meta-analyse nogmaals de onvolledige rapportering van de ongewenste effecten in studies bloot.

Er is controverse over het toegenomen risico van suïcidaliteit en agressie bij inname van antidepressiva. Een nieuwe meta-analyse onderzocht dit risico aan de hand van klinische studierapporten over SSRI's en SNRI's, ingediend bij een regulerende instantie (of vermeld op de website van de firma's verantwoordelijk voor duloxetine

en fluoxetine)<sup>17</sup>. Volgens de beschikbare gegevens vertoonden kinderen en adolescenten die antidepressiva namen, tweemaal meer risico van suïcidaliteit en agressie dan gebruikers van placebo; bij volwassenen was het risico niet significant verhoogd. De auteurs meldden wel dat ze geen toegang kregen tot heel wat documenten.

## Benigne prostaathypertrofie

Nieuwere geneesmiddelen zoals silodosine en tadalafil, gebruikt bij LUTS ('*lower urinary tract symptoms*') veroorzaakt door benigne prostaathypertrofie (BPH), zijn werkzamer dan placebo en even werkzaam als tamsulosine. Associëren van een anticholinergicum aan een  $\alpha$ -blokker levert geen meerwaarde ten opzichte van een  $\alpha$ -blokker alleen.

Een recente systematische review<sup>18</sup> evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van nieuwere geneesmiddelen die kunnen gebruikt worden bij LUTS (*lower urinary tract symptoms*) veroorzaakt door benigne prostaathypertrofie (BPH). Alfa-blokkers, anticholinergica en fosfodiësterase type 5-inhibitoren werden onderzocht. Zoals reeds vermeld in de Transparantiefiche zijn silodosine (een nieuwe  $\alpha$ -blokker) en tadalafil (een fosfodiësterase type 5-inhibitor) werkzamer dan placebo. Ze blijken even werkzaam als tamsulosine, maar met mogelijk meer ongewenste effecten. De associatie van een  $\alpha$ -blokker met

een anticholinergicum bleek niet werkzamer dan een  $\alpha$ -blokker alleen en ging vaak gepaard met meer ongewenste effecten.

Voor vele van de bestudeerde middelen was er onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen. Er zijn ook onvoldoende gegevens over ongewenste effecten en over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn van al deze middelen.

De anticholinergica hebben in België niet de indicatie BPH, maar wel de indicatie 'overactieve blaas'. Van de fosfodiësterase-inhibitoren heeft in België enkel tadalafil 5 mg de indicatie BPH.

## Dementie

- Het effect van omega-3-vetzuren op onder andere cognitie en dagelijks functioneren bij alzheimerpatiënten verschilt niet van dat van placebo.

- Posthoc-analyse van de DOMINO-studie laat niet toe te besluiten of donepezil de kans op institutionalisering vermindert.

- Een recente RCT bij patiënten met dementie in woonzorgcentra suggereert dat anti-psychoptica succesvol kunnen afgebouwd worden, mits extra sociale interactie.

- Een *Cochrane Review* met meta-analyse onderzocht de rol van omega-3 vetzuren in de behandeling van dementie. Er werden 3 RCT's van goede kwaliteit gevonden die omega-3-vetzuren vergeleken met placebo bij patiënten met milde tot matige alzheimerdementie. Na 6 maanden werd geen effect van deze supplementen waargenomen op levens-

kwaliteit, mentale gezondheid, cognitief functioneren, of ADL ('*Activities of Daily Living*' of algemene dagelijkse levensverrichtingen)<sup>19</sup>.

- De DOMINO-studie vergeleek het effect van het voortzetten van donepezil, het staken van donepezil, het vervangen van donepezil door memantine, of het toevoegen van memantine aan donepezil bij 295 thuiswo-

nende patiënten die gedurende 2 tot 3 jaar donepezil genomen hadden en tijdens deze periode progressie vertoonden naar matige tot ernstige dementie. Eerder werden de resultaten van de primaire eindpunten (veranderingen in het cognitief functioneren en ADL) besproken in de Transparantiefiche [zie Folia december 2012]. Recent werden ook posthoc-analyses van het secundaire eindpunt “institutionalisering” gepubliceerd<sup>20</sup>.

Na 1 jaar werd bijna een verdubbeling gezien van het risico van institutionalisering bij het staken van donepezil ten opzichte van het verder nemen van donepezil, namelijk 31% versus 18%. Na 4 jaar opvolging was er echter geen verschil meer. De analyse na één jaar was niet op voorhand bij het studieopzet gespecificeerd, wat de conclusies minder betrouwbaar maakt<sup>21</sup>. De auteurs zelf geven aan dat de resultaten om deze reden hoogstens als richtinggevend mogen beschouwd worden. Bovendien was dit resultaat niet te verklaren door de beperkte verbeteringen in cognitief functioneren en ADL, de primaire eindpunten<sup>21</sup>. Bijkomend onderzoek moet uitwijzen of het staken van donepezil werkelijk leidt tot een stijging in institutionalisering<sup>20</sup>. Voor me-

mantine werd geen effect vastgesteld.

- In een RCT bij personen met dementie in woonzorgcentra, zag men dat een “*medication review*” (medicatiebeoordeling) het gebruik van antipsychotica met 50% deed dalen. Er werd hierbij echter ook een verergering van de neuropsychiatrische symptomen waargenomen. In de groepen die naast “*medication review*”, extra sociale interactie (bestaande uit individueel aangepaste, geplande activiteiten met personeel, familie of vrijwilligers) hadden gekregen, werd geen nadelig effect op de neuropsychiatrische symptomen gezien. Er werd bovendien een daling van de mortaliteit vastgesteld bij deze groep (*odds ratio* 0,26; 95%-BI 0,13 tot 0,51, statistisch significant), terwijl dit verschil bij ‘*medication review*’ alléén niet statistisch significant was (*odds ratio* 0,67; 95%-BI 0,39 tot 1,14). In de groepen waar oefentherapie werd gegeven, zag men een verbetering van de neuropsychiatrische symptomen<sup>22</sup>. De resultaten van deze RCT suggereren dus dat het nodig is om de afbouw van antipsychotica te combineren met een niet-medicamenteuze interventie (in dit geval bijkomende sociale interactie of oefentherapie) om het risico van neuropsychiatrische symptomen te beperken<sup>23</sup>.

## Dermatomycose

Een studie van beperkte kwaliteit suggereert dat, bij milde tot matige onychomycose, nagellak met ciclopirox werkzamer is dan nagellak met amorolfine.

Voor de behandeling van milde tot matige onychomycose zou een nagellak met 8% ciclopirox werkzamer zijn dan een nagellak met 5% amorolfine. In een gerandomiseerde studie met 120 volwassenen werd na 48 weken volledige genezing (klinisch en mycologisch) bereikt bij 35% van de deelnemers

met ciclopirox in vergelijking met 12% van de deelnemers met amorolfine. Beide behandelingen werden goed verdragen<sup>24</sup>. Omwille van methodologische beperkingen van deze studie is verder onderzoek noodzakelijk om over een superioriteit van ciclopirox te kunnen spreken<sup>25</sup>.

## Type 2-diabetes

- Een meta-analyse van RCT's met hypoglykemiërende sulfamiden vindt geen negatieve invloed op de totale en cardiovasculaire mortaliteit. De RCT's waren evenwel niet opgezet om het cardiovasculaire risico te onderzoeken.

- Een meta-analyse levert geen argumenten dat bij diabetici met hypertensie maar zonder nefropathie, middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem de morbiditeit en mortaliteit gunstiger beïnvloeden dan andere antihypertensiva.
- Bij associëren van een gliptine aan een hypoglykemiërend sulfamide dient rekening te worden gehouden met een toegenomen risico van hypoglykemie.

- De hypoglykemiërende sulfamiden maken al jaren deel uit van het therapeutisch arsenaal voor type 2-diabetes. Naast hypoglykemie (dosisafhankelijk), het voornaamste ongewenste effect, is cardiovasculaire veiligheid van de hypoglykemiërende middelen al jaren onderwerp van discussie. In de UKPDS 34-studie<sup>26</sup> was er een hogere mortaliteit door diabetes in de groep behandeld met de associatie hypoglykemiërende sulfamide + metformine dan in de groep behandeld met een hypoglykemiërend sulfamide alleen. Dit risico werd echter niet bevestigd door andere gegevens<sup>27-29</sup>. Een meta-analyse van een recent gepubliceerde RCT (47 studies waarin 37.650 patiënten werden geïncludeerd), evalueerde het verband tussen cardiovasculaire en totale mortaliteit, en het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden<sup>30</sup>. Deze meta-analyse geeft geruststellende gegevens wat betreft het gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die dikwijls worden voorgeschreven (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide), in associatie of niet met metformine, bij patiënten met type 2-diabetes. Ten opzichte van andere diabetesbehandelingen (dieet of medicamenteuze behandeling) of van placebo, gaat gebruik van hypoglykemiërend sulfamiden niet gepaard met een verhoging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Hetzelfde geldt voor de associatie metformine + hypoglykemiërend sulfamide ten opzichte van de associatie metformine + ander hypoglykemisch middel.

- De vraag naar de beste therapeutische keuze voor de behandeling van hyperten-

sie bij diabetici is regelmatig onderwerp van discussie. Waar de gegevens betreffende diabetici met nefropathie pleiten voor de inhibitoren van het renine-angiotensinesysteem<sup>31</sup>, is dit minder duidelijk bij diabetici zonder nefropathie<sup>32,33</sup>. Een meta-analyse<sup>34</sup> evalueerde de diabetescomplicaties (morbiditeit en mortaliteit) in functie van de gebruikte antihypertensieve behandeling en vergeleek de inhibitoren van het renine-angiotensinesysteem ten opzichte van de andere antihypertensieve middelen. In een diabetische populatie waarvan het merendeel geen nefropathie vertoonde, waren de thiaziden, de calciumantagonisten en de  $\beta$ -blokkers niet minder doeltreffend dan ACE-inhibitoren of sartanen ter vermindering van de morbiditeit en mortaliteit te wijten aan diabetes.

- Het risico van hypoglykemie met de associatie gliptine + hypoglykemiërend sulfamide werd geëvalueerd<sup>35</sup> in een meta-analyse die een verhoogd risico bevestigt van ongeveer 50 % (RR 1,52 ; 95 %-BI 1,29 tot 1,80) ten opzichte van de associatie sulfamide/placebo. Dit komt neer op een *Number Needed to Harm* (NNH) van 17 over een behandelingsperiode van 6 maanden. Voor deze meta-analyse werd een vertekening gevonden die een overschatting van het risico zou kunnen geven<sup>36</sup>. Dit neemt niet weg dat voorzichtigheid geboden is bij associatie van hypoglykemiërende sulfamiden met gliptinen die beide de insulinesecretie stimuleren, wat betekent dat de dosis van het hypoglykemiërende sulfamide eventueel dient verlaagd te worden.<sup>37</sup>

## Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Oraal fenylefrine was in een RCT niet werkzaam bij nasale congestie door allergische rhinitis.

Oraal fenylefrine is niet werkzaam bij nasale congestie door allergische rhinitis. Dit blijkt uit een open-label RCT met 539 volwassenen met allergische rhinitis die gerandomiseerd werden naar verschillende doses

fenylefrine of placebo gedurende 7 dagen. Omwille van het gebrek aan werkzaamheid en het risico van (cardiale en centrale) ongewenste effecten is oraal fenylefrine geen optie bij allergische rhinitis<sup>38, 39</sup>.

## Urine-incontinentie

Een systematische review bevestigt de conclusies van de Transparantiefiche: anticholinergica zijn bij overactieve blaas beperkt werkzaam op korte termijn, maar hebben een niet verwaarloosbaar risico van ongewenste effecten. Mirabegron is geen goed alternatief voor de anticholinergica.

- Een systematische review verzamelde alle RCT's die anticholinergica onderling vergelijken in de behandeling van overactieve blaas<sup>40</sup>. Deze review bevestigt de conclusies van de Transparantiefiche: anticholinergica zijn bij overactieve blaas beperkt werkzaam op korte termijn, maar hebben een niet verwaarloosbaar risico van ongewenste effecten. Er is onvoldoende bewijs dat de voordelen van een langetermijnbehandeling met een anticholinergicum opwegen tegen de potentiële nadelen. Geen enkel anticholinergicum (ook niet de nieuwere) kan overtuigend superioriteit aantonen tegenover de andere, omwille van methodologische problemen in de studies (niet-equivalente doses, onvoldoende evaluatie van ongewenste effecten, selectief rapporteren, publicatiebias). De verschillen in werkzaamheid die worden vastgesteld in RCT's zijn

daarenboven klein en niet klinisch relevant. Mirabegron, een  $\beta_3$ -adrenerge receptoragonist, is geen goed alternatief omdat het in vergelijking met de anticholinergica geen voordeel toont op vlak van werkzaamheid, en extra risico's geeft (hypertensie, tachycardie).

- Verschillende bronnen vragen aandacht voor het risico van hypertensie (soms leidend tot cerebrovasculaire incidenten) met mirabegron<sup>40-43</sup>. Na meldingen van hypertensieve crises en CVA is mirabegron volgens de SKP gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk  $\geq 180$  mmHg en/of diastolische bloeddruk  $\geq 110$  mmHg). Er wordt ook aanbevolen om bij alle patiënten de bloeddruk te controleren alvorens de behandeling te starten en deze gedurende de behandeling regelmatig op te volgen.

## Voorkamerfibrillatie

Het blijft onduidelijk hoe de verschillen in werkzaamheid en in risico van majeure bloedingen tussen DOAC's (*Direct Oral Anticoagulants*) en vitamine K-antagonisten die gevonden worden in recente meta-analyses, de keuze mee moeten helpen bepalen.

Er zijn opnieuw drie meta-analyses van de RCT's over DOAC's (vroeger ook wel NOAC's genoemd); zie de elektronische ver-

sie van dit artikel op de BCFI-website, en het artikel over de DOAC's dat zal verschijnen in de Folia van januari 2017.

**Slapeloosheid, fluor vaginalis:** 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.