

Update Transparantiefiches

December 2014

Inhoud

ADHD	2
Angst.....	8
Benigne prostaathypertrofie	12
Dementie	15
Dermatomycosen	23
Type 2-diabetes	24
Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)	37
Slapeloosheid	39
Urine-incontinentie	44
Vaginale fluor	46
Voorkamerfibrillatie	47

ADHD

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Definitie en epidemiologie

De definitie van aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) werd herzien in DSM-5^{1,2}. Er is gebleken dat ADHD een stoornis is die weliswaar begint in de kindertijd, maar voor sommige patiënten op volwassen leeftijd kan blijven bestaan.

Net als in de DSM-IV zijn de symptomen onderverdeeld in twee categorieën, nl. onoplettendheid en hyperactiviteit/impulsiviteit. Kinderen moeten minstens zes symptomen hebben uit de categorie onoplettendheid en/of hyperactiviteit/impulsiviteit. Bij adolescenten (ouder dan 17 jaar) en volwassenen zou volgens DSM-5 reeds een betrouwbare diagnose kunnen gesteld worden op basis van vijf symptomen per categorie^{3,4}.

In de DSM-5 geldt dat voor de diagnose bij volwassenen de symptomen vóór de leeftijd van 12 jaar aanwezig moeten geweest zijn, en niet vóór de leeftijd van 7 jaar zoals in DSM-IV.⁴

Natuurlijk verloop

Een prospectieve studie met een follow-up van 33 jaar toont aan dat kinderen met ADHD een slechtere prognose op volwassen leeftijd hebben op sociale, economische en psychiatrische uitkomsten⁵.

Twee prospectieve follow-up studies tonen aan dat 11 tot 30% van de kinderen na 6 jaar à 7 jaar niet meer voldeden aan de ADHD criteria^{6,7,a}. Dit resultaat moet de clinicus aansporen om de diagnose regelmatig opnieuw te evalueren⁸. Significante voorspellers van diagnostische stabiliteit bij ADHD zijn uiterlijke (hyperactiviteit, agressie, aandachtsproblemen) en innerlijke gedragssymptomen (angst, depressie, somatisatie), psychopathologie bij een van de ouders en een lage socio-economische status⁷.

- a. Een prospectieve cohortstudie toonde aan dat 89% van de kinderen met ADHD (n=207) en een gemiddelde leeftijd van 4,4 jaar na zes jaar nog voldeden aan de ADHD criteria (CTRS-R:L voor ouders en leerkrachten)⁹. Dit percentage is hoger dan in andere studies door de ernst van ADHD in deze studie. Ondanks de vroege interventie kon toch een hoge stabiliteit in diagnose gevonden worden⁶.

Een cohort studie met 120 kinderen tussen 3 en 6 jaar kon een diagnostische stabiliteit aantonen bij 70% van de kinderen zeven jaar na de initiële diagnose⁷. De initiële diagnose werd bekomen door een multidisciplinaire aanpak in derde lijn (psychologische tests, maar ook testen naar cognitieve vaardigheden, taal, vragenlijsten voor leerkrachten en begeleiders in verband met gedrag). De diagnose van ADHD na zeven jaar werd gesteld door de *Vanderbilt ADHD Diagnostic Rating Scale* voor ouders en leerkrachten, *PGA (Parent Global Assessment)* en *CSHCN (Children Special Health Care Needs Screener)*. Voorspellers van de diagnostische stabiliteit zijn externe (OR=10,3; 95%-BI 1,3 tot 79,2) en interne gedragssymptomen (OR= 10,3; 95%-BI 1,07 tot 99,6) (op basis van *Behavior Assessment System for Children*), voorgeschiedenis van psychopathologie bij een van de ouders (OR=34,6; 95%-BI 2,0 tot 606,3) en de familiale socio-economische status (*income-to-needs ratio* OR=0,5; 95%-BI 0,3 tot 0,7). 30% van de kinderen die opnieuw

geëvalueerd werden, voldeed na 7 jaar niet meer aan de ADHD-criteria en bij 15 van deze 26 kinderen werd een andere diagnose gesteld.

Medicamenteuze behandeling bij kinderen en adolescenten

Lisdexamfetamine dimesylaat, een prodrug van amfetamine, is een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van kinderen en adolescenten met ADHD bij wie methylfenidaat onvoldoende effect geeft (tweede lijn)¹⁰. Het is geregistreerd op Europees niveau, maar niet op de markt in België.

Beperkte beschikbare gegevens tonen aan dat lisdexamfetamine een klinisch voordeel heeft bij de behandeling van ADHD in vergelijking met placebo. Studies met lisdexamfetamine waren van zeer korte duur (onderhoudsbehandeling van minder dan zes weken).

Op basis van één vergelijkende studie blijkt lisdexamfetamine iets werkzaamere dan atomoxetine na 9 weken behandeling bij kinderen die onvoldoende reageerden op methylfenidaat^a. Resultaten op langere termijn zijn onbekend¹¹.

- a. Deze RCT vergelijkt de werkzaamheid en veiligheid van lisdexamfetamine dimesylaat (30, 50 of 70 mg/d) met atomoxetine (< 70 kg, 0,5 tot 1,2 mg/kg met dosis < 1,4 mg/kg en ≥ 70 kg, 40, 80 tot 100 mg/dag) gedurende negen weken bij 207 kinderen (leeftijd tussen 6 en 17 jaar) die onvoldoende reageerden op methylfenidaat¹¹. 75% van de patiënten beëindigde de studie. De tijd tot een eerste klinische respons (met de *Clinical Global Impressions-Improvement score* (CGI-I)) was significant korter met lisdexamfetamine (12 dagen, 95%-BI 8 tot 16 dagen) dan met atomoxetine (21 dagen, 95%-BI 15 tot 23). Na negen weken behandeling was het verschil met de start op basis van de ADHD-RS-IV totale score significant beter voor lisdexamfetamine (LSM= -6,5 (95%-BI -9,3 tot -3,6, *effect size*= 0,56). Er was geen verschil in het aantal gerapporteerde ongewenste effecten. De ongewenste effecten die leidden tot het stopzetten van de behandeling met lisdexamfetamine waren agitatie, gewichtsverlies, huidschilfering, onverschilligheid, irritatie, misselijkheid, slapeloosheid en tics. Na negen weken behandeling werd een verhoogde systolische en diastolische bloeddruk en polsslag vastgesteld voor zowel lisdexamfetamine als atomoxetine.

Ongewenste effecten van lisdexamfetamine zijn gelijkaardig aan methylfenidaat en atomoxetine. Het is belangrijk om cardiovasculaire risicofactoren te bepalen vooraleer de behandeling te starten en hartslag, bloeddruk en lengtegroei regelmatig te monitoren¹⁰.

Methylfenidaat is vooral onderzocht bij kinderen met een normale ontwikkeling¹³. Onderzoekers suggereerden eerder dat behandeling met stimulantia minder effectief zou zijn bij kinderen met ADHD en laag IQ in vergelijking met kinderen met ADHD en normale ontwikkeling. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie onderzocht kortwerkend methylfenidaat bij kinderen met ernstige ADHD en een laag IQ of symptomen van autisme^a. Methylfenidaat verbeterde na 16 weken de ADHD symptomen volgens het oordeel van de ouders en de leerkrachten, met een respons van 40% versus 7% met placebo¹⁴. Typische ongewenste effecten zoals slaapproblemen en verminderde eetlust werden eveneens gerapporteerd in deze studie.

- a. Deze dubbelblinde gerandomiseerde studie volgde 122 kinderen (leeftijd 7 – 15 jaar) met ernstige ADHD en een laag IQ (30-69) gedurende 16 weken. Kortwerkend methylfenidaat in een dosis geoptimaliseerd per patiënt (0,5 mg/kg/d, 1,0 mg/kg/d of 1,5 mg/kg/d) werd vergeleken met

placebo over 16 weken. Methylfenidaat was beter dan placebo volgens een evaluatie a.h.v. de 'Conners' Rating Scales' door de ouders (*effect size*,39; 95%-BI 0,09 tot 0,70) en de leerkrachten (*effect size* 0,52; 95%-BI 0,23 tot 0,82). Veertig procent in de methylfenidaat groep versus 7% in de placebo groep was verbeterd op basis van de CGI schaal (*Clinical Global Impression Scale*). IQ of symptomen van autisme hadden geen effect op de primaire eindpunten.

Niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen

Een dubbelblinde RCT van goede kwaliteit kon bij volwassenen een statistisch en klinisch relevant effect aantonen van micronutriëntentherapie na 8 weken behandeling^a. Deelnemers aan de studie rapporteerden zowel een verbetering op het vlak van onoplettendheid als van hyperactiviteit/impulsiviteit¹⁵, zonder toename van ongewenste effecten. Het klein effect volgens het oordeel van de clinicus kan volgens de auteurs van de studie verklaard worden door het beperkte contact met de deelnemende patiënten¹⁶.

- a. Een dubbelblinde RCT bij 80 volwassenen (≥ 16 jaar) met ADHD (volgens DSM-4 criteria) evalueerde het effect van micronutriëntentherapie (16 mineralen + alle vitamines behalve vitamine K) versus placebo over een studieduur van 8 weken¹⁶. Enkel patiënten zonder psychiatrische medicatie werden geïncludeerd (medicatievrij gedurende 4 weken). Het volgen van therapie was wel toegelaten. Op basis van zelfrapportering (CAARS-S:L, *effect size* 0,61) en evaluatie door een observator (CAARS-O:L, *effect size* 0,59) werd een statistisch significant, middelmatig effect gevonden van micronutriëntentherapie. Het effect volgens het oordeel van de clinicus (CAARS-C-L: *effect size* 0,23; *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: effect size* 0,41) was niet statistisch significant.

Medicamenteuze behandeling bij volwassenen

Atomoxetine, aanvankelijk enkel geregistreerd voor kinderen vanaf zes jaar en adolescenten, is nu ook geregistreerd voor de behandeling bij volwassenen waarbij de symptomen van ADHD reeds aanwezig waren in de kindertijd¹⁷. De SKP vermeldt dat behandeling met atomoxetine enkel aangewezen is bij matig ernstige vormen van ADHD met minstens matige impact op het functioneren in minstens twee verschillende situaties¹⁸.

De uitbreiding is gebaseerd op zes kortdurende RCT's (duur van 10 tot 16 weken, met in totaal 1.958 patiënten) en vier RCT's met een duur van zes maanden.

In elke kortdurende RCT was atomoxetine statistisch significant beter dan placebo en verminderden de klachten en symptomen van ADHD. De klinische relevantie van de gevonden verschillen is echter twijfelachtig¹⁷.

In drie studies met een duur van zes maanden vertoonde atomoxetine een matige werkzaamheid; 1 studie vond geen effect. Er was een grote placeborespons in het verminderen van ADHD-gedragingen maar geen verbetering op het vlak van functionele beperkingen¹⁷.

Geneesmiddelenbulletin twijfelt over de risico-batenverhouding bij volwassenen¹⁷. De klinische relevantie van de werkzaamheid is onduidelijk en er is geen zekerheid over de veiligheid op lange termijn (mogelijke toename van suicidaliteit, agressie, leverschade en cardiovasculaire ongewenste effecten).

Ongewenste effecten

De FDA waarschuwt dat het gebruik van **methylfenidaat of atomoxetine** in zeldzame gevallen geassocieerd kan zijn met priapisme¹⁹. De FDA adviseert zorgverstrekkers de symptomen van priapisme met hun patiënten te bespreken zodat zij de symptomen leren herkennen en medische hulp kunnen inroepen. Jongeren kunnen mogelijk het probleem niet herkennen of zich ervoor schamen.

Een prospectieve longitudinale studie stelde vast dat behandeling met **stimulantia** voor ADHD bij adolescenten gepaard ging met een lager risico om vier jaar later een psychische stoornis door middelenmisbruik (*Substance use disorder* of SUD) of nicotineafhankelijkheid te ontwikkelen^{a,20}. Op het einde van het onderzoek was de leeftijd van de deelnemers (gemiddeld 16 jaar) wel nog altijd lager dan de aanvangsleeftijd voor SUD (gemiddeld 20 jaar)²¹. Het beschermend effect vermindert echter met de leeftijd²⁰. Een vroege start met stimulantia zou volgens de auteurs dus enkel voor uitstel van het middelenmisbruik zorgen, maar kan wel belangrijk zijn vanuit klinisch standpunt²¹.

- a. In een prospectieve longitudinale studie werden 599 kinderen ouder dan 12 jaar met ADHD gedurende vier jaar opgevolgd wat betreft geneesmiddelen- en alcoholmisbruik (*Diagnostic Interview Schedule for Children* (DISC-IV-P), *Alcohol Use Disorders Identification test* (AUDIT), *Drug Abuse Screening Test* (DAST)) en nicotineafhankelijkheid (DISC-IV-P en *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND)). Kinderen met ADHD maar zonder behandeling (n=61) hadden 2,6 keer meer risico (95%-BI 1,4 tot 5) op het ontwikkelen van een psychische stoornis door middelenmisbruik, dan kinderen zonder ADHD (n=211) en een tweemaal hoger risico (95%-BI 1,1 tot 3,6) dan kinderen met ADHD en stimulantia-gebruik (n=327). De incidentie van psychische stoornis door middelenmisbruik voor de gezonde controlegroep en de stimulantia-groep was vergelijkbaar. Zowel stimulantia-gebruikers (HR=3,6, 95%-BI 1,3 tot 9,9) als niet-gebruikers (HR = 3,8; 95%-BI 1,1 tot 13,3) hadden een verhoogd risico op nicotineafhankelijkheid vergeleken met de controlegroep. De kleine controlegroep verminderde echter de statistische power van de studie²⁰.

Omtrent het suïciderisico zijn er tegenstrijdige gegevens:

Op basis van verschillende RCT's en meta-analyses werd een waarschuwing uitgevaardigd met betrekking tot een verhoogd risico van suïcidale gedachten en gedrag bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met **atomoxetine**. Ouders en zorgverleners moeten gewaarschuwd worden voor deze risico's en alert zijn voor de signalen, zeker in de eerste maanden van de behandeling en bij dosiswijziging.²²

De beoordeling van de veiligheid van geneesmiddelen in RCT's wordt bemoeilijkt door de methodologische beperkingen zoals korte studieduur, beperkt aantal patiënten, strikte inclusie- en exclusiecriteria. Observationeel onderzoek hanteert grotere studiepopulaties en lange follow-up maar kan bias geven als er onvoldoende rekening gehouden wordt met '*confounding factors*'. Confounding door tijdsfactoren kan vermeden worden door '*within patient*' vergelijkingen waarbij de patiënt gebruikt wordt als zijn eigen controle tijdens medicatievrije periodes.

Observationeel onderzoek met een dergelijke '*within patient*' vergelijking kon geen verhoogd risico van zelfmoord-gerelateerde events aantonen bij gebruik van ADHD medicatie^a. Integendeel, deze studie vond zelfs een mogelijk beschermend effect van **methylfenidaat** voor zelfmoord-gerelateerde events²³.

De onderzoekers willen met deze studie het belang van observationeel onderzoek benadrukken, maar waarschuwen eveneens voor de beperkingen die aan dergelijk onderzoek verbonden zijn.

- a. 37.936 patiënten, afkomstig uit het Zweeds nationaal patiëntenregister, werden opgevolgd gedurende 4 jaar, waarbij de duur van de studie ingedeeld werd in een behandelperiode en een niet-behandelperiode op basis van de opgestelde voorschriften (94% methylfenidaat, 26% atomoxetine, zelden dexamfetamine en amfetamine). 7.019 zelfmoord-gerelateerde *events* vonden plaats gedurende de 150.721 persoonsjaren follow-up.
Op populatieniveau was behandeling van ADHD met een niet-stimulerend geneesmiddel (atomoxetine) geassocieerd met een verhoogd aantal zelfmoord-gerelateerde *events* (*hazard ratio*= 1,49; 95%-BI 1,27 tot 1,76), met een stimulerend middel (methylfenidaat) daarentegen was er geen verband (*hazard ratio*= 1,02; 95%BI 0,90 tot 1,16).
In de '*within patient*' vergelijking werd geen effect gevonden van de medicamenteuze behandeling. Integendeel, voor methylfenidaat werd een beschermend effect gevonden op suïcidaal gedrag (*hazard ratio*= 0,81; 95%-BI 0,70 tot 0,94)²³.

Referenties

1. Tonge B. Principles for managing attention deficit hyperactivity disorder. Australian Prescriber 2013;36:162-5, October.
2. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? BMJ 2013;347:f6172. DOI: 10.1136/bmj.f6172.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Association 2014;5th edition.
4. Attention deficit / Hyperactivity disorder. American Psychiatric Association 2013.
5. Eyre O. Clinical and functional outcomes worse in adults diagnosed with ADHD as children. Evid Based Ment Health 2013;16:66, Aug. Comment on: Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1295-303, Dec. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271., DOI: 10.1136/eb-2013-101309.
6. Harvey EA, Arnold DH. ADHD symptom severity and diagnosis remains relatively stable over 6-year period following diagnosis in preschool. Evid Based Ment Health 2013;16:63, Aug. Comment on: Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78 e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007, DOI: 10.1136/eb-2013-101333.
7. Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
8. Stein MT. Diagnostic stability of ADHD in young children. Journal Watch 2014, May 13. Comment on: Law EC, Sideridis GD, Prock LA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. Pediatrics 2014;133:659-67, Apr. DOI: 10.1542/peds.2013-3433.
9. Riddle MA, Yershova K, Lazzaretto D, et al. The Preschool Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS) 6-year follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013;52:264-78.e2, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.007.
10. DTB. What place for lisdexamfetamine in children and adults with ADHD. DTB 2013;51:114-8, October.
11. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs 2013;27:1081-92, Dec. DOI: 10.1007/s40263-013-0104-8.
12. Anonymous. New drugs: lisdexamfetamine. Australian Prescriber 2013;36:1-2, December. DOI: 10.1016/.

13. Lipkin PH. Methylphenidate reduces ADHD symptoms in children with severe ADHD and intellectual disability. *Evid Based Ment Health* 2013;16:104, Nov. Comment on: Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x., DOI: 10.1136/eb-2013-101454.
14. Simonoff E, Taylor E, Baird G, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527-35, May. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2012.02569.x.
15. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014;204:306-15, Apr. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
16. Roy-Byrne P. Micronutrient treatment for adult ADHD. *Journal Watch* 2014, March 6. Comment on: Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, et al. Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2014, Jan 30. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.132126.
17. Bijl D. Atomoxetine voor de behandeling van ADHD bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, August 15.
18. Productkenmerken Strattera 12 SN 12.13. 02/2014.
19. Bijl D. Methylfenidaat, atomoxetine en priapisme. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
20. Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
21. Geller B. Early ADHD treatment linked to lower risk for substance use disorders. *Journal Watch* 2013, July 30. Comment on: Groenman AP, Oosterlaan J, Rommelse NN, et al. Stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder and risk of developing substance use disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:112-9, Aug. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.124784.
22. Anonymous. Atomoxetine and suicidality in children and adolescents. *Australian Prescriber* 2013;36, October.
23. Chen Q, Sjolander A, Runeson B, et al. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ* 2014;348:g3769. DOI: 10.1136/bmj.g3769.

Angst

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Behandeling van angststoornissen algemeen

Een nieuwe studie bij 91 volwassenen met milde angststoornissen (veralgemeende angst, paniekstoornis of sociale fobie) vond dat 8 weken **zelfhulp via internet** in de vorm van mindfulness de angstsymptomen sterker verminderde dan deelname aan een discussieforum op internet (40% vs 9% responders volgens de score op de *Beck Anxiety Inventory*; effect size 0,76, 95%-BI 0,42 tot 1,09). Het effect was na zes maanden nog steeds aanwezig. Onmiddellijk na de therapie waren ook de depressieve symptomen verminderd, maar na zes maanden waren ze terug toegenomen. Mindfulness is bijzonder geschikt als eerstelijnsinterventie bij lichte stoornissen vanwege de brede toepasbaarheid^{1,2}.

Behandeling van sociale fobie

In de update van de NICE-richtlijn wordt de voorkeur gegeven aan **cognitieve gedragstherapie** voor de behandeling van sociale fobie. Wanneer toch voor medicatie gekozen wordt, is de eerste keuze een SSRI³.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 91 vrouwen met sociale fobie (gem. leeftijd 33 jaar) leidde eenmalige intranasale toediening van **PH94B** (totale dosis 1,6 µg), een synthetisch neuroactief steroid, tot een middelmatig effect op de angstsymptomen tijdens opdrachten die sociale interactie vereisten in vergelijking met een intrasaaal placebo (*effect size* 0,56 tot 0,66)⁴.⁵. Meer onderzoek is nodig om de bevindingen te bevestigen.

Bij drie op vier patiënten met sociale fobie die behandeld worden met SSRI's wordt geen remissie bereikt^{6,7}. Om na te gaan wat de beste strategie is bij deze patiënten, werd een gerandomiseerde dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij toevoeging van clonazepam (gem. 1,5 mg/d) aan sertraline vergeleken werd met overschakeling van sertraline naar venlafaxine (gem. dosis 168 mg/d) en met voortzetten van sertraline (gem. 180 mg/d + placebo). 21% van de patiënten was na twaalf weken in remissie (primair eindpunt): 27% met de associatie sertraline+clonazepam, 19% met venlafaxine en 17% met sertraline+placebo (verschil niet statistisch significant)^a.

- a. De RCT includeerde 181 patiënten die symptomatisch bleven (*Liebowitz Social Anxiety Scale* score > 50) na tien weken behandeling met sertraline. Toevoeging van clonazepam (maximaal 3 mg/d) werd vergeleken met overschakeling van sertraline naar venlafaxine (max. 225 mg/d) en toevoeging van placebo. In totaal bereikte 21% remissie (LSAS score ≤ 30). De *response rate* lag wel hoger met de associatie sertraline + clonazepam (56%) dan met sertraline + placebo (36%, p=0,027). Er was geen verschil tussen venlafaxine (46% respons) en sertraline + placebo of sertraline + clonazepam.

Angststoornissen bij kinderen en adolescenten

Natuurlijk verloop

Uit een prospectieve studie in Australië bij 1.750 jongeren blijkt dat minder dan de helft van de adolescenten die een eenmalige episode van angst of depressie doormaakt, als jongvolwassene nog steeds vergelijkbare problemen vertoont⁸. Adolescenten met meer dan één episode hebben wel meer kans op blijvende symptomen.

Behandeling

Studies over de behandeling van kinderen met angststoornissen zijn gewoonlijk van korte duur. Begin 2014 verschenen er twee vervolgpublishaties van de *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS), een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 488 kinderen en adolescenten die drie behandelingen onderzocht: cognitieve gedragstherapie, het SSRI sertraline, en de combinatie cognitieve gedragstherapie + sertraline. Na 12 weken bleek in de CAMS-studie de combinatietherapie duidelijk meer doeltreffend dan de afzonderlijke behandelingen, en zeker dan placebo.

De eerste vervolgpublishatie rapporteerde de resultaten van een zes maanden voortgezette onderhoudsbehandeling bij 325 kinderen die tijdens de CAMS-studie goed reageerden op de hun toegewezen therapie (de responders) en deze therapie verder kregen. Na afloop van deze zes maanden onderhoudsbehandeling werd nog steeds een ietwat groter effect gevonden van combinatietherapie (meer dan 80% respons) dan van enkel sertraline of enkel cognitieve gedragstherapie (allebei meer dan 70% respons)^{a,9}.

De tweede vervolgpublishatie rapporteerde de resultaten van een observationele follow-up, waarbij 59% van de initieel geïncludeerde kinderen gedurende 6 jaar kon opgevolgd worden, of ze nu al dan niet verder behandeld werden zoals in de CAMS-studie was gebeurd. De aard van de initiële behandeling had geen invloed op de uitkomst: na zes jaar was bij ongeveer de helft van de kinderen sprake van remissie, welke ook de initiële behandeling was. Wel functioneerden kinderen die initieel goed reageerden op de acute behandeling (de responders) zes jaar beter dan kinderen die initieel niet goed reageerden (de minimale responders of de non-responders)^{b, 10, 11}.

- a. 412 kinderen uit de oorspronkelijke RCT (n=488) reageerden goed op hun therapie (sertraline, cognitieve gedragstherapie of de combinatie) en 325 van hen voltooiden de onderhoudsbehandeling van 6 maanden. Het percentage responders bedroeg meer dan 80% in de combinatiegroep en meer dan 70% na monotherapie.
- b. 288 kinderen uit de oorspronkelijke RCT (n=488) konden na zes jaar opgevolgd worden; 46,5% was op dat moment in remissie (OR=1,83; 95% BI 1,08 tot 3,09).

Preventie

In de Transparantiefiche werd niets vermeld over de preventie van angststoornissen bij kinderen. Een overzichtsartikel over de rol van preventieprogramma's op school concludeert dat, hoewel ze werkzaam gebleken zijn in kleinschalige studies (*effect size* mediaan 0,57, m.a.w. een middelmatig effect), er meer onderzoek nodig is omtrent de werkzaamheid en inpassing in de dagdagelijkse schoolcontext¹².

Ongewenste effecten

In de update van 2012 werd reeds een cohortstudie in de VS vermeld die een verband vond tussen de incidentie van hypnoticagebruik (waaronder benzodiazepines) en mortaliteit. Een cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk met een opvolgingsduur van acht jaar stelde eveneens een verhoogde mortaliteit vast bij gebruikers van benzodiazepines, *Z-drugs* of andere hypnotica en sedativa (geen barbituraten). In tegenstelling tot de studie in de VS hield deze studie wel rekening met psychiatrische diagnoses en het gebruik van andere medicatie in de analyse. Na correctie voor *confounders* hadden patiënten die hypnotica of sedativa voorgeschreven kregen, dubbel zoveel kans om te overlijden in de periode van opvolging^{a,13}. Zoals bij elke niet-gerandomiseerde studie kan bias vanwege *confounding* nooit volledig uitgesloten worden.

- a. 34.727 patiënten (16+) uit 273 eerstelijnspraktijken in de UK die voor het eerst een voorschrift voor anxiolytica of hypnotica (benzodiazepines 64%, *Z-drugs* 23%, andere (melatonine, hydroxyzine, ..., met uitzondering van barbituraten) 13%) kregen, werden vergeleken met 69.418 patiënten die geen voorschriften voor deze medicatie kregen en die gematcht waren voor leeftijd, geslacht en praktijk. De opvolgingsduur bedroeg gemiddeld 7,6 jaar (range 0,1 tot 13,4 jaar). Enkel de overlijdens vanaf het tweede jaar na rekrutering werden opgenomen in de analyse om overlijdens vanwege terminale aandoeningen uit te sluiten. Lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit en gebruik van andere geneesmiddelen kwamen vaker voor in de groep patiënten die hypnotica of anxiolytica voorgeschreven kreeg. De *hazard ratio* van mortaliteit over de totale opvolgingsperiode bedroeg 3,32 (95% BI 3,19 tot 3,45) na correctie voor *confounders* (leeftijd, geslacht, slaapstoornis, angststoornis, andere psychiatrische aandoeningen, medische aandoeningen, voorschriften voor andere geneesmiddelen, roken en alcoholgebruik). Voor de drie geneesmiddelenklassen kon de analyse een positief verband en een dosis-responsrelatie aantonen.

Het Australisch agentschap voor geneesmiddelen heeft 31 meldingen ontvangen van serotoninesyndroom bij gebruik van **duloxetine**¹⁴. In 21 gevallen was duloxetine (dosis 30 tot 120 mg/d) het enige oorzakelijk geneesmiddel. Het serotoninesyndroom kenmerkt zich door veranderd bewustzijn, autonome stoornissen (tachycardie, zweten) en neuromusculaire stoornissen (hyperreflexie, tremor). Duloxetine moet vermeden worden bij patiënten met leverlijden, en bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30mL/min) is een lagere dosis aangewezen.

Referenties

1. Roy-Byrne P. Internet-delivered mindfulness treatment for anxiety disorders. NEJM Journal Watch 2014, January 15. Comment on: Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. Behav Ther 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
2. Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. Behav Ther 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
3. Social anxiety disorder. NICE 2013;54, July.
4. Yager J. Intranasal Pherines for social anxiety disorder? NEJM Journal Watch 2014, Apr 18.
5. Liebowitz MR, Salman E, Nicolini H, et al. Effect of an acute intranasal aerosol dose of PH94B on social and performance anxiety in women with social anxiety disorder. Am J Psychiatry 2014;171:675-82, Jun 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.12101342.

6. Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
7. Yager J. Next steps for patients with social anxiety disorders who don't respond to pharmacotherapy. *J Watch* 2014, January 9. Comment on: Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.
8. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *The Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62116-9.
9. Stein MT. Treatment of anxiety in children: long-term follow-up. *J Watch* 2014, April 22. Comment on: Piacentini J, Bennett S, Compton SN, et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:297-310, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.010.
10. Geller B. Long-term outcome in children with anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* 2015, February 20. Comment on: Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.418610.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
11. Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
12. Stallard P. School-based interventions for depression and anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2013;16:60-1, Aug. DOI: 10.1136/eb-2013-101242.
13. Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
14. Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36, December.

Benigne prostaathypertrofie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Een overzichtartikel over *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)* bevestigt de boodschap van de transparantiefiche¹. De term *LUTS* slaat op blaasfunctiestoornissen met prostaathypertrofie als één van de mogelijke oorzaken. Een conservatieve aanpak met algemene adviezen, blaastraining en evalueren van medicatie die *LUTS* verergeren, kan bij een deel van de patiënten de symptomen voldoende controleren. Indien medicatie geïndiceerd is, zijn bij *LUTS* door benigne prostaathypertrofie alfa-blokkers meestal de eerste keuze. Alle alfa-blokkers zijn even werkzaam. 5-alfa-reductase-inhibitoren kunnen een plaats hebben bij mannen met BPH en risicofactoren op progressie van de ziekte (ernstige symptomen, prostaatvolume >40ml, PSA >1,4ng/ml).

Een systematische review onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van combinatiebehandelingen voor *LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)*². Een combinatiebehandeling met een alfa-blokker en een 5-alfa-reductase inhibitor is pas vanaf 6 à 12 maanden werkzamer op vlak van symptoomcontrole dan enkel een alfa-blokker. De meerderheid van de studies die een combinatiebehandeling van een anticholinergicum en een alfa-blokker onderzochten, kon geen verschil aantonen vergeleken met enkel een alfa-blokker; het gevonden verschil in de andere studies was zeer beperkt.

- a. Systematische review met inclusie van RCT's waarin de combinatie van 2 geneesmiddelen voor *LUTS* werd vergeleken met 1 geneesmiddel. Voor de combinatie van een alfa-blokker met een 5-alfa-reductase-inhibitor werden 6 RCT's geïnccludeerd. In 3 RCT's met een follow-up van 6 tot 12 maanden kon geen verschil aangetoond worden tussen de combinatie en enkel een alfa-blokker. Enkel in 2 RCT's met een follow-up van 48 tot 72 maanden kon een verschil op symptoomscores aangetoond worden (-0,8 en -2,5 op een schaal van 0-35 waarbij een verschil van 4 punten klinisch relevant is). Voor de combinatie van een alfa-blokker met een anticholinergicum includeerden de auteurs 8 RCT's met een duur van 2 tot 4 maanden. In 5 RCT's werd er geen verschil aangetoond, in 3 RCT's een verschil op vlak van symptoomscores niet groter dan 1,7 punten.

De werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van een alfa-blokker met een anticholinergicum werd ook onderzocht in een recente meta-analyse^{3, 4}. De auteurs vonden 7 RCT's waarin de combinatie werd vergeleken met enkel een alfa-blokker. Het type en de dosis van de verschillende alfa-blokkers en anticholinergica verschilden van studie tot studie. De combinatie geeft vergeleken met enkel een alfa-blokker geen klinisch significante verbetering op een onderdeel van de IPSS-score dat peilt naar moeilijkheden om urine op te houden: 0,7 punten verschil op een schaal van 0 tot 15. Het aantal micties verminderde met 0,69 micties per dag. De combinatie geeft een hoger risico op retentie vergeleken met enkel een alfablokker.

- a. Meta-analyse waarin gegevens uit 7 placebo gecontroleerde RCT's met in totaal 3.629 patiënten konden *gepooled* worden. De bestudeerde anticholinergica waren tolterodine ER (4mg), oxybutynine ER (10mg), solifenacine (2,5-5mg) en fesoterodine (4-8mg). De meeste RCT's bestudeerden tamsulosine. Combinatietherapie scoorde vergeleken met enkel een alfa-blokker statistisch significant beter op IPSS-storage (onderdeel van IPSS, schaal van 0-15

punten): -0,73 (95%BI -1,09 tot -0,37) maar de klinische relevantie is onduidelijk. Ook het aantal micties per 24u is met combinatietherapie statistisch significant minder: -0,69 (95%BI: -0,97 tot -0,41), ook hier is de klinische relevantie te betwijfelen. De NNH om met combinatietherapie 1 extra acute retentie te veroorzaken bedroeg 101 (95%BI 60 tot 267) (OR 3,05, 95%BI 1,54 tot 6,02).

Volgens een post-hoc analyse van de REDUCE-studie vermindert dutasteride bij asymptomatische mannen met benigne prostaathypertrofie significant de klinische progressie⁵. Klinische progressie bestond uit toename van de International Prostate Symptom Score (IPSS) met minstens 4 punten, acute urineretentie, urineweginfectie of heelkundig ingrijpen. Bij een subgroep van asymptomatische mannen met een prostaatvolume >40mL en een IPPS <8 was er met dutasteride significant minder klinische progressie van BPH vergeleken met placebo^a. Libidovermindering, erectiele disfunctie en gynaecomastie kwamen significant meer voor na gebruik van dutasteride versus placebo. De REDUCE-studie was opgezet om de preventie van prostaatkanker door dutasteride te onderzoeken bij mannen met een hoog risico op prostaatkanker. Post-hoc analyses dienen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

- a. Bij 1.617 asymptomatische mannen met een prostaatvolume >40mL en een IPPS <8 werd dutasteride 0,5 mg /dag vergeleken met placebo. Gedurende 4 jaar volgde men de klinische progressie van BPH aan de hand van een samengesteld eindpunt bestaande uit IPPS toename \geq 4 punten, acute urineretentie, urineweginfectie of heelkundige prostaatingreep. Van de 464 (29%) mannen met klinische progressie van BPH bevonden er zich 297 (36%) in de placebogroep en 167 (21%) in de dutasteridegroep ($p < 0,001$). De NNT bedroeg 7 voor 4 jaar behandeling. Acute urineretentie kwam voor bij 63 patiënten in de placebogroep versus 13 in de dutasteridegroep ($p < 0,001$). Respectievelijk 39 en 7 patiënten ondergingen prostaatheelkunde ($p < 0,001$). Libidovermindering, erectiele disfunctie en gynaecomastie kwamen significant meer voor na gebruik van dutasteride versus placebo.

Bij mannen met matige tot ernstige symptomen door benigne prostaathypertrofie zijn injecties met onabotulinum toxine A in de prostaat niet werkzaam dan placebo⁶.

- a. RCT waarin 315 mannen met matige tot ernstige BPH geassocieerde symptomen werden gerandomiseerd naar een behandeling met injecties met onabotulinum toxine A in de prostaat of placebo. Na 12 weken bleek er geen verschil tussen beide groepen. De placebo respons was groot: bij 60% van de patiënten een verbetering met meer dan 4 punten op een schaal van 0-35.

Ongewenste effecten

Er was ongerustheid gerezen over de langetermijnveiligheid van de 5-alfa-reductase-inhibitoren, maar in een prospectieve observationele cohortstudie is het gebruik van 5-alfa-reductase-inhibitoren niet geassocieerd met een verhoogd risico op hooggradige prostaatkankers⁷. Omdat het aantal hooggradige prostaatkankers in deze studie te beperkt kan dit risico volgens de auteurs niet definitief uitgesloten worden. Het totaal aantal prostaatkankers was lager in de 5-alfa-reductase inhibitoren groep.

- a. Prospectieve observationele cohortstudie waarin 38.058 mannen gedurende 14 jaar gevolgd werden. De incidentie van prostaatkanker met het verloop van de ziekte en het gebruik van 5 α -reductase-inhibitoren werd geregistreerd. Gedurende 448.803 persoonsjaren werden er 3.681 prostaatkankers geregistreerd waarvan 456 hooggradig. Het gebruik van 5 α -reductase-

inhibitoren gaf geen verhoogd risico op hooggradige prostaatkankers (HR 0,97, 95%BI 0,64 tot -1.46). Het risico op alle prostaatkankers was lager met 5 α -reductase-inhibitoren (HR 0,77, 95%BI 0.65 tot 0.91).

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving meldingen van droge mond bij gebruik van diverse alfa-blokkers: tamsulosine (6 meldingen), doxazosine (2), silodosine (1) en terasozine (1)⁸.

Referenties

1. Rees J, Bultitude M, Challacombe B. The management of lower urinary tract symptoms in men. *BMJ* 2014;348:g3861. DOI: 10.1136/bmj.g3861.
2. Lim LS, Sperling B. Review: Adding alpha1-blockers to 5alpha-reductase inhibitors improves lower urinary tract symptoms in men. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc2, Mar 18. Comment on: Füllhase C, Chapple C, Cornu JN, et al. Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013;64:228-43., DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02002.
3. Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
4. Brett AS. α -blockers vs. α -blockers plus anticholinergics for benign prostatic hyperplasia *Journal Watch* 2014, January 16. Comment on: Filson CP, Hollingsworth JM, Clemens JQ, et al. The efficacy and safety of combined therapy with alpha-blockers and anticholinergics for men with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *J Urol* 2013;190:2153-60, Dec. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.058.
5. Redactie Minerva. Dutasteride vertraagt de progressie van benigne prostaathyperplasie bij mannen met asymptomatische benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2013, 15 december. Comment on: Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109.
6. McVary KT, Roehrborn CG, Chartier-Kastler E, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of OnabotulinumtoxinA 200 U to Treat Lower Urinary Tract Symptoms in Men With Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2014, Feb 7. DOI: 10.1016/j.juro.2014.02.004.
7. Preston MA, Wilson KM, Markt SC, et al. 5alpha-reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:1301-7, Aug 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
8. Lareb. Tamsulosine en droge mond. *Gebu* 2013;47:94.

Dementie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Epidemiologische gegevens

Interacties met cholinesterase-inhibitoren

Een eerdere update van de Transparantiefiche meldde reeds dat heel wat ongewenste effecten met anti-Alzheimermiddelen het gevolg zijn van geneesmiddeleninteracties. Een analyse van de gegevens van de Franse sociale zekerheid heeft aangetoond dat bij patiënten behandeld met een cholinesterase-inhibitor voor de ziekte van Alzheimer, een groot aantal ook behandeld wordt met een geneesmiddel dat een gekende interactie heeft met cholinesterase-inhibitoren, zoals bradycardiserende geneesmiddelen (bij 44%), antipsychotica (33%) of anticholinergica (8%)¹.

Behandelingsduur cholinesterase-inhibitoren en memantine

Een analyse van gegevens van de Franse sociale zekerheid heeft aangetoond dat bij 3 op 4 patiënten die met cholinesterase-inhibitoren of met memantine werden behandeld, de behandelingsduur 6 maanden overschreed². De auteurs waarschuwen dat deze patiënten "aan onverantwoorde risico's worden blootgesteld", aangezien de werkzaamheid van deze geneesmiddelen onvoldoende is aangetoond voor een toedieningsduur van langer dan 6 maanden, en omdat er voor galantamine en donepezil een significant verhoogde mortaliteit is gerapporteerd in vergelijking met placebo. Anderzijds bleek uit de recente Domino-studie (die eerder in de Transparantiefiche werd besproken) dat voortzetting van donepezil gedurende 1 jaar de verslechtering van het cognitief functioneren op een statistisch significante en klinisch relevante (volgens de definitie in de studie van minstens 1,5 punten verbetering op de MMSE-schaal) manier vertraagde. Mortaliteit en ernstige bijwerkingen waren in deze studie vergelijkbaar met placebo. Of de behandeling met cholinesterase-inhibitoren na 6 maanden moet voortgezet worden, lijkt nog niet eenduidig beantwoord.

Niet-medicamenteuze behandeling van dementie

Uit eerder onderzoek is herhaaldelijk gebleken dat het aanbieden van coping strategieën aan mantelzorgers de draagkracht vergroot en het aantal depressies vermindert. Dit wordt nogmaals bevestigd in een pragmatische studie bij 260 mantelzorgers in de UK³.

Resultaten van eerdere studies suggereerden dat fysieke oefenprogramma's het cognitief en dagelijks functioneren bij patiënten met dementie verbeterden. Een update van een *Cochrane Review* ging het effect na van fysieke oefentherapie op de primaire eindpunten cognitie, algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), probleemgedrag, depressie en mortaliteit⁴. Oefentherapie lijkt de cognitieve en ADL-functies inderdaad te verbeteren. Voor beide eindpunten was echter sprake van grote heterogeniteit tussen de studies, waardoor de resultaten voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd. Oefentherapie had geen invloed op probleemgedrag of depressie. Het effect op mortaliteit kon niet beoordeeld worden. Er werden geen ongewenste effecten geobserveerd.

- a. Deze systematische review includeerde 16 RCT's met in totaal 937 patiënten met verschillende soorten dementie. Hierbij werden 12 nieuwe RCT's aan de vorige versie toegevoegd. Een meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 329 patiënten suggereerde dat oefenprogramma's een significant effect hebben op cognitieve functie in vergelijking met placebo. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg 0,55 (95%-BI 0,02 tot 1,09). Er was echter een grote heterogeniteit

tussen de studies. Door één RCT die enkel patiënten met matige tot ernstige dementie includeerden uit de meta-analyse te verwijderen, verminderde de heterogeniteit en was het effect niet meer statistisch significant. Een meta-analyse van 6 RCT's bij in totaal 289 patiënten stelde een significant effect van oefentherapie vast op de ADL-functie (SMD= 0,68; 95%-BI 0,08 tot 1,27). Ook in deze meta-analyse was de heterogeniteit groot). Oefenprogramma's verbeterden gedragsproblemen of depressie niet. Er waren onvoldoende gegevens om het effect op levenskwaliteit en mortaliteit te beoordelen. Een secundair eindpunt was het effect van oefentherapie bij de demente persoon op de belasting van zijn verzorger. 1 RCT met 40 patiënten stelde een statistisch significante verbetering vast (MD= -15,30; 95%-BI -24,73 tot -5,87) volgens de *Zarit Burden Interview Scale*, range 0-88, waarbij een hogere score een zwaardere belasting betekent.

Over de plaats van aromatherapie bij dementie, kon een recente *Cochrane Review* geen verduidelijking geven. De twee gerandomiseerde studies waarbij bruikbare gegevens werden gepubliceerd, rapporteerden tegenstrijdige resultaten⁵.

De plaats van lichttherapie in het verbeteren van cognitie, dagelijks functioneren, slaap, probleemgedrag en psychiatrische symptomen geassocieerd aan dementie, werd in een *Cochrane Review* samengevat⁶. Mogelijk verbetert lichttherapie de ADL-functies, maar er was onvoldoende evidentie om het gebruik ervan aan te bevelen.

- a. In 1 RCT bleek lichttherapie het verslechteren van het dagelijks functioneren (volgens de NI-ADL schaal, range 0-58, waarbij een hogere score een slechter functioneren betekent) te verminderen na 6 weken (87 patiënten) en na 2 jaar (26 patiënten). Het gemiddeld verschil met placebo bedroeg na 6 weken -5 (95%-BI -9,9 tot -0,1) en na 2 jaar -16 (95%-BI -26,2 tot -5,8). Er was echter geen statistisch significant verschil met placebo na 1 jaar (55 patiënten).

Medicamenteuze behandeling van dementie

In vorige updates van de Transparantiefiche werd reeds een *Cochrane Review* besproken over het effect van medicatie bij **parkinson- en bij Lewy-body-dementie**.

Een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies maakte geen onderscheid tussen deze beide indicaties, omdat ze volgens de auteurs aanzienlijke symptoomoverlap vertonen en dus mogelijk deel uitmaken van hetzelfde spectrum^{7, 8}. Zowel met cholinesterase-inhibitoren als met memantine wordt een statistisch significante verbetering bereikt volgens het globaal oordeel van de behandelende arts. Cholinesterase-inhibitoren verbeteren eveneens het cognitief functioneren⁹. De klinische relevantie van de bereikte winst is echter onduidelijk en het is niet geweten of het effect langer dan zes maanden aanhoudt. Uitval wegens ongewenste effecten kwam niet significant vaker voor met het actieve product dan met placebo. Er is aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies en bias in uitkomstrapportering kan niet uitgesloten worden. Meer studies met een langere opvolgstermijn zijn nodig.

- a. De meta-analyse includeerde 10 placebogecontroleerde RCT's bij in totaal 1.735 patiënten (5 met donepezil, 2 met rivastigmine en 3 met memantine) met parkinsondementie of Lewy-body-dementie. Vijf studies waren nieuw sedert de eerder besproken *Cochrane Review*. De behandelingsduur varieerde van 10 tot 24 weken en de patiënten hadden milde tot matige dementie. Primaire eindpunten waren verbetering volgens het globaal oordeel van de arts (CGI-schaal) en cognitief functioneren (MMSE). Het gemiddeld verschil met placebo op de CGI-schaal bedroeg -0,65 (95%-BI -1,028 tot -0,01) voor donepezil 5 mg, -0,60 (95%-BI -1,00 tot -0,20) voor donepezil 10 mg, -0,50 (95%-BI -0,77 tot -0,23) voor rivastigmine 12 mg en -0,40 (95%-BI -0,77 tot -0,03) voor memantine 20 mg. Het gemiddeld verschil met placebo op de MMSE bedroeg 2,57 (95%-BI 0,90 tot 4,23) voor donepezil 5 mg, 1,31 (95%-BI 0,09 tot 2,53) voor donepezil 10 mg, 1,04 (95%-BI 0,43 tot 1,65) voor rivastigmine 12 mg en 0,45 (95%-BI -2,76 tot 3,66) voor memantine 20 mg (niet statistisch significant). Uitval wegens ongewenste effecten kwam niet significant vaker voor met het werkzame bestanddeel dan met placebo (donepezil 5

mg RR=1,08 (95%-BI 0,40 tot 2,90), donepezil 10 mg RR=1,49 (95%-BI 0,93 tot 2,39), rivastigmine 12 mg 1,69 (95%-BI 0,84 tot 3,41), memantine 20 mg RR=0,96 (95%-BI 0,55 tot 1,70)). Patiënten die rivastigmine namen, vertoonden wel meer risico van ongewenste effecten in vergelijking met de placebogroep (RR=1,19; 95%-BI 1,04 tot 1,36).

De werkzaamheid van **vitamine E** en **memantine** bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer die reeds behandeld worden met een cholinesterase-inhibitor, werd nog niet aangetoond in gerandomiseerd onderzoek. Een nieuwe studie (opvolgingsduur gemiddeld 2,3 jaar, 42% uitval) vindt statistisch significant minder achteruitgang op de ADL-schaal met vitamine E in monotherapie (2x 1.000 IE per dag) dan met placebo, maar niet met memantine in monotherapie of met de associatie vitamine E + memantine^{a, 9-11}. De jaarlijkse achteruitgang in ADL bedroeg 6,08 punten met vitamine E versus 7,47 punten met placebo. Het gemiddeld verschil van 3,15 punten op de ADL-schaal over de totale opvolgingsperiode weerspiegelt 6 maanden vertraging in de achteruitgang van het dagelijkse functioneren, wat volgens de auteurs klinisch relevant is. Op geen enkel secundair eindpunt wordt een voordeel van vitamine E gevonden. De onderzochte dagelijkse dosis vitamine E (2.000 IU) is aan de hoge kant en de therapietrouw bescheiden, met inname van de studiemedicatie op gemiddeld twee van de drie dagen. Hoewel er in deze studie geen toename is van het bloedingsrisico of van de mortaliteit, blijven er vraagtekens over de veiligheid van vitamine E op lange termijn. Ook het gebrek aan effect in de groep die de associatie vitamine E + memantine krijgt, vraagt meer onderzoek.

- a. De RCT includeerde 613 Amerikaanse veteranen met milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE-score tussen 12 en 26/30) en vergeleek dagelijkse toediening van memantine (20mg/d), vitamine E (2.000 IE/d), of de associatie met placebo over een periode van gemiddeld 2,3 jaar. Het primaire eindpunt was de score op een ADL-schaal (range 0-78); secundaire eindpunten waren cognitief functioneren volgens de ADAS-cog en de MMSE, gedragsproblemen volgens de NPI, tijdsinvestering door de verzorger, en score op de 'Dependence Scale'. De deelnemers werden gemiddeld iets langer dan 2 jaar opgevolgd. De score op de ADL daalde sterker in de groep die vitamine E kreeg (gem. verschil met placebo 3,15; 95%-BI 0,92 tot 5,39), maar niet in de memantinegroep (gem. verschil 1,98; 95%-BI -0,24 tot 4,20) en de combinatiegroep (gem. verschil 1,76; 95%-BI -0,48 tot 4,00). Er traden niet meer ongewenste effecten op met vitamine E dan met placebo, maar memantine gaf wel meer kans op infectie dan placebo. Het risico van mortaliteit verschilde niet significant met placebo (vitamine E HR= 0,78 (95%-BI 0,55 tot 1,10); memantine HR= 1,21 (95%-BI 0,86 tot 1,72)).

De '*humanized monoclonale antibodies*' tegen β -amyloid wekken grote verwachtingen voor behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Klinische studies met **bapineuzumab** en **solanezumab** gaven in placebogecontroleerd onderzoek echter teleurstellende resultaten^{a, 12, 13}.

- a. Bapineuzumab werd onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer, één studie bij 1.121 dragers van het apolipoproteïne E (APOε) ε4 allel en de andere studie bij 1.331 niet-dragers. Het product werd om de 13 weken toegediend via intraveneuze infusie (dosis 0,5 tot 1 mg/kg) gedurende in totaal 78 weken. Primaire uitkomsten waren de score op de ADAS-cog (range 0-70, hoe hoger de score hoe meer cognitief disfunctioneren) en op de *Disability Assessment for Dementia* (score 0-100, hoe lager de score hoe meer disfunctioneren). Respectievelijk 1.090 dragers en 1.114 niet-dragers werden opgenomen in de analyse. Er was geen verschil met placebo voor de primaire uitkomsten na 78 weken. Er werden amyloid-gerelateerde abnormaliteiten vastgesteld op de PET-scan, met meer oedeem bij een hogere dosis bapineuzumab. Solanezumab werd onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's bij respectievelijk 1.012 en 1.040 patiënten met mild tot matige ziekte van Alzheimer. Het product werd intraveneus toegediend in een dosis van 400 mg om de 4 weken, gedurende in totaal 18 maanden. Primaire uitkomsten waren de score op de ADAS-cog (range 0-70, hoe hoger de score hoe meer cognitief disfunctioneren) en de score op een ADL schaal (range 0-78, hoe lager de score hoe slechter het functioneren). Geen van beide studies kon een verschil aantonen voor de

primaire uitkomsten. De incidentie van amyloid-gerelateerde abnormaliteiten bedroeg 0,9% met solanezumab en 0,4% met placebo voor oedeem ($p=0,27$) en voor bloeding respectievelijk 4,9% en 5,6% ($p=0,49$).

Varia

In een *Cochrane Review* werd de plaats van clioquinol (PBT1) en PBT2, beide **metal protein attenuating compounds (MPACs)**, in Alzheimer-dementie nagegaan¹⁴. MPACs zouden in vitro en in muismodellen het oplossen en de klaring van beta-amyloïd bevorderen. Er werd geen verbetering in cognitie (volgens ADAS-Cog) gezien met clioquinol. Wel ontwikkelde één patiënt verminderde gezichtsscherpte en kleurenzicht. Mogelijk was dit ongewenste effect toe te schrijven aan de medicatie. Bij een andere patiënt werd een syncope door verminderde cardiale functie gerapporteerd. PBT2 leek in een gerandomiseerde studie van 12 weken een goed veiligheidsprofiel te hebben, maar er was geen verbetering in vergelijking met placebo van de cognitie (volgens MMSE en ADAS-Cog) en een samengestelde score van een neuropsychologische testbatterij (NTB).

Niet-medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Een recente *Cochrane Review* bevestigt de boodschap in de Transparantiefiche dat **psychosociale interventies** in woonzorgcentra tot een daling in het antipsychoticagebruik kunnen leiden. De recentste studie werd reeds besproken in de Transparantiefiche. In deze studie maar ook in de andere studies werd een daling in het antipsychoticagebruik zonder toename van de gedragsproblemen vastgesteld. In één studie was er wel vaker verslechtering van de depressieve symptomen in de interventiegroep. De positieve resultaten moeten bevestigd worden in toekomstig onderzoek dat voldoet aan de huidige methodologische standaarden en vertaling naar de lokale context van woonzorgcentra mogelijk maakt^{a, 15}.

- a. De *Cochrane review* vond vier cluster RCT's (69 rusthuizen met 4.337 residenten, opvolgingsduur 5 tot 13 maanden) die een psychosociale interventie vergeleken met een controlegroep. Alle studies onderzochten een complexe interventie en er was steeds een educatief luik voorzien (in de vorm van opleiding of multidisciplinair teamoverleg). De controlegroep kreeg meestal gangbare zorg en in één studie driemaandelijks medicatie *reviews*. Interventies zoals bewegingstherapie, snoezelen en lichttherapie, kwamen niet in aanmerking tenzij ze gecombineerd werden met een psychosociale component. Ook educatieve interventies die geen persoonlijke dialoog voorzagen (folders, video, enz...) kwamen niet in aanmerking.

Het primaire eindpunt was de evolutie in het gebruik van antipsychotica. Een meta-analyse was volgens de auteurs niet mogelijk vanwege te veel heterogeniteit. In de recentste studie, die van goede kwaliteit was, bedroeg het absoluut verschil in aantal antipsychoticagebruikers tussen interventie- en controlegroep 19% (95%-BI 1 tot 38; $p=0,045$) na twaalf maanden. In de oudere studies van matige kwaliteit werd eveneens een statistisch significante daling van het antipsychoticagebruik gevonden. Deze daling ging over het algemeen niet gepaard met een toename in het gebruik van andere psychofarmaca, uitgezonderd een hoger gebruik van anxiolytica in één studie. Er werd ook geen toename van de gedragsproblemen geassocieerd aan dementie vastgesteld (gerapporteerd in 3 studies). In 1 studie trad wel vaker een verslechtering van de depressieve symptomen op in de interventiegroep dan in de controlegroep (56% van de bewoners versus 27% in de controlegroep RR 2,0; 95%-BI 1,1 tot 3,9).

Medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Tot op heden ontbraken goed opgezette studies van voldoende omvang om de plaats te bepalen van antidepressiva in de behandeling van agitatie bij dementie. Een recente dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onderzocht het effect van het SSRI **citalopram** bij 186 geagiteerde ouderen met de ziekte van Alzheimer^{a, 16}. De dagelijks toegediende dosis bedroeg 30 mg, meer dan de tegenwoordig aanbevolen maximumdosis van 20 mg bij ouderen.

Volgens het oordeel van de arts was bij 40% van de ouderen de agitatie matig tot sterk verbeterd na 9 weken behandeling met citalopram, versus bij 26% met placebo. Citalopram gaf echter ook wat meer cognitieve achteruitgang en verlenging van het QT-interval dan placebo. Vergeleken met placebo trad met citalopram vaker anorexie, diarree, en koorts op, maar minder vaak slapeloosheid en gewichtsverlies. De bruikbaarheid van citalopram als een behandelingsoptie bij agitatie in dementie blijft hierdoor een vraagteken. Het zou nuttig zijn om de werkzaamheid en ongewenste effecten bij een dosis van 20 mg na te gaan^{17,18}.

Een nieuwe *Cochrane review* over medicamenteuze behandeling van **slaapstoornissen** bij ouderen met de ziekte van Alzheimer vindt geen gerandomiseerde studies over benzodiazepines^{b,19}. Toediening van melatonine (2 studies bij 184 patiënten, duur 8 à 10 weken) of ramelteon (een melatonine receptoragonist die niet beschikbaar is in België, 1 studie bij 74 patiënten, duur 8 weken) leidde niet tot een langere slaapduur. Toediening van trazodon 50 mg/d (1 studie bij 30 patiënten) gaf na twee weken 43 minuten slaapwinst. Slaapstoornissen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer blijken dus nauwelijks bestudeerd en de gevonden resultaten zeer bescheiden.

Het nut van memantine in de behandeling van agitatie in dementie is tot nu toe onduidelijk. Een nieuwe gerandomiseerde studie kon geen meerwaarde aantonen van het toevoegen van memantine aan cholinesterase-inhibitoren voor het verminderen van agitatie en agressie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer^{c,20}.

- a. De RCT randomiseerde 186 ouderen met de ziekte van Alzheimer en agitatie over een groep die een psychosociale interventie kreeg (ter beschikking stellen van educatief materiaal, 24uurs-permanentie voor crisismanagement, en 20 à 30 minuten counseling bij elk opvolgbezoek) in combinatie met citalopram (dosis getitreerd tot maximum 30mg/d) en een groep die dezelfde interventie kreeg in combinatie met placebo. Ouderen met een majeure depressie of psychose kwamen niet in aanmerking. Citalopram was werkzaam dan placebo volgens de primaire eindpunten *Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale* (NBRS-A, range 0-18) en de *modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change* (mADC-CGIC, range 1-7). Het verschil op de NBRS-A na 9 weken bedroeg -0,93 punten (95%-BI -1,80 tot -0,06); het is niet duidelijk of een winst van 1 punt op een schaal van 18 klinisch relevant is. 40% van de citalopram-groep versus 26% van de placebogroep was verbeterd volgens de mADCS-CGIC (OR= 2,13; 95%-BI 1,23 tot 3,69). Er was eveneens winst op de secundaire eindpunten *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI, range 14-70, verschil -2,38, 95%-BI -4,13 tot -0,63), de *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, range 0-144, verschil -6,03, 95%-BI -10,75 tot -1,32) en 'distress' bij de mantelzorger (range 0-60, verschil -2,70; 95%-BI -4,94 tot -0,47). Op de NPI agitatie subschaal en de ADLs werd geen significante winst gevonden. Het cognitief functioneren volgens de MMSE ging meer achteruit met citalopram dan met placebo (verschil -1,05 punten, 95%-BI -1,97 tot -0,13). Ongewenste effecten die statistisch significant vaker optraden met citalopram waren anorexie (44% vs. 30%), diarree (28% vs. 14%) en koorts (10% vs. 2%). Met placebo was er vaker sprake van insomnia (45% vs. 31%) en een gewichtsverlies van minstens 5% (10% vs. 1%). Bij 48 ouderen was een ECG-monitoring beschikbaar (24 in elke groep), waaruit een grotere toename van het QT-interval bleek met citalopram versus placebo (verschil 18,1 ms; 95%-BI 6,1 tot 30,1, p=0,004). Drie citalopramgebruikers versus 1 placebogebruiker vertoonden QT-verlenging (>450ms voor mannen en >475ms voor vrouwen).
- b. De *Cochrane Review* vond vier studies bij in totaal 288 ouderen met de ziekte van Alzheimer. De twee studies over melatonine (kortwerkend of *slow release*, n=184) en de studie over trazodon (n=30) includeerden ouderen met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer. De studie over ramelteon (n=74) onderzocht ouderen met mild tot matige ziekte van Alzheimer. De slaapperelateerde eindpunten werden gemeten met actigrafie. Met melatonine was de slaapduur 's nachts niet significant toegenomen in vergelijking met placebo (11 minuten winst, 95%-BI -16 tot 38) en was de ratio slaap overdag versus 's nachts niet verschillend (verschil -0,13, 95%-BI -0,29 tot 0,03). Ook voor andere eindpunten (telkens vermeld in 1 studie) was er geen verschil tussen melatonine en placebo. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gemeld.

Dagelijkse toediening van trazodon 50 mg voor het slapengaan gedurende twee weken verhoogde de slaapduur met 43 minuten (95%-BI 1 tot 84) en de slaapefficiëntie met 9% (95%-BI 2 tot 15). Het verschil in inslaapduur (20 minuten; 95%-BI -60 tot 20) of in het aantal keren wakker worden 's nachts (-3,7; 95%-BI -8 tot 1) was niet statistisch significant. Er was evenmin een effect op de slaapduur overdag (verschil van 5 minuten, 95%-BI -28 tot 38) of het aantal dutjes, op het cognitief functioneren of op de algemene dagelijkse levensverrichtingen. Er werden geen ernstige ongewenste effecten gemeld.

Dagelijkse toediening van ramelteon 8 mg voor het slapengaan gedurende 8 weken werd onderzocht in een fase-2 studie met 74 ouderen. Er was geen effect op de totale slaapduur na 1 week (primaire eindpunt) of aan het einde van de behandeling. Er waren geen ernstige ongewenste effecten.

- c. In deze RCT werden 369 patiënten gerekruteerd met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer, een score op de *Neuropsychiatric inventory* (NPI, maximumscore 144, een hogere score betekent meer gedragsproblemen) van minstens 13, en een score op agitatie/agressie van de NPI van minstens 1. De meeste van deze patiënten kregen reeds een cholinesterase-inhibitor voorgeschreven. Gedurende 24 weken werd memantine (getitreerd tot 20 mg per dag) of placebo toegediend. De primaire eindpunten waren globale scores van de NPI en de *Severe impairment Battery* (SIB, 0-100, hogere score betekent beter cognitief functioneren). Memantine gaf geen statistisch significant verschil in vergelijking met placebo.

Ongewenste effecten

Quetiapine

Het was reeds gekend dat quetiapine kon gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen, zoals obstipatie, ileus en darmobstructie. Een regionaal Frans bijwerkingencentrum maakte melding van acht patiënten met ischemische colitis en intestinale necrose die werden toegeschreven aan het gebruik van quetiapine²¹. Bij het analyseren van deze cases, en ook van de gegevens van andere gelijkaardige meldingen, bleek dat het combineren van quetiapine aan een ander antipsychoticum of een ander anticholinerg middel het risico op ischemische colitis zou kunnen vergroten.

Atypische antipsychotica en acuut nierfalen

Een grote observationele studie stelde vast dat in een oudere populatie het opstarten van een atypisch antipsychoticum gepaard ging met een hoger risico van opname wegens acuut nierfalen in vergelijking met geen gebruik. Aangezien het om een observationeel onderzoek gaat dat geen causaal verband kan aantonen, moeten de data voorzichtig worden geïnterpreteerd. Anderzijds zijn antipsychotica al vaak geassocieerd met ernstige bijwerkingen en werd een verhoogde mortaliteit wel al in gerandomiseerde studies aangetoond. De beperkte baten van opstart van een antipsychoticum bij dementie moeten dus steeds zeer zorgvuldig afgewogen worden tegen de risico's^{a,22}.

Psychofarmaca

Een observationele studie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer vond een statistisch significante correlatie tussen het blijvend gebruik van psychofarmaca (antidepressiva, antipsychotica (typische en atypische) en benzodiazepines) en een snellere verslechtering van cognitieve functie. Voor sommige medicatieklassen werd ook een snellere verslechtering op functioneel en/of neuropsychologisch vlak geobserveerd. Bij geen enkele medicatieklasse werd een correlatie met verbetering van de neuropsychologische symptomen gezien. Aangezien het om een observationele studie gaat, kan er geen oorzakelijk verband aangetoond worden: wordt psychotrope medicatie vaker voorgeschreven aan patiënten met kenmerken die een snellere achteruitgang van de ziekte van Alzheimer voorspellen, of veroorzaken psychofarmaca een snellere achteruitgang van de ziekte? Ook waren er enkele methodologische beperkingen in deze studie^{b,23}.

- a. In deze Canadese retrospectieve cohortstudie werden bij 195.554 patiënten van 65 jaar of ouder het medicatiegebruik en de hospitalisatiegegevens geanalyseerd. Het gebruik van een atypisch antipsychoticum (quetiapine, risperidone of olanzapine) was binnen 90 dagen vanaf de opstart geassocieerd met een significant verhoogd risico van opname wegens acuut nierfalen (RR= 1,73; 95%-BI 1,55 tot 1,92) in vergelijking met geen gebruik. Er was geen verschil tussen de atypische antipsychotica onderling, noch werd er een dosis-effect waargenomen. Het gebruik van atypische antipsychotica was ook geassocieerd met een verhoogd risico van hypotensie (RR= 1,91; 95%-BI 1,60 tot 2,28), acute urineretentie (RR= 1,98; 95%-BI 1,63 tot 2,40), pneumonie (RR= 1,50; 95%-BI 1,39 tot 1,62), acuut myocardinfarct (RR= 1,36; 95%-BI 1,20 tot 1,53) en ventriculaire aritmie (RR= 1,47; 95%-BI 1,18 tot 1,82), allen mogelijke oorzaken van acuut nierfalen. Een verhoogd risico van mortaliteit (RR= 2,39; 2,28 tot 2,50) werd opnieuw bevestigd.
- b. Deze prospectieve cohortstudie uit de Verenigde Staten includeerde 230 patiënten met een nieuw gediagnosticeerde ziekte van Alzheimer. Zij werden gedurende gemiddeld 3,7 jaar gevolgd. Primaire eindpunten waren cognitieve functie (volgens MMSE), functionele status (volgens *Clinical Dementia Rating* (CDR-Sum)) en neuropsychiatrische functie (volgens NPI-Total). Er werd voor alle klassen van psychofarmaca (antidepressiva, SSRI's, antipsychotica (typische en atypische) en benzodiazepines) een *persistence index* (PI) berekend. Dit is de verhouding tussen de innameduur van de psychofarmaca tijdens de observatieperiode en de totale observatieduur. Een hogere PI was bij alle klassen van psychofarmaca geassocieerd met een significant snellere verslechtering van de MMSE. Voor antidepressiva, SSRI's, benzodiazepines en typische antipsychotica was een hogere PI geassocieerd met een snellere verslechtering van de CDR-Sum. Voor SSRI's, antipsychotica en typische antipsychotica was een hogere PI geassocieerd met een snellere verslechtering van NPI-Total. In deze studie waren er enkele methodologische beperkingen. De deelnemers werden geselecteerd uit een populatie met een opmerkelijk lange levensduur, er was een ongelijke grootte van de medicatiegroepen en gebruik van meerdere psychofarmaca bij de meeste patiënten, er waren individuele verschillen in observatieduur en beperkte gegevens (gemiddeld 2 meetmomenten per persoon). Ook was de indicatie voor opstart van de psychofarmaca en de medicatiestatus bij aanvang ongekend.

Referenties

1. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestérasiques en France. *Prescrire* 2014;34:114.
2. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : des patients trop exposés aux anticholinestérasiques et à la mémantine en France. *Prescrire* 2014;34:23.
3. Livingston G, Barber J, Rapaport P, et al. Clinical effectiveness of a manual based coping strategy programme (START, STrAtegies for RelaTives) in promoting the mental health of carers of family members with dementia: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6276, October. DOI: 10.1136/bmj.f6276.
4. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013;12:CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub3.
5. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003150. DOI: 10.1002/14651858.CD003150.pub2.
6. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.
7. Silver J. Which treatment for Parkinson-related cognitive disorders? *J Watch* 2014, June 6. Comment on: Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
8. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
9. Corbett A, Ballard C. The value of vitamin E as a treatment for Alzheimer's disease remains unproven despite functional improvement, due to a lack of established effect on cognition or other outcomes from RCTs. *Evid Based Med* 2014;19:140. Comment on: Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease:

- the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834, DOI: 10.1136/eb-2014-101741.
10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834.
 11. Evans DA, Morris MC, Rajan KB. Vitamin E, Memantine, and Alzheimer Disease. *JAMA* 2014;311:29-30.
 12. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1304839?query=TOC.
 13. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889?query=TOC.
 14. Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub5.
 15. Richter T, Meyer G, Möhler R, et al. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008634. DOI: 10.1002/14651858.CD008634.pub2.
 16. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
 17. Small GW. Treating Dementia and Agitation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.94.
 18. Young K. Citalopram Associated with Reduced Agitation in Alzheimer's, But at What Cost? *Journal Watch* 2014, February 19. Comment on: Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
 19. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009178, Mar 21. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
 20. Redactie Minerva. Ziekte van Alzheimer: memantine effectief voor agitatie en agressie? *Minerva online* 2014, 14-04-2014. Comment on: Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM; 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013;25:919-27.
 21. Bijl D. Quetiapine en ischemische colitis. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, Augustus 15. Comment on: Anoniem. Quétiapine: colites ischémiques. *Rev Prescrire* 2013; 33: 833.
 22. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
 23. Lauterbach EC. Use of psychotropic medication in Alzheimer's disease is associated with more rapid cognitive and functional decline. *EBM* 2013, October. Comment on: Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., et al. (2012), The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 27: 1248–1257. doi: 10.1002/gps.3769, DOI: 10.1136/eb-2013-101225.

Dermatomycosen

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Onychomycose

Een update van *Clinical Evidence* over onychomycose bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: orale behandeling met itraconazol of terbinafine is mycologisch en klinisch werkzaam, waarbij terbinafine superieur is t.o.v. itraconazol, met een klinische en cosmetisch bevredigende genezing bij slechts 50%¹. Voor de meeste lokale behandelingen is er onvoldoende evidentie. Enkel voor ciclopirox-nagellak is er evidentie voor een beperkte werkzaamheid (ongeveer 30% genezing) vergeleken met placebo.

Er zijn weinig gegevens over de behandeling van onychomycose bij kinderen. In een kleine studie bij kinderen met onychomycose van de voet bleek ciclopirox werkzamer dan placebo voor het bekomen van mycologische en klinische genezing (71% versus 22%, NNT=2). De auteurs suggereren dat topische antimycotica bij kinderen werkzamer zijn dan bij volwassenen omwille van hun dunnere nagels^a.

- a. In een dubbelblinde RCT werden 40 kinderen tussen 2 en 16 jaar gedurende 32 weken behandeld met ciclopirox-nagellak 8% of met placebo. Het product werd dagelijks aangebracht en elke week werd de laag verwijderd. Volledige genezing (klinisch + mycologisch) bedroeg 71% voor ciclopirox versus 22% voor placebo, een significant verschil^{2,3}.

Tinea corporis en tinea cruris

Een recente *Cochrane review* onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van lokale behandelingen bij tinea corporis en tinea cruris. De meeste lokale behandelingen waaronder azoolderivaten en terbinafine bleken werkzamer dan placebo. Vergelijkende studies tonen geen verschil tussen azoolderivaten en terbinafine op vlak van mycologische en klinische genezing. Toevoegen van een corticosteroïd aan een antimycoticum verhoogt de kans op klinische genezing maar geeft geen verschil in mycologische genezing. Dit zou ten onrechte aanleiding kunnen geven tot te vroegtijdig stoppen van de behandeling⁴.

Referenties

1. Ferrari J. Fungal toenail infections - Overview. *Clinical Evidence* 2014.
2. Wu Chang M. Topical therapy for childhood onychomycosis. *Journal Watch* 2013, September 13. Comment on: Friedlander SF et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: A trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013 May/Jun; 30:3016. (<http://dx.doi.org/10.1111/pde.12064>).
3. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: a trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013;30:316-22, May-Jun. DOI: 10.1111/pde.12064.
4. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009992. DOI: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

Type 2-diabetes

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Epidemiologie van diabetes

In een observationele studie, uitgevoerd op basis van administratieve gegevens, werd aangetoond dat gebruik van statines in hoge doses (rosuvastatine ≥ 10 mg ; atorvastatine ≥ 20 mg ; simvastatine ≥ 40 mg) geassocieerd is aan een matige verhoging (+15 %) van het risico van type 2-diabetes, in vergelijking met gebruik van statines in lagere doses. Clinici dienen hiermee rekening te houden bij de keuze van een statine¹.

Niet-medicamenteuze aanpak bij de preventie van type 2-diabetes

In een subgroepanalyse van een gerandomiseerde en gecontroleerde studie in de eerstelijnszorg werd de preventieve doeltreffendheid van een mediterraan dieet bij type 2-diabetes bestudeerd (primaire preventie)². Na een gemiddelde *follow-up* van 4 jaar was er een relatieve daling van het risico van type 2-diabetes bij ongeveer 40 % van de patiënten die een mediterraan dieet volgden met extra olijfolie van eerste persing, in vergelijking met een gewoon vetarm dieetadvies. De deelnemers moesten noch hun lichamelijke activiteit verhogen, noch hun calorie-inname beperken. Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft lichaamsgewicht, buikomtrek en niveau van lichamelijke activiteit, wat suggereerde dat het effect gerelateerd was aan de keuze van de voedingsmiddelen en niet aan een eventueel gewichtsverlies². Het mechanisme waarbij het risico van type 2-diabetes verlaagd wordt door mediterrane voeding is niet bekend.

- a. RCT, uitgevoerd in Spanje in eerstelijnszorg. Het primaire doel was de doeltreffendheid van het mediterrane dieet (met extra olijfolie van eerste persing of met noten) in de preventie van cardiovasculaire events te evalueren bij patiënten met hoog cardiovasculair risico maar zonder cardiovasculaire antecedenten (PREDIMED-studie). In een subgroep van 3.541 patiënten tussen 55 en 80 jaar die nog geen diabetes hadden, werd de incidentie van type 2-diabetes gedurende de studieperiode (gemiddelde *follow-up* van 4,1 jaar), geëvalueerd. De multivariaat *hazard ratio's* bedroegen 0,6 (95 %-BI 0,43 tot 0,85) voor het mediterrane dieet met extra olijfolie van eerste persing en 0,82 (95 %-BI 0,61 tot 1,10) voor het mediterrane dieet met noten. Een hypothese is dat dit type voedingspatroon de ontsteking zou kunnen verminderen alsook oxidatiestress en insulineresistentie. Eén van de beperkingen is dat diabetes geen primair eindpunt was in deze studie, en dat het gaat om een secundaire analyse bij een subgroep van patiënten die geselecteerd werden na randomisatie op basis van het feit dat ze geen diabetes hadden. De bestudeerde populatie was voornamelijk van het blanke ras en had een hoog cardiovasculair risico, wat de veralgemening van de resultaten beperkt³.

Niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

In het kader van de doeltreffendheid van bariatrische chirurgie verschenen onlangs de langetermijn *follow-up* gegevens van een prospectieve studie in eerstelijnszorg, waarbij het remissiepercentage en de diabetesgerelateerde complicaties bij obese patiënten die een ingreep

ondergingen, vergeleken werden met een controlegroep (*Swedish Obese Subjects*)^a. Na 15 jaar was het remissiepercentage lager dan bij de vroegtijdige *follow-up* (30,4 % na 15 jaar versus 72,3 % na 2 jaar) maar nog steeds significant hoger in de groep met bariatrische chirurgie. De cumulatieve incidentie van macrovasculaire complicaties (32 % risicoreductie) was significant lager in de groep met bariatrische chirurgie, evenals de microvasculaire complicaties (meer dan 50 % risicoreductie).

- a. Prospectieve cohortstudie, uitgevoerd in 25 heelkundige diensten en in 480 eerstelijnscentra in Zweden, waarbij 4.047 patiënten werden geïncludeerd; 2.010 patiënten kozen voor chirurgie en 2.037 patiënten werden geïncludeerd in de controlegroep en geselecteerd in functie van hun overeenkomst met patiënten die een ingreep ondergingen (18 verschillende variabelen). 260 van de geïncludeerde patiënten in de controlegroep en 343 patiënten in de groep met bariatrische chirurgie hadden diabetes bij studieaanvang. De inclusie- en exclusiecriteria waren dezelfde voor beide groepen. De groepen verschilden voor bepaalde criteria, met in de interventiegroep patiënten die gemiddeld 1,7 jaar jonger waren, met een hogere bloeddruk, BMI en nuchter insulinegehalte, wat betekende dat deze groep *a priori* een minder gunstig profiel had. Negentig dagen na studieaanvang bedroeg de mortaliteit 0,58 % in de interventiegroep en 0,38 % in de controlegroep. Het remissiepercentage voor diabetes bedroeg 72,3 % na 2 jaar (versus 16,4 % in de controlegroep, OR=13,3 ; 95 %-BI 8,5 tot 20,7 ; $p < 0,001$) en 30,4 % na 15 jaar opvolging (versus 6,5 % in de controlegroep, OR=6,3 ; 95 %-BI 2,1 tot 18,9 ; $p < 0,001$). Macrovasculaire complicaties werden vastgesteld bij 44,2 per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep en 31,7 per 1.000 patiëntjaren in de interventiegroep (HR=0,68 ; 95 %-BI 0,54 tot 0,85 ; $p=0,001$). De cumulatieve incidentie van microvasculaire complicaties bedroeg 41,8 per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep en 20,6 per 1.000 patiëntjaren in de interventiegroep (HR=0,44 ; 95 %-BI 0,34 tot 0,56 ; $p < 0,001$)^d.

Medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

Middelen inwerkend op het incretinesysteem

GLP1-analogen

Dulaglutide

Dulaglutide is een langwerkende GLP1-analoog waarvoor onlangs de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend door het EMA. In een zes maanden durende kleine studie werd aangetoond dat één injectie dulaglutide per week niet minder doeltreffend is dan een dagelijkse injectie van liraglutide wat betreft de glykemiecontrole⁵. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid van dulaglutide bij diabetescomplicaties⁶.

Exenatide

In een reeds eerder beschreven studie werd exenatide voor wekelijkse toediening vergeleken met insuline glargine voor dagelijkse injectie bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren met hun basisbehandeling^a. Na 3 jaar opvolging toonden de resultaten nog steeds een gunstig maar klein effect van exenatide op de glykemiecontrole (met onzekere klinische relevantie). Dit effect dient afgewogen te worden tegen het vaker optreden van bepaalde ongewenste effecten. Met de wekelijkse toediening van exenatide traden diarree en braken tweemaal vaker op, nausea trad 7 maal vaker op. Hypoglykemie trad daarentegen 3 maal minder frequent op. Het aandeel ernstige ongewenste effecten was hetzelfde in beide groepen. De doeltreffendheid bij diabetescomplicaties werd niet bestudeerd.

- a. DURATION-3 : Open label studie bij 456 patiënten met onvoldoende glykemiecontrole ondanks een optimale behandeling op basis van orale antidiabetica. De patiënten werden gerandomiseerd naar een bijkomende behandeling met 1 wekelijkse injectie van 2 mg exenatide, of een behandeling met 1 dagelijkse injectie van insuline glargine. Na een opvolgingsduur van 3 jaar bleef het effect van exenatide op de glykemiecontrole iets langer aanhouden in vergelijking met insuline glargine, met een gemiddeld verschil van 0,2 % in HbA1c (95 %-BI 0,39 % tot 0,02 % ; p=0,03) maar nog steeds met onzekere klinische relevantie. Gastro-intestinale ongewenste effecten traden vaker op met exenatide : nausea bij 15 % (versus 2 % met insuline), diarree bij 14 % (versus 7 %), braken bij 6 % (versus 3 %). Ze kwamen minder vaak voor na verloop van tijd. In beide groepen rapporteerde 15 % van de patiënten ernstige ongewenste effecten. Hypoglykemie trad driemaal zo vaak op met insuline glargine (0,9 episode/patiënt/jaar, versus 0,3 met exenatide).

DPP4-inhibitoren

Linagliptine

Een fase 3-studie evalueerde het effect van een « *add-on* » behandeling op basis van linagliptine versus placebo^a. De HbA1c was iets meer verminderd met linagliptine (-0,6 %). Er zijn geen gegevens beschikbaar over harde eindpunten. De ongewenste effecten traden in beide groepen even frequent op. Hypoglykemie was het meest frequente ongewenst effect in beide groepen, zonder statistisch significant verschil. Hypoglykemie trad echter frequenter op met linagliptine bij patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen. Er wordt vaak gewezen op hypoglykemie en de gevolgen ervan in het kader van de veiligheid van behandelingen bij diabetes, vooral bij ouderen, en het is één van de argumenten die de aanbeveling ondersteunen om de glykemische streefwaarde te individualiseren en te streven naar een minder strikte glykemische controle bij ouderen^{7,8}.

- a. Fase 3-RCT bij 241 diabetici (leeftijd 70 jaar of ouder) die onvoldoende onder controle waren (HbA1c>7%) met metformine, een sulfamide of basaal insuline, of de combinatie van deze moleculen. Ze werden gerandomiseerd naar linagliptine 5mg of placebo. *Follow-up* 24 weken. Het primaire eindpunt was het verschil in HbA1c. De vermindering in HbA1c bedroeg gemiddeld - 0,64% na 24 weken met linagliptine in vergelijking met placebo. De ongewenste effecten traden even frequent op in beide groepen (75,9%). Ze werden beoordeeld als « ernstig » bij 8,6 % van de patiënten met linagliptine versus 6,3 % van de patiënten met placebo (geen statistische toets). Hypoglykemie was het meest frequente ongewenst effect in beide groepen, zonder statistisch significant verschil (24,1 % in de linagliptinegroep en 16,5 % in de placebogroep ; OR 1,58 ; 95 %-BI 0,78 tot 3,78 ; p=0,208). Hypoglykemie trad frequenter op met linagliptine bij patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen als basisbehandeling⁹.

Natrium-glucose-cotransporters 2-inhibitoren (SGLT2)

SGLT2-inhibitoren behoren tot een recent beschikbare nieuwe klasse orale hypoglykemiërende middelen. Ze zijn verantwoordelijk voor 90 % reabsorptie van de door de nieren gefilterde glucose ter hoogte van de proximale niertubuli. Het hypoglykemiërende effect is gebaseerd op vermindering van deze reabsorptie van glucose in de nieren. Twee moleculen, dapagliflozine^a en canagliflozine^b, werden geëvalueerd en een vergunning voor het in de handel brengen werd

verleend door de regelgevende instanties. Twee andere moleculen (empagliflozine en ipragliflozine) worden momenteel geëvalueerd¹⁰. In België is op dit ogenblik enkel canagliflozine gecommmercialiseerd (sinds 1 december 2014). Het geringe effect op de glykemiecontrole, de ongewenste effecten (voornamelijk infecties van het urogenitale stelsel door de geïnduceerde glycosurie) en het gebrek aan gegevens over de veiligheid op langere termijn en op de harde eindpunten maken dat deze moleculen op dit ogenblik zeker niet de eerste keuze zijn bij de aanpak van type 2-diabetes. De diversificatie van het therapeutisch arsenaal bij diabetes is welgekomen, maar meer studies zijn nodig om de plaats van deze moleculen bij de behandeling van type 2-diabetes te bepalen. Er zijn onvoldoende gegevens over de doeltreffendheid op eindpunten met betrekking tot diabetescomplicaties, over de doeltreffendheid in geval van verminderde nierfunctie en over mogelijk ernstige ongewenste effecten (prostaatkanker, borstcarcinoom en blaaskanker)¹⁰.

- a. Dapagliflozine, de eerste vertegenwoordiger van deze nieuwe therapeutische klasse, is op Europees niveau vergund sinds november 2012 en is reeds in bepaalde Europese landen, maar nog niet in België, gecommmercialiseerd. Dapagliflozine werd in enkele gerandomiseerde en gecontroleerde studies bestudeerd, zelden gedurende meer dan 24 weken en enkel op intermediaire eindpunten (HbA1c-reductie)¹¹⁻¹³. Deze studies werden uitgevoerd versus placebo, voornamelijk bij diabetici die onvoldoende onder controle waren met orale monotherapie (metformine ; n=546, sulfamide ; n=597, pioglitazon ; n=420) of met insuline geassocieerd aan andere orale behandelingen (n=808). In twee RCT's (n=485+282) werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij type 2-diabetici die nog geen medicamenteuze behandeling kregen. Deze studies toonden een significante maar geringe HbA1c-reductie in de orde van 0,5 % alsook een gemiddeld gewichtsverlies van 1 tot 2 kg. Eén enkele studie duurde langer dan 24 weken (n=814 ; 52 weken) en vergeleek dapagliflozine met glipizide bij diabetici die reeds metformine kregen, al of niet geassocieerd aan andere orale behandelingen (*non-inferiority* studie, niet-dubbelblind). Dapagliflozine was niet minder doeltreffend dan glipizide wat betreft HbA1c-reductie. Het werkingsmechanisme van dapagliflozine leidt niet tot hypoglykemie, doch in de fase 3-studies trad hypoglykemie zeer frequent op ($\geq 1/10$) wanneer dapagliflozine geassocieerd was aan een hypoglykemiërend sulfamide of insuline¹³. Vulvovaginitis, balanitis en andere geassocieerde genitale infecties zoals urineweginfecties, vooral bij de vrouw, traden frequent op ($\geq 1/100$ en $< 1/10$). Lage rugpijn, dysurie en polyurie traden eveneens op. Vanwege onzekerheid omtrent een mogelijke lichte verhoging van het risico van prostaatkanker, borstcarcinoom en blaaskanker, heeft het EMA bijkomend onderzoek geëist¹³. Nierinsufficiëntie vermindert het hypoglykemiërend effect van de molecule en verhoogt het risico van ongewenste effecten¹⁴. Deze molecule zou niet mogen gebruikt worden bij patiënten met $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, waardoor het gebruik ervan bij ouderen beperkt is¹¹.
- b. Canagliflozine is de tweede vertegenwoordiger van deze therapeutische klasse. In het vergunningsdossier van het EMA¹⁵ wordt vermeld dat canagliflozine bestudeerd werd in 9 RCT's, bij in totaal ongeveer 10.000 diabetici. Een studie vergeleek canagliflozine met placebo in monotherapie en toonde na 26 weken een HbA1c-reductie in de orde van 1,16 % met de dosis van 300 mg en van 0,91 % met de dosis van 100 mg. Twee studies werden uitgevoerd bij patiënten die metformine kregen als basisbehandeling. In de ene studie werd canagliflozine vergeleken met glimepiride en in de andere studie met sitagliptine gedurende 52 weken. In beide gevallen was canagliflozine minstens even doeltreffend wat betreft de HbA1c-reductie. Een studie waarbij canagliflozine vergeleken werd met placebo bij patiënten die insuline kregen als onderhoudsbehandeling, toonde na 18 weken een HbA1c-reductie van 0,7 %. Twee studies werden uitgevoerd bij patiënten die een associatie kregen van metformine en een sulfamide. In de ene studie werd canagliflozine vergeleken met sitagliptine en in de andere studie met placebo. In een studie werd canagliflozine vergeleken met placebo bij patiënten die de associatie metformine+pioglitazon kregen. Onder de studies die canagliflozine vergeleken met placebo bij

patiënten die reeds mono- of bitherapie kregen (waaronder metformine), was het HbA1c-gehalte verminderd met 0,76 à 0,92 % bij de dosis van 300 mg en 0,62 à 0,74 % bij de dosis van 100 mg. Het EMA heeft derhalve in februari 2014 een positief advies gegeven voor vergunning voor het in de handel brengen van een gecombineerde formule canagliflozine/metformine in verschillende doseringen¹⁶. In een studie uitgevoerd bij patiënten met matige aantasting van de nierfunctie was canagliflozine minder doeltreffend en de HbA1c-reductie bedroeg 0,3 % met de dosis van 100 mg¹⁵. Ten slotte was in een studie uitgevoerd bij een oudere populatie (tussen 55 en 80 jaar), de doeltreffendheid qua glykemiecontrole dezelfde in deze leeftijdsgroep¹⁵.

In the pipeline

Een raadgevend comité van de FDA pleitte voor de vergunning voor het in de handel brengen van een nieuwe insulinevorm voor inhalatie. Dit is verrassend, gezien de zeer kritische FDA-herziening in verband met de gebruiksveiligheid van deze molecule, naar aanleiding van ongerustheid over een mogelijke toename van het risico van longkanker in de klinische studies, waarop reeds gewezen werd met de vorige molecule voor inhalatie die sindsdien uit de markt werd genomen¹⁷.

Strikte glykemiecontrole en cardiovasculaire risicofactoren

De Cochrane *review* over de vergelijking tussen strikte glykemiecontrole en standaardcontrole, die reeds in 2011 besproken werd in de Folia update over diabetes, werd geactualiseerd^{a,18}. Acht nieuwe studies (4.926 bijkomende patiënten) werden geïncludeerd in deze update. De conclusies van de meta-analyse zijn niet gewijzigd. Enerzijds zijn er, ondanks een toename met 16 % van het aantal patiënten, nog steeds weinig gegevens over de eindpunten, en het risico van bias van de geïncludeerde studies is hoog. Anderzijds is de totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit niet verminderd wanneer gestreefd wordt naar een striktere glykemiecontrole (ten opzichte van een meer conventionele aanpak). Er is wel een verminderd risico van microvasculaire complicaties (- 12 % ; gegevens met hoog risico van bias), maar eveneens een hoger risico van ernstige ongewenste effecten en een verdubbeling van het aantal gevallen van ernstige hypoglykemie.

- a. Meta-analyse van 28 RCT's (34.912 deelnemers). De geïncludeerde studies vergeleken de pre-gespecificeerde streefwaarden van intensieve glykemiecontrole met conventionele glykemiecontrole bij volwassenen met type 2-diabetes. Slechts in 2 studies is er een gering risico van bias op alle bestudeerde domeinen. Er is geen verschil in de totale mortaliteit (RR=1,00 met 95 %-BI 0,92 tot 1,08 ; 34.325 deelnemers, 24 studies) of de cardiovasculaire mortaliteit (RR=1,06 met 95 %-BI 0,94 tot 1,21 ; 34.177 deelnemers, 22 studies). De striktere glykemiecontrole gaf geen significante vermindering in de macrovasculaire complicaties (samengesteld eindpunt) volgens het *random effects model*, maar wel volgens het *fixed effects model* (RR (random)=0,91 ; 95%-BI 0,82 tot 1,02; en RR (*fixed*)=0,93 ; 95%-BI 0,87 tot 0,99; 32.846 deelnemers, 14 studies). Voor deze uitkomst was de heterogeniteit echter substantieel. Met de intensieve controle was er een vermindering van het aantal niet-fatale myocardinfarcten (RR=0,87 ; 95%-BI 0,77 tot 0,98; 30.417 deelnemers, 14 studies), amputaties (RR=0,65 ; 95%-BI 0,45 tot 0,94; 1.200 deelnemers, 11 studies), microvasculaire complicaties (RR=0,88 ; 95 %-BI 0,82 tot 0,95; 25.927 deelnemers, 6 studies), nefropathie (RR=0,75 ; 95%-BI 0,59 tot 0,95; 28.096 deelnemers, 11 studies), retinopathie (RR=0,79 ; 95%-BI 0,68 tot 0,92; 10.300 deelnemers, 9 studies) en van het risico van fotocoagulatie (RR=0,77 ; 95%-BI 0,61 tot 0,97; 11.212 deelnemers, 8 studies). Er was geen vermindering van het risico bij niet-fatale CVA's en bij noodzaak voor cardiale of perifere revascularisatie. Een meer strikte controle verhoogde het risico van ernstige hypoglykemie (RR=2,18 ; 95 %-BI 1,53 tot 3,11; 28.794 deelnemers, 12 studies) en

ernstige ongewenste effecten (RR=1,06 ; 95%-BI 1,02 tot 1,10; 24.280 deelnemers, 11 studies). Er was geen effect op de criteria met betrekking tot de levenskwaliteit in het algemeen.

Veiligheid

Naar aanleiding van signalen voor een acuut risico van blaaskanker met pioglitazon, werd in een publicatie van de Australische gezondheidsinstanties de stand van zaken gegeven van de veiligheidsgegevens over deze molecuul¹⁹. Tot september 2013 kreeg de *Therapeutic Goods Administration* 212 meldingen van ongewenste effecten. Het ging voornamelijk om gevallen van hartdecompensatie, oedemen, gewichtstoename en fracturen bij de vrouw, maar er werden ook 11 gevallen van blaaskanker gerapporteerd, terwijl vóór juni 2011 geen gevallen gerapporteerd werden. De Australische instanties besluiten dat de risico-batenverhouding van pioglitazon op lange termijn gunstig blijft en dat de voorschrijvers de voordelen ervan moeten afwegen tegenover de gekende risico's vooraleer deze molecuul voor te schrijven. Deze farmacovigilantiegegevens, met een risico van bias, zijn nuttig om de aandacht te vestigen op de veiligheidsgegevens die dienen bestudeerd te worden in toekomstige gerandomiseerde en gecontroleerde studies.

Sinds de terugtrekking van rosiglitazon in 2010 eist de FDA dat er cardiovasculaire veiligheidsstudies uitgevoerd worden met alle nieuwe orale hypoglykemiërende middelen die op de markt zijn²⁰. Twee studies die in deze context uitgevoerd werden met moleculen van de klasse van DPP4-inhibitoren, werden gepubliceerd. De eerste studie (SAVOR-TIMI) analyseerde saxagliptine^a, de tweede studie (EXAMINE) analyseerde alogliptine^b, telkens bij populaties met hoog cardiovasculair risico. Deze studies toonden geen verhoging van het cardiovasculaire risico. Er was ook geen cardiovasculaire winst, terwijl de glykemische controle beter was in de behandelde groep ten opzichte van placebo²¹. Een bewezen HbA1c-reductie ten opzichte van placebo leidt niet noodzakelijk tot een vermindering van het cardiovasculaire risico, zodat het voordeel van gebruik van HbA1c als intermediair eindpunt in vraag gesteld dient te worden²⁰. Het feit dat hun doeltreffendheid enkel bewezen werd op intermediaire eindpunten, en rekening houdend met de onzekerheden in verband met risico's gerelateerd aan de pancreas en de kostprijs van deze moleculen, zijn ze geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes.

- a. RCT bij 16.492 diabetici met hoog cardiovasculair risico (aanwezigheid van antecedenten of risicofactoren). De patiënten kregen saxagliptine of placebo bovenop hun gebruikelijke antidiabetische behandeling. Mediane opvolgingsduur van 2,1 jaar. Het primaire eindpunt was een composiet eindpunt van cardiovasculaire overlijdens, myocardinfarcten en niet-fatale ischemische CVA's. Dit primaire eindpunt trad even frequent op in de twee groepen (7,3% met saxagliptine versus 7,2% met placebo ; HR met saxagliptine 1,00 ; 95 %-BI 0,89 tot 1,12 ; p=0,99 voor de *superiority* ; p<0,001 voor de *non-inferiority*). In de saxagliptinegroep werden meer patiënten gehospitaliseerd omwille van hartdecompensatie (3,5% versus 2,8% ; HR=1,27 ; 95 %-BI 1,07 tot 1,51 ; p=0,007). Het aantal gevallen van gediagnosticeerde acute en chronische pancreatitis was identiek in de twee groepen (acute pancreatitis bij 0,3% in de saxagliptinegroep en 0,2% in de placebogroep ; chronische pancreatitis bij <0,1% in de saxagliptinegroep en 0,1% in de placebogroep)²². De toename van het aantal hospitalisaties omwille van hartinsufficiëntie, een bij het begin van de studie niet-gespecificeerd eindpunt, vereist aanvullend onderzoek²³
- b. *Non-inferiority* RCT bij 5.380 patiënten met type 2-diabetes, gehospitaliseerd na myocardinfarct of instabiele angor binnen de 15 à 90 dagen vóór inclusie. De patiënten kregen alogliptine of placebo bovenop hun bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. Mediane

opvolgingsduur 18 maanden. Het primaire eindpunt was een composiet eindpunt van cardiovasculaire overlijdens, myocardinfarcten en niet-fatale ischemische cerebrovasculaire accidenten. Het primaire eindpunt trad even frequent op in beide groepen (11,3 % met alogliptine en 11,8% met placebo ; HR=0,96 ; p<0,001 voor de *non-inferiority*). Hartinsufficiëntie was geen eindpunt in deze studie²⁴.

Reeds bij het op de markt komen van deze middelen kwamen er signalen van een mogelijk verhoogd risico van pancreatitis bij gebruik van middelen inwerkend op het incretinesysteem, maar dit werd pas in 2013 een actueel onderwerp²⁵. In de loop van het jaar 2014 verschenen meerdere geruststellende publicaties hierover: twee meta-analyses^{26, 27} en een epidemiologische studie²⁸. In de hierboven besproken cardiovasculaire veiligheidsstudie SAVOR-TIMI zijn er ook gegevens over het (niet verhoogd) risico van acute en chronische pancreatitis met saxagliptine²². De eerste meta-analyse^a evalueerde het risico van pancreatitis en pancreaskanker bij gebruik van gliptinen, in vergelijking met placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met type 2-diabetes. Het besluit is dat dit risico niet gewijzigd is. De in deze RCT's geïnccludeerde patiënten werden geselecteerd op basis van een lager risicoprofiel voor pancreatitis en de modaliteiten voor diagnosestelling van episodes van acute pancreatitis (die meestal niet tot de gepredefinieerde eindpunten behoren) kunnen onduidelijk zijn, wat een bron van bias is bij de interpretatie van deze resultaten. Het beperkt aantal events en de korte duur van de studies laten geen adequate evaluatie van het risico van pancreaskanker toe²⁷. Het besluit van de tweede meta-analyse^b is dat de incidentie van pancreatitis bij de patiënten die een geneesmiddel nemen dat inwerkt op het incretinesysteem, laag is en dat deze geneesmiddelen het risico niet verhogen in vergelijking met placebo of andere actieve behandelingen. De patiënt-controlestudie^c had als doel te bepalen of het gebruik van geneesmiddelen inwerkend op het incretinesysteem bij patiënten met type 2-diabetes geassocieerd was aan een verhoogd risico van pancreatitis, in vergelijking met hypoglykemiërende sulfamiden. Het resultaat toont opnieuw geen significant verband tussen het gebruik van deze therapeutische klasse en het risico van acute pancreatitis²⁹. Nog binnen dit kader werden eveneens de expertiserapporten van de regulerende instanties (EMA en FDA) besproken^d en deze kwamen tot hetzelfde besluit. De bestudeerde gegevens zijn dus geruststellend, maar op dit ogenblik nochtans onvoldoende om te kunnen besluiten dat er geen oorzakelijk verband is tussen het gebruik van deze moleculen en het risico van pancreatitis^{29, 30}.

- a. Meta-analyse van RCT's. Studies (> 12 weken) waarbij een gliptine vergeleken werd met placebo of een andere actieve behandeling (ander oraal antidiabeticum of insuline) bij patiënten met type 2-diabetes, werden geïnccludeerd. 129 RCT's (n=68.318, mediane studieduur = 24 weken) beantwoordden aan de inclusiecriteria. Er was geen significant verschil tussen de groepen wat betreft het risico van pancreatitis, pancreaskanker en ernstige ongewenste effecten. Pancreatitis werd gerapporteerd in 25 studies (n=20.526), met een gewogen *event rate* van 0,17 % in de gliptinegroep, versus 0,18 % in de controlegroep (RRR 6,7 % ; 95 %-BI -69 tot 48). Pancreaskanker werd gerapporteerd in 15 studies (n=10.815) met een gewogen *event rate* van 0,13 % in de gliptinegroep versus 0,18 % in de controlegroep (RR 28 % ; 95 %-BI -61 tot 68). De ernstige ongewenste effecten werden gerapporteerd in 111 studies (n=62.022) met een gewogen *event rate* van 6,1 % in de gliptinegroep versus 6,3 % in de controlegroep (RRR 2,8 % ; 95 %-BI -4 tot 10)²⁷.
- b. Meta-analyse van 55 RCT's, 3 retrospectieve cohortstudies en 2 patiënt-controlestudies (n=353.639 patiënten). De gepoolde resultaten van de 55 RCT's (met klein tot matig risico van bias en 37 gevallen van pancreatitis, wat overeenkomt met een basisincidentie van 0,11 %) tonen

geen verhoogd risico met geneesmiddelen inwerkend op het incretinesysteem in vergelijking met de controlegroep (OR 1,11 ; IC à 95% de 0,57 à 2,17). De analyses per type geneesmiddel inwerkend op het incretinesysteem tonen dezelfde resultaten (OR 1,05 met 95%-BI 0,37 tot 2,94 met de GLP-1-analogen versus controlegroep, en OR 1,06 met 95 %-BI 0,46 tot 2,45 met de gliptinen versus controlegroep). Er wordt ook geen verschil gezien wanneer de gegevens geanalyseerd worden in functie van het type controlebehandeling. De 3 retrospectieve cohortstudies (met matig tot hoog risico van bias) telden 1.466 gevallen van pancreatitis, wat overeenkomt met een basisincidentie van 0,47 % ; deze studies toonden ook geen verhoogd risico van pancreatitis, noch met exenatide, noch met sitagliptine. Eén van de patiënt-controlestudies met matig risico van bias (1.003 gevallen, 4.012 controlepatiënten) toonde geen verband (*adjusted* OR 0,98 ; 95 %-BI 0,69 tot 1,38) terwijl een andere patiëntcontrolestudie (1.269 gevallen, 1.269 controlepatiënten) met matig risico van bias suggereert dat er een verhoogd risico van acute pancreatitis is bij gebruik van exenatide of sitagliptine (*adjusted* OR 2,07 ; 95%-BI 1,36 tot 3,13 voor gebruik gedurende 2 jaar)²⁶. Geen van de geïncludeerde RCT's was bedoeld om de episodes van acute pancreatitis te bepalen of te beoordelen, en de verhouding van patiënten met gekende risicofactoren voor acute pancreatitis (gevorderde leeftijd, obesitas, duur van diabetes, antecedenten van acute pancreatitis, aanwezigheid van galblaasstenen, alcoholmisbruik) was in deze studies niet duidelijk²⁹. De geïncludeerde observationele studies gaan over een bredere en waarschijnlijk meer representatieve populatie voor de reële situatie. Er werden meer episodes van acute pancreatitis gerapporteerd. Deze studies hebben een matig tot hoog risico van bias, laten niet toe de reële blootstelling en de juistheid van de diagnose 'pancreatitis' met zekerheid te bevestigen en corrigeren slechts in beperkte mate voor mogelijke « *confounders* ». De resultaten zijn inconsistent, maar suggereren meestal een niet-significante verhoging van het risico van acute pancreatitis.²⁹

- c. Cohortstudie uitgevoerd in 680 centra voor huisartsgeneeskunde in het Verenigd Koninkrijk. 20.478 nieuwe gebruikers van middelen inwerkend op het incretinesysteem werden gematcht aan 51.712 gebruikers van hypoglykemiërende sulfamiden. De incidentie van acute pancreatitis bedroeg 1,45 voor 1.000 patiënten per jaar (95 %-BI ; 0,99 tot 2,11) voor de gebruikers van middelen inwerkend op de incretines en 1,47 (95 %-BI 1,23 tot 1,76) voor gebruikers van hypoglykemiërende sulfamiden. Het risico van acute pancreatitis was identiek in de twee groepen (*hdPS adjusted Hazard Ratio* = 1 ; 95 %-BI 0,59 tot 1,70)²⁹.
- d. De FDA en het EMA bestudeerden talrijke gegevens afkomstig uit meerdere bronnen (toxicologische studies bij het gezonde dier, studies op modellen van knaagdieren met diabetes, herziening van gegevens uit klinische en observationele studies...). De gegevens bevestigen geen causaal verband tussen het gebruik van middelen inwerkend op het incretinesysteem en pancreatitis of pancreaskanker^{29,30}. Het is echter moeilijk om een oorzakelijk verband aan te tonen op basis van *case-reports* en observationele studies, vooral wanneer het over vrij zeldzame events gaat (de incidentie van acute pancreatitis bij diabetici bijvoorbeeld is 15 per 10.000 patiënten per jaar²⁹), die een lange latentietijd hebben en waarin de ziekte zelf een bijdrage kan leveren.³⁰. Hetzelfde geldt voor gegevens afkomstig uit gerandomiseerde en gecontroleerde studies, wanneer de criteria voor het diagnosticeren van deze events niet nauwkeurig werden omschreven³¹.

Het risico van melkacidose is de meest beperkende factor bij voorschrijven van metformine. Dit risico werd meerdere malen onderzocht en lijkt niet groter bij diabetici die metformine innemen dan bij diabetici die geen metformine gebruiken. Het risico van melkzuuracidose is het grootst bij intraveneuze injectie van een geïodeerd contrastmiddel. Het wordt steeds duidelijker dat de in de bijsluiters vermelde beperkingen van het gebruik van metformine te strikt zijn. In de SKP wordt vooral nierinsufficiëntie vermeld als contra-indicatie (creatinineklaring < 60 ml/min), wat een overdreven voorzorg is in het licht van de huidige gegevens. De auteurs suggereren een vermindering van de dosis vanaf een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min en zetten aan tot

voorzichtigheid en nauwgezette opvolging indien de creatinineklaring <30ml/min. Bijzondere aandacht moet vooral geschonken worden aan acute situaties met risico van snelle verslechtering van de nierfunctie (dehydratie, ernstige infectie, shock, intraveneuze toediening van contraststof) en risico van hypoxie (acute cardiale of respiratoire insufficiëntie, bloeding, shock, sepsis...). In dergelijke situaties is het aan te raden de behandeling met metformine uit te stellen³².

Insuline degludec, een nieuwe analoog van de langwerkende insuline die vergund is op Europees niveau (nog niet in België) aan de klassieke concentratie van 100 eenheden/ml, maar ook aan de concentratie van 200 eenheden/ml (een nieuwigheid, maar ook een bron van fouten). Deze molecule werd bestudeerd in vergelijkende gerandomiseerde en niet-blinde *non-inferiority* studies voor een periode van 26 tot 52 weken en werd uitsluitend vergeleken met de andere reeds beschikbare insuline-analogen (glargine in 9 studies en detemir in 1 studie). Er is geen verschil in doeltreffendheid wat betreft de glykemische controle of het risico van ernstige hypoglykemie. Het aantal overlijdens en de ernstige ongewenste effecten waren identiek in de verschillende groepen, maar een meta-analyse van klinische studies uitgevoerd door de FDA suggereert een verhoging van 60 % in het aantal gevallen van myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire sterfte met insuline degludec. Gezien er onvoldoende bewijs is van een gunstiger effect ten opzichte van andere talrijke insulinevormen die reeds op de markt zijn, de onzekerheid over het cardiovasculaire risico, en de kostprijs van deze molecule, wordt het gebruik in het kader van diabetes afgeraden³³.

Preventie van diabetescomplicaties

Op basis van de aanbevelingen gaat de voorkeur naar metformine als eerste stap van de medicamenteuze behandeling. De keuze van de behandeling in de tweede lijn wordt echter nog betwist, vooral omdat er onvoldoende bewijs is om de keuze op te baseren³⁴. Insuline wordt dikwijls later gestart maar bepaalde auteurs veronderstellen dat vroegtijdig starten van de insulinothérapie een voordeel biedt, vooral ter bescherming van het effect van de bèta-cellen van de pancreas³⁴. Een epidemiologische studie onderzocht de cardiovasculaire events en de totale mortaliteit bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren onder metformine en bij wie de behandeling aangevuld werd met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline^a. De resultaten toonden dat toevoeging van insuline geassocieerd was aan een verhoogd risico van niet-fatale cardiovasculaire events en totale mortaliteit, in vergelijking met toevoeging van een sulfamide. Deze resultaten zijn in tegenspraak met wat de auteurs vermoedden, namelijk dat er minder complicaties te verwachten zijn bij een meer strikte glykemiecontrole onder insuline in vergelijking met sulfamiden³⁴. In een andere publicatie daarentegen worden in de context van een sterk verhoogd cardiovasculair risico zeer positieve resultaten bekomen met insuline. Het gaat om een RCT met opvolgingsduur van 20 jaar waarbij de effecten op de mortaliteit werden onderzocht bij intensifiëring van de glykemiecontrole door insuline na myocardinfarct, in vergelijking met het voortzetten van de standaardbehandeling^b. Bij de patiënten die insuline kregen, was er een significante verbetering van de mediane overlevingsduur (+2,3 jaar). Meer onderzoek is nodig om de risico's van insulinegebruik beter te evalueren³⁵. Op basis van de gegevens uit epidemiologische studies kan de invloed van bepaalde *confounders* nooit helemaal uitgesloten worden, ook niet wanneer matching methodes van hoge kwaliteit gebruikt worden³⁴.

- a. Retrospectieve cohortstudie bij 178.341 Amerikaanse veteranen met diabetes die initieel behandeld waren met metformine. Bij 42.938 van hen werd de behandeling aangevuld met insuline of een hypoglykemiërend sulfamide. 2.436 patiënten die insuline en metformine kregen, werden gematcht aan 12.180 patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide en metformine kregen. Het primaire eindpunt was een compositie van acuut myocardinfarct, hospitalisatie voor CVA en totale mortaliteit. Het eindpunt was aanwezig bij 42,7 per 1.000 patiëntjaren met insuline versus 32,8 per 1.000 patiëntjaren met sulfamiden (*adjusted HR* = 1.30 ; 95%-BI 1,07 à 1,58)³⁵.
- b. Gerandomiseerde, niet-blinde studie (behalve voor de evaluatie van de resultaten), uitgevoerd tussen 1990 en 1993 in Zweedse cardiologie-afdelingen, waarbij 620 diabetici (soms gediagnosticeerd bij opname) onmiddellijk na een myocardinfarct (24 u) werden gerandomiseerd naar een behandeling met insuline voor minstens 3 maanden of een conventionele hypoglykemiërende behandeling. De publicatie betreft de resultaten na een opvolgingsduur van 20 jaar. Het primaire eindpunt was de mortaliteit (zowel in de oorspronkelijke publicatie als in de langetermijn *follow-up*) en de analyse gebeurde volgens het *intention to treat* principe. De gemiddelde opvolgingsduur bedroeg 7,3 jaar (tussen 0 en 21,8 jaar). De mediane overlevingsduur was 7 jaar (IQR 1,8-12,4) in de insulinegroep en 4,7 jaar (IQR 1,0-11,4) in de controlegroep met een *hazard ratio* van 0,83 (95%-BI 0,7 à 0,98)³⁶.

In het kader van de preventie van diabetescomplicaties zijn, naast glykemiecontrole, ook veranderingen in de levensstijl één van de in de Transparantiefiche voorgestelde maatregelen (niet-medicamenteuze behandeling). Een analyse (observationale gegevens) van de gegevens van de ONTARGET-studie (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination to Ramipril Global Endpoint Target*) toont dat een « gezond » voedingspatroon (mAHEI-evaluatieschaal) gepaard gaat met een verminderd risico van progressie van nefropathie^a. Daarentegen zou de hoeveelheid zout geen invloed hebben op deze progressie.

- a. De auteurs analyseerden het verband tussen de algemene voedingskwaliteit en de eindpunten « nieren » en « mortaliteit » in een cohortstudie bij diabetici met hoog cardiovasculair risico die deelnamen aan de ONTARGET-studie. Bij de 6.213 diabetici die deelnamen aan deze studie was er geen macro-albuminurie aanwezig op het ogenblik van inclusie. Het type verbruikte voeding werd éénmaal geëvalueerd bij het begin van de studie door gebruik te maken van een vragenlijst, en de kwaliteit van deze voeding werd geëvalueerd op basis van een bijgewerkte versie van de *Alternate Healthy Eating Index*. Het natriumverbruik werd geschat op basis van urineanalyses. Na een opvolgingsduur van 5,5 jaar had 31,7 % van de deelnemers een chronische nieraandoening en 8,3 % was overleden. In vergelijking met de deelnemers in het onderste tertiel (mAHEI-score), hadden de deelnemers in het bovenste tertiel (en dus een gezondere voeding) een geringer risico van chronisch nierlijden (*adjusted OR*=0,74 ; 95%-BI 0,64 tot 0,84) en een geringer risico van mortaliteit (*OR*=0,61 avec 95%-BI 0,48 tot 0,78). De deelnemers in het laagste tertiel van verbruik van totale eiwitten hadden een verhoogd risico van chronisch nierlijden, in vergelijking met de deelnemers in het hoogste tertiel (*OR*=1,16 ; 95 %-BI 1,05 tot 1,30). Natriumverbruik was niet geassocieerd aan chronische nefropathie. Matig alcoholverbruik verminderde het risico van chronische nefropathie (*OR*=0,75 ; 95%-BI 0,65 tot 0,87) en mortaliteit (*OR*=0,69 ; 95 %-BI 0,53 tot 0,89)³⁷. In de analyse werd helaas geen rekening gehouden met het totale energieverbruik en andere levensgewoontes zoals roken³⁸. Deze gegevens bevestigen dat het beste voedingsadvies voor diabetici met nierlijden hetzelfde advies is als voor alle andere patiënten (diabetici zonder nierlijden, patiënten met hypertensie), namelijk veel fruit en groenten, vetarme melkproducten en volle granen, en beperken van verzadigde en totale vetzuren³⁸.

In publicaties werd een gunstig effect aangetoond van een « dubbele blokkade » van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem op de progressie van proteïnurie bij patiënten met

nefropathie of proteïnurie, met of zonder diabetes³⁹. Een RCT (VA Nephron D) uitgevoerd bij diabetici met lichte tot matige nierinsufficiëntie en proteïnurie, vergeleek het effect van de associatie IEC + sartaan versus sartaan + placebo op klinisch relevante eindpunten (progressie van de nierinsufficiëntie en optreden van terminale nefropathie, maar ook overlijdensrisico)^a. De studie werd voortijdig gestopt omwille van een verhoogd risico van ongewenste effecten (hyperkaliëmie en acute nieraantasting) met de combinatie, zonder duidelijk voordeel⁴⁰. Deze resultaten sluiten aan bij deze van de ONTARGET- en ALTITUDE-studies waarbij gewaarschuwd wordt tegen het gebruik van associaties van middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem bij diabetische nefropathie omwille van een ongunstige risicobatenverhouding⁴⁰, wat in september 2014 bij het EMA geleid heeft tot het invoeren van een beperking van het gebruik van een gecombineerde therapie in het geval van diabetische nefropathie⁴¹.

- a. RCT bij 1.448 patiënten met type 2-diabetes (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 99 % mannen), met lichte tot matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 89,9ml/min/1,73m²). Het primair eindpunt was een composiet van een eerste verandering in de eGFR, terminale nierziekte of overlijden. Dit trad frequenter op in de groep met monotherapie ten opzichte van de groep met combinatietherapie, maar het verschil was niet statistisch significant (HR voor de gecombineerde behandeling 0,88 ; 95%-BI 0,7 tot 1,12, p=0,30). Er was geen voordeel van combinatietherapie wat betreft de mortaliteit (HR=1,04 95%-BI 0,73 à 1,49 ; p=0,75), maar wel een hoger risico van hyperkaliëmie (6,3 events per 100 patiëntjaren versus 2,6 met monotherapie ; p <0,001) en van acute nieraantasting (12,2 versus 6,7 events voor 100 patiëntjaren ; p<0,001)⁴².

Twee meta-analyses bestudeerden het voordeel van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem bij patiënten met type 2-diabetes. De eerste meta-analyse bestudeerde de effecten van de ACE-inhibitoren en de sartanen, evenals andere klassen van antihypertensiva, in monotherapie of in associatie, op de overlevingskans en renale eindpunten bij diabetici^a. De tweede meta-analyse vergeleek het effect van de ACE-inhibitoren en de sartanen op de totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en cardio-vasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes^b. In de eerste publicatie werd alleen met de ACE-inhibitoren een gunstig effect aangetoond ten opzichte van placebo, en enkel op het risico van verdubbelde serumcreatininewaarden. Met de β -blokkers werd eveneens een statistisch significant maar ongunstig effect aangetoond op de mortaliteit ten opzichte van placebo. In de tweede publicatie waren de ACE-inhibitoren geassocieerd aan een significante daling van de totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en majeure cardiovasculaire events. De sartanen toonden geen voordeel op deze criteria, ondanks het feit dat hun gebruik gepaard ging met een reductie van 30 % in het risico van hartdecompensatie. Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat een ACE-inhibitor de eerste keuze is bij diabetici.

- a. Bayesiaanse netwerk meta-analyse (met directe en indirecte vergelijkingen) van 63 RCT's, uitgevoerd bij 36.917 diabetici, waarbij verschillende antihypertensieve behandelingen vergeleken werden (ACE-inhibitoren, sartanen, α -blokkers, calciumantagonisten, diuretica en hun associaties) met een opvolgingsduur van minstens 12 maanden en als eindpunten o.a. totale mortaliteit, noodzaak tot dialyse of verdubbeling van het serumcreatininegehalte. In vergelijking met placebo werd alleen met de ACE-inhibitoren een vermindering in verdubbeling van het serumcreatininegehalte gezien (OR=0,58 ; 95%-BI 0,32 tot 0,90) ; de β -blokkers hadden een ongunstig effect op de mortaliteit (OR=7,13, 95 %-BI 1,37 tot 41,39). Directe vergelijkingen tussen ACE-inhibitoren en sartanen zijn zeldzaam en de indirecte vergelijkingen tussen deze twee

therapeutische klassen tonen geen statistisch significante verschillen. Deze gegevens laten niet toe de juiste plaats van sartanen te bepalen ten opzichte van de ACE-inhibitoren⁴³.

- b. 35 gerandomiseerde studies werden geanalyseerd; er was slechts één studie waarbij de 2 therapeutische klassen onderling vergeleken werden, in de overige studies werd ofwel een ACE-inhibitor ofwel een sartaan vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling. De ACE-inhibitoren waren geassocieerd aan een significante daling van de totale mortaliteit (relatieve risicoreductie, RR=13 %), cardiovasculaire mortaliteit (RR=17 %) en majeure cardiovasculaire events (RR=14 %) ten opzichte van de controlegroep (placebo of andere actieve behandeling). De sartanen toonden geen voordeel op deze criteria, ondanks het feit dat hun gebruik gepaard ging met een reductie van 30 % van het risico van hartdecompensatie⁴⁴.

Referenties :

1. Young K. Higher-Dose Statins Linked to Moderate Increase in Diabetes Risk. Physician's First Watch 2014, June 2. Comment on: Dormuth CR, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
2. Slomski A. Mediterranean Diet May Reduce Diabetes Risk in Older People. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.1001.
3. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets : A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 2014;160:1-10.
4. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA* 2014;311:2297-304, Jun 11. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
5. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
6. Soloway B. Dulaglutide is noninferior to liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *NEJM Journal Watch* 2014, July 11. Comment on: Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
7. Salvo F, Moore N, Pariente A. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:307. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60103-3.
8. Yamada T. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2014;383:306. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60101-x.
9. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2013;382:1413-23.
10. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. *The Lancet* 2013;382:917-8.
11. DTB. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes? *Drug Ther Bull* 2013;51:105-8. DOI: 10.1136/dtb.2013.9.0205.
12. Anonymous. Dapagliflozin. *Australian Prescriber* 2013;36:174-9.
13. Bijl D. Dapagliflozine. *Geneesmiddelenbulletin* 2013;11:131-3.
14. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine: un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamment rénaux. *Prescrire* 2013;33:813-4.
15. EMA. Assessment report: canagliflozin (EMA/374133/2013). 2013.
16. EMA. Vokanamet canagliflozin/metformin. EMA 2014.
17. Young K. FDA Advisers Back New Inhaled Insulin. *Jwatch* 2014, April 3.
18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
19. Anonymous. Medicines safety update. *Australian Prescriber* 2013;4.
20. BCFI. De DPP-4-inhibitoren bij diabetes verminderen het risico van cardiovasculaire events niet, maar vermeerderen ze ook niet. *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40:90.
21. Cohen D. New oral hypoglycaemics fail to show cardiovascular benefits. *BMJ* 2013;347:f5458. DOI: 10.1136/bmj.f5458.

22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
23. DTB. Type 2 diabetes: no cardiovascular benefit from saxagliptin. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2013;51:124-5.
24. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
25. BCFI. Update Transparantiefiches - december 2013.
26. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366.
27. Morey-Vargas OL, Montori VM. ACP Journal Club. In at-risk patients with type 2 diabetes, saxagliptin and placebo did not differ for CV events. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc8-9, Jan 21. DOI: 10.7326/0003-4819-160-2-201401210-02009.
28. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780.
29. Montori VM. The safety of incretin based drugs. *BMJ editorials* 2014;348:7.
30. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7, Feb 27. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
31. Mueller P. Incretin-Based Diabetes Drugs Aren't Associated with Excess Risk for Acute Pancreatitis. *Journal watch general medicine* 2014, May 6.
32. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Australian Prescriber* 2014;37:2-5.
33. Rédaction Prescrire. Insuline dégludec. Des incertitudes sur les risque cardiovasculaires. *Prescrire* 2014;34.
34. Schwenk TL. Insulin or Sulfonylureas to Supplement Metformin in Patients with Diabetes? Comment on Roumie CL et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014 Jun 11; 311:2288.(<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4312>). *NEJM Journal Watch*, June 25.
35. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association Between Intensification of Metformin Treatment With Insulin vs Sulfonylureas and Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes. *JAMA* 2014;311:2288-96. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.
36. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70088-9.
37. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1682-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9051.
38. Kramer H, Chang A. Moving dietary management of diabetes forward. *JAMA Intern Med* 2013;173:1692-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8094.
39. de Zeeuw D. The end of dual therapy with Renin - Angiotensin - Aldosterone system blockade? *N Engl J Med* 2013;369:1960-62.
40. Clase CM, Mann JF. Adding lisinopril to losartan increased hyperkalemia and acute kidney injury in type 2 diabetes and proteinuria. *ACP Journal Club* 2014;160:Jc3. Comment on: Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
41. EMA. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (EMA/554928/2014). 2014.
42. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
43. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. DOI: 10.1136/bmj.f6008.
44. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Network* 2014, Mar 31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Medicamenteuze behandeling van hooikoorts

Tussen 2008 en 2012 werden gegevens verzameld door het AAAI/ACAAI over 23,3 miljoen injecties met **subcutane allergeen immunotherapie**¹. Slechts één fataal incident werd geregistreerd en de incidentie van systemische reacties bleef stabiel op 0,1%, waarvan 90% met milde of matige reactie. Dosisverlaging gedurende het pollenseizoen kan het risico op allergische reacties verminderen. Het combineren van subcutane immunotherapie geeft een verhoogd risico op systemische allergische reacties.

De nodige voorzorgen moeten steeds genomen worden, ook al zijn de ernstige systemische reacties op subcutane immunotherapie zeldzaam, en men moet steeds bedacht zijn op een mogelijke anafylactische reactie^{2,3}.

Medicamenteuze behandeling van hooikoorts bij kinderen

Een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde studie^a bij 360 kinderen tussen 6 en 11 jaar vond een significant verschil voor **rupatadine** (oraal antihistaminicum) versus placebo op een totale nasale symptoomscore gedurende 4 weken^{4,5}. Ongewenste effecten waren zeldzaam en niet ernstig in beide groepen.

- a. Een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 360 kinderen tussen 6 en 11 jaar met een diagnose van persistente allergische rhinitis onderzocht het effect van rupertadine (orale oplossing, 1mg/ml, dosis aangepast aan het lichaamsgewicht) versus placebo. De dosis voor kinderen was gebaseerd op eerdere farmacokinetische studies bij kinderen in deze leeftijdsgroep. Het primaire eindpunt, een verandering in totaal score voor nasale symptomen (nasale congestie, niezen, rhinorrhea en jeukende neus, mond, keel of oren) na 4 weken behandeling, was significant verschillend tussen rupertadine ($-3,1 \pm 2,1$ of 43,1% daling) en placebo ($-2,5 \pm 1,9$ of 34,7% daling) en was nog steeds significant verschillend na 6 weken behandeling ($-3,3 \pm 2,1$ vs $-2,7 \pm 1,9$, $p = 0,048$). Milde hoofdpijn was het meest gerapporteerde ongewenste effect (12,8% bij rupertadine versus 5,6% bij placebo, $p < 0,001$), en was meestal over na 1 dag.

Een gerandomiseerde studie^b met 271 kinderen tussen 6 en 11 jaar met seizoengebonden allergische rhinitis vond een significante effect op neuscongestie door **mometasonfuoraat neusspray** (100 µg) versus placebo gedurende vier weken^{5,6}.

- a. Een gerandomiseerde studie met 271 kinderen tussen 6 en 11 jaar met seizoengebonden allergische rhinitis (≥ 1 jaar) onderzocht het effect van mometasonfuoraat neusspray (100 µg, 1 maal per dag, 1 spray per neusgat) gedurende 4 weken versus placebo. Primair eindpunt was de verandering in totale nasale symptoomscore (rinnorhea, nasale congestie, jeukende neus en niezen). Congestie was gereduceerd met 0,53 punten (23,7%) voor mometasonfuoraat versus 0,28 punten (7,8%) voor placebo gedurende de eerste vijftien dagen ($p < 0,001$). Behandelingsverschil is 0,25 punten (95%BI 0,12 tot 0,38). Na 4 weken studieduur was het behandelingsverschil nog steeds 0,26 punten (95%BI 0,12 tot 0,40). Ongewenste effecten waren vergelijkbaar in de groepen.

Ook bij kinderen blijft er nood aan vergelijkende gecontroleerde studies tussen de verschillende opties.

Referenties

1. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7 e3, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.01.004.
2. Amrol DJ. Fatalities Are Rare With Subcutaneous Allergen Immunotherapy. *NEJM Journal Watch* 2014.
3. Smith WB. Allergen immunotherapy. *Australian Prescriber* 2014;37, June.
4. Potter P, Maspero JF, Vermeulen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-50, Mar. DOI: 10.1111/pai.12036.
5. Barr JG, Al-Reefy H, Fox AT, et al. Allergic rhinitis in children. *BMJ* 2014;349:g4153. DOI: 10.1136/bmj.g4153.
6. Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray. *World Allergy Organ J* 2013;6:5. DOI: 10.1186/1939-4551-6-5.

Slapeloosheid

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Niet-medicamenteuze behandeling

In de herziening van de NHG-standaard Slapeloosheid worden enkele recente RCT's vermeld, die bevestigen dat een gedragsmatige interventie effectief is bij langdurige slapeloosheid in vergelijking met een wachtlijstbeleid, ook op langere termijn¹.

Er zijn maar weinig studies bij patiënten met slapeloosheid die informatie geven over het effect van cognitieve gedragstherapie op het functioneren overdag. Een kleine RCT bij 45 patiënten met chronische slapeloosheid ten gevolge van posttraumatische stressstoornis vond niet enkel een positief effect van cognitieve gedragstherapie op diverse objectieve en subjectieve slaapparameters, maar ook op het psychosociale functioneren. In de groep die cognitieve gedragstherapie kreeg, was 41% in remissie volgens de *Insomnia Severity Index*, versus geen enkele patiënt van de wachtlijst^{2,3}. De verbetering bleef ten minste zes maanden behouden.

Ook over zelfhulp zijn enkele recente RCT's verschenen die nog niet besproken werden in de Transparantiefiche¹. Zelfhulp heeft, in vergelijking met wachtlijstbeleid, een klein tot matig groot effect, en behandeling via internet lijkt even werkzaam als schriftelijke behandeling. Begeleide zelfhulp werkt beter dan niet-begeleide zelfhulp. Het is niet duidelijk in hoeverre het effect aanhoudt op langere termijn.

In de herziene NHG-standaard wordt een recente systematische review en een bijkomende RCT besproken over het effect van lichaamsbeweging op slapeloosheid^{a,1}. In vergelijking met niets doen of educatie over een gezonde levensstijl heeft structurele lichaamsbeweging een matig groot effect op slaapparameters bij patiënten met langdurige slapeloosheid, maar niet bij vrouwen met menopauzale klachten. In de NHG-standaard wordt aanbevolen om matig intensieve lichamelijke inspanning (minstens drie keer per week gedurende 40 tot 60 minuten) te adviseren aan gemotiveerde patiënten voor wie dit advies praktisch haalbaar is.

- a. De systematische review includeerde 6 RCT's (305 patiënten, leeftijd 48 tot 72 jaar). Eén RCT werd uitgevoerd bij vrouwen met slaapklasten ten gevolge van menopauzale klachten. In vijf RCT's was de interventie een aerobe trainingsprogramma (duurtraining, lopen, tai chi) gedurende 40 à 60 minuten, drie tot vijf keer per week. De overige RCT onderzocht het effect van krachttraining. De controlegroep kreeg geen behandeling of enkel informatie over een gezonde leefstijl en beweging. Er was een statistisch significante verbetering voor de volgende slaapparameters: subjectieve slaapkwaliteit (*effect size* 0,47), tijd tot inslapen (*effect size* 0,58) en medicatiegebruik (*effect size* 0,44). Voor totale slaapduur, slaapefficiëntie en het functioneren overdag kon geen effect aangetoond worden.

In de bijkomende RCT werd het effect van aerobe training (50 minuten vier keer per week) onderzocht bij 176 vrouwen (43 tot 63 jaar) met slapeloosheid ten gevolge van menopauzale klachten. De controlegroep kreeg enkel informatie over een gezonde leefstijl. Er werd een positief, niet klinisch relevant effect op de slaap aangetoond.

Medicamenteuze behandeling

Suvorexant, een orexine-receptorantagonist, is in een gerandomiseerde studie van 1 jaar werkzamer gebleken dan placebo bij primaire slapeloosheid (onderzochte dosis 30 tot 40 mg)^{4,5}.

^a. In deze studie, die uitgevoerd werd door de producent van suvorexant, werd in de eerste plaats onderzocht of dit product veilig is en goed verdragen wordt (primair eindpunt). Secundaire uitkomsten waren de subjectieve inslaapduur en totale slaapduur in de eerste maand van behandeling, met statistisch significante winst voor beide uitkomsten (resp. 39 en 18 minuten winst t.o.v. placebo). De werkzaamheid op latere tijdstippen (2-12 maanden) werd onderzocht op exploratieve basis maar vanwege de grote studieuitval na één jaar (63% follow-up) kunnen deze cijfers niet betrouwbaar geïnterpreteerd worden.

Ongewenste effecten traden niet significant vaker op met suvorexant dan met placebo. In de eerste maand werd wel vaker milde tot matige slaperigheid in de ochtend gerapporteerd. Er waren vier meldingen van zelfmoordgedachten, één geval van slaapwandelen, vier gevallen van hallucinaties, twee gevallen van slaapverlamming en twee verkeersongevallen met suvorexant (geen met placebo). De auteurs rapporteerden al deze verschijnselen afzonderlijk waardoor het niveau van statistische significantie niet bereikt werd. Met suvorexant werd ook vaker slaperigheid overdag vermeld. Meer onderzoek is nodig over de werkzaamheid en veiligheid bij langdurig gebruik vooraleer dit product kan aanbevolen worden.

- a. 781 volwassenen met primaire slapeloosheid werden gerandomiseerd in een 2:1 ratio over dubbelblinde behandeling met suvorexant (30 mg voor 65-plussers, 40 mg voor jongere patiënten) of placebo. Na een maand gaf suvorexant statistisch significante winst in de subjectieve slaapduur (39 minuten winst versus 15 minuten met placebo, verschil van 23 minuten, 95% BI 16 tot 29) en inslaapduur (18 minuten winst versus 8 minuten winst met placebo, verschil van 10 minuten, 95% BI 15 tot 5). Er was veel uitval: slechts 63% van de patiënten voltooidde de studie. Ongewenste effecten traden op bij 69% van de patiënten die suvorexant namen versus 64% in de placebogroep (niet statistisch significant). In de eerste maand trad met suvorexant statistisch significant vaker milde tot matige slaperigheid op dan met placebo (13% vs. 3%), alsook vermoeidheid (7% vs. 2%) en monddroogte (5% vs. 2%). Klinisch relevante ongewenste events zoals parasomnia en zelfmoordgedachten werden eveneens geregistreerd en traden enkel op in de groep die suvorexant nam.

Slaapstoornissen bij personen die in een **ploegenstelsel** werken, zijn een bekend probleem. Een *Cochrane Review* vond (op basis van studies van lage kwaliteit) een gunstig effect van melatonine op de slaapduur, maar niet op de inslaapduur. De winst in slaapduur was eerder beperkt (17 minuten 's nachts, 24 minuten overdag). Voor zopiclon kon geen statistisch significante winst in de slaapduur aangetoond worden in een kleine studie. In de enige studie over benzodiazepines ontbrak de informatie nodig voor de meta-analyse. Er werden geen studies gevonden met antidepressiva. Armodafinil en modafinil verminderen de slaperigheid en verbeteren de alertheid. Armodafinil geeft ook een hoger risico van ernstige ongewenste effecten ⁶ ^a. Er is meer onderzoek nodig, zeker ook met andere geneesmiddelen, over de medicamenteuze aanpak van dit belangrijk probleem.

- a. De *Cochrane review* includeerde gegevens van 14 RCT's bij in totaal 718 deelnemers: 9 over melatonine, 2 over armodafinil, 1 over modafinil, 1 over zolpidem en 1 over coffeïne. De primaire eindpunten waren enerzijds slaapduur en slaapkwaliteit, en anderzijds alertheid en slaperigheid/vermoeidheid tijdens het werk. In vergelijking met placebo gaf melatonine 24 minuten winst in de slaapduur overdag (95%-BI 9,8 tot 38,9, 7 studies, n=263, *low quality evidence*) en 17 minuten winst in de slaapduur 's nachts (95%-BI 3,7 tot 30,2, 3 studies, n=234, *low quality evidence*). Voor het eindpunt 'inslaapduur' werd geen winst gevonden (verschil met placebo 0,37 minuten, 5 studies, n=74, *low quality evidence*). Zopiclon gaf geen statistisch significante winst in slaapduur (verschil met placebo 44 minuten, 95%-BI -22,7 tot 110,7) volgens één kleine studie (n=28) van lage kwaliteit. De studie met lormetazepam leverde geen informatie over de primaire eindpunten van de meta-analyse. Armodafinil (2 studies, n=572, *moderate quality evidence*) en modafinil (1 studie, n=183, *moderate quality evidence*) verminderden de slaperigheid en verbeterden de alertheid.

Armodafinil gaf echter ook meer kans op ernstige ongewenste effecten (RR=3,97; 95%-BI 1,15 tot 13,71, 1 studie, n=245). Voor modafinil werd geen hoger risico van ernstige ongewenste effecten vastgesteld (RR=1,13, 95%-BI 0,38 tot 3,37, 1 studie, n=204).

Afbouw van benzodiazepines

In de Transparantiefiche werd reeds vermeld dat een **minimale interventie** in de vorm van een stopbrief van de arts de kans op succesvolle afbouw van benzodiazepines verhoogt. Gerandomiseerd onderzoek bij 303 thuiswonende ouderen die langdurig benzodiazepines namen, heeft nu ook het succes van een minimale interventie door de apotheker aangetoond^{7, 8}.^a Het bezorgen van een brochure met informatie over de nadelen van benzodiazepines en suggesties voor geleidelijke afbouw kon 27% van de ouderen aanzetten tot een volledige benzodiazepinestop, in vergelijking met slechts 5% in de controlegroep. Er werden geen ernstige ontwenningssverschijnselen gemeld. Dementerenden en ouderen met een ernstige psychische stoornis waren in dit onderzoek wel uitgesloten. Eén op drie ouderen uit de interventiegroep gaven de ontradende reactie van hun huisarts of apotheker op als reden om niet te stoppen. Bij 13% van de gestopte ouderen was het benzodiazepinevoorschrift vervangen door een voorschrift voor antidepressiva.

- a. De RCT includeerde 303 thuiswonende 65-plussers uit 30 apotheken (gemiddelde leeftijd 75 jaar, 70% vrouwen) die ten minste vijf voorschriften voor medicatie kregen, waarvan minstens één voor benzodiazepines. De gemiddelde gebruiksduur van het benzodiazepine bedroeg 10 jaar en de gemiddelde dagdosis 1,3 mg lorazepam-equivalenten. Exclusiecriteria waren een ernstige mentale aandoening of dementie, een voorschrift voor antipsychotica, cholinesterase-inhibitoren of memantine in de voorbije drie maanden, en verblijf in een verzorgingsinstelling. Apotheken en ouderen waren blind voor de werkelijke doelstelling van de studie, die gepresenteerd werd als een studie over de veiligheid van geneesmiddelen bij ouderen. De interventiegroep (n=148) kreeg een brochure opgestuurd met informatie over de nadelen van benzodiazepines en concrete voorstellen voor afbouw met instructies om dit te bespreken met hun huisarts of apotheker; de controlegroep (n= 155) kreeg gangbare zorg. Na zes maanden was 27% van de ouderen in de interventiegroep volledig gestopt in vergelijking met 5% in de controlegroep (gem. verschil 23%, 95%-BI 14 tot 32, NNT=4). Uit een telefonische bevraging na zes maanden bleek dat 13% van de ouderen die gestopt waren, een voorschrift voor antidepressiva (trazodon, paroxetine of amitriptyline) gekregen had ter vervanging van het benzodiazepine.

Ongewenste effecten

Volgens een analyse van ruim 89.000 bezoeken aan Amerikaanse spoedgevallendiensten vanwege ongewenste effecten was bijna één op tien bezoeken (9,6%, 95%-BI 8,3 tot 11) toe te schrijven aan psychofarmaca en 20% van deze bezoeken mondde uit in een hospitalisatie^{9, 10}. De meeste bezoeken hadden betrekking op antipsychotica (voornamelijk extrapiramidale ongewenste effecten) en lithium. Van de individuele producten gaf zolpidem het vaakst aanleiding tot een bezoek aan de spoedgevallendienst wegens ongewenste effecten: resp. 11,5% van alle bezoeken door volwassenen en 21% van alle bezoeken door ouderen.

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) heeft aanbevelingen geformuleerd om de SKP en de bijsluiter aan te passen van zolpidem omtrent de bekende risico's van een verminderde rijvaardigheid en mentale alertheid (waaronder slaapwandelen) de dag na de inname¹¹. De aanbevolen dosis van 10 mg/d mag niet overschreden worden; bij ouderen en patiënten met verminderde leverfunctie blijft de aanbevolen dosis 5 mg/d. Bovendien is het raadzaam niet te rijden of activiteiten die mentale alertheid vereisen, uit te voeren tot acht uur na de inname.

Zolpidem mag niet ingenomen worden samen met andere stoffen die een effect hebben op het centrale zenuwstelsel.

Een cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk met een opvolgingsduur van acht jaar stelde een verhoogde mortaliteit vast bij gebruikers van benzodiazepines, Z-drugs of andere hypnotica en sedativa (geen barbituraten). Na correctie voor *confounders* hadden patiënten die hypnotica of sedativa voorgeschreven kregen dubbel zoveel kans om te overlijden in de periode van opvolging^{a, 12}. Zoals bij elke niet-gerandomiseerde studie kan bias vanwege *confounding* nooit volledig uitgesloten worden.

- a. 34.727 patiënten (16+) uit 273 eerstelijnspraktijken in de UK die voor het eerst een voorschrift voor anxiolytica of hypnotica kregen, werden vergeleken met 69.418 patiënten die geen voorschriften voor deze medicatie kregen en die gematcht waren voor leeftijd, geslacht en praktijk. Er werden drie groepen geneesmiddelen bekeken: benzodiazepines (64%), Z-drugs (23%) en 'andere' (melatonine, hydroxyzine, ..., met uitzondering van barbituraten, 13%). De opvolgingsduur bedroeg gemiddeld 7,6 jaar (range 0,1 tot 13,4 jaar). Enkel de overlijdens vanaf het tweede jaar na rekrutering werden meegenomen in de analyse om overlijdens vanwege terminale aandoeningen uit te sluiten. Lichamelijke en psychiatrische comorbiditeit en gebruik van andere geneesmiddelen kwam vaker voor in de groep patiënten die hypnotica of anxiolytica voorgeschreven kreeg. De *hazard ratio* van mortaliteit over de totale opvolgingsperiode bedroeg 3,32 (95% BI 3,19 tot 3,45) na correctie voor *confounders* (leeftijd, geslacht, slaapstoornis, angststoornis, andere psychiatrische aandoeningen, medische aandoeningen, voorschriften voor andere geneesmiddelen, roken en alcoholgebruik). Voor de drie geneesmiddelenklassen kon de analyse een positief verband en een dosis-responsrelatie aantonen.

In de Transparantiefiche werd reeds gesteld dat benzodiazepines meermaals in verband gebracht zijn met vallen en dat kortwerkende benzodiazepines bij ouderen mogelijk niet veiliger zijn dan langwerkende. Ook voor Z-drugs werd in retrospectief onderzoek een verhoogd risico gevonden. Een recent Nederlands cohortonderzoek bij 404 patiënten die een geriater bezochten, vond ook na correctie voor *confounders* (leeftijd, geslacht, cognitieve stoornis, depressie, polyfarmacie, woonsituatie en wandelafstand) een hogere kans op herhaald vallen bij gebruik van langwerkende benzodiazepines, van kortwerkende benzodiazepine en Z-drugs, van antipsychotica en van antidepressiva^{1, 13}.

In de Transparantiefiche werd reeds gemeld dat benzodiazepines geassocieerd worden met een verhoogd risico van verkeersongevallen. Dit wordt bevestigd in een meta-analyse van epidemiologisch onderzoek: bij gebruik van benzodiazepines neemt het risico van verkeersongevallen gemiddeld met 60% (case-control studies) tot 80% (cohortstudies) toe^{1, 14}. Het risico is het grootst bij jongeren en zowel lang- als kortwerkende benzodiazepines verhogen het risico, al is het bewijs voor langwerkende middelen overtuigender. De duur van het gebruik lijkt geen invloed te hebben op de grootte van het risico. Er is wel een toename bij hogere doseringen. Bij gelijktijdig gebruik van alcohol is er bijna acht keer meer kans op een verkeersongeval. Ook gelijktijdig gebruik van sederende antidepressiva lijkt het rijvermogen nadelig te beïnvloeden en het risico van ongevallen te verhogen. Bij ouderen lijken ook TCA's te leiden tot meer risico van verkeersongevallen en verstoorde rijvaardigheid kort na de inname¹⁴.

Zoals reeds vermeld in de Transparantiefiche wordt van talrijke planten aangenomen dat ze het inslapen bevorderen, maar dat voor de meeste geen evidentie voor hun werkzaamheid bestaat. In een overzichtsartikel van La Revue Prescrire wordt er bovendien op gewezen dat planten als *cimicifuga*, *anemone pulsatilla* en *ballote* een negatieve risico-batenverhouding hebben en dus af te raden zijn bij slapeloosheid¹⁵.

Referenties

1. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. NHG 2014.
2. Cowley D. CBT for insomnia in patients with PTSD. NEJM Journal Watch 2014, March 10. Comment on: Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep* 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408, DOI: 10.5665/sleep.3408.
3. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep* 2014;37:327-41. DOI: 10.5665/sleep.3408.
4. Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
5. Toro J. A new drug for insomnia? NEJM Journal Watch 2014, May 27. Comment on: Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014;13:461-71, May. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70053-5.
6. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009776. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2.
7. Schwenk TL. Direct-to-patient education limits benzodiazepine use in older adults. . NEJM Journal Watch 2014, April 24. Comment on: Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
8. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education: The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Apr 14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949.
9. Dubovsky S. How risky are psychiatric medications? NEJM Journal Watch 2014, July 9. Comment on: Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
10. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* 2014, Jul 9. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
11. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next morning impaired driving ability and mental alertness. EMA 2014.
12. Elia J. Anxiolytics and Hypnotics Associated with Long-Term Mortality Hazard Jwatch 2014. Comment on: Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
13. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74:357-62, Apr. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.004.
14. Dassanayake T, Michie P, Carter G, et al. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf* 2011;34:125-56, Feb 1. DOI: 10.2165/11539050-000000000-00000.
15. Prescrire Rédaction. Mauvais sommeil: l'essentiel sur les soins de premier choix. *La Revue Prescrire* 2014;34:206.

Urine-incontinentie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Vijf jaar na de commercialisering van fesoterodine blijkt zijn doeltreffendheid bij de aanpak van urinaire incontinentie beperkt, en is er geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van andere anticholinergica¹.

Een *Cochrane Review* onderzocht of het zinvol is bekkenbodemoefeningen toe te voegen aan een andere actieve behandeling (o.a. medicatie) bij vrouwen met urine-incontinentie². De auteurs besluiten dat de beschikbare evidentie onvoldoende is om een uitspraak te kunnen doen.

- a. De auteurs includeerden 11 RCT's waarin 984 vrouwen met urine-incontinentie (stress-, urge- of gemengde incontinentie) een behandeling met bekkenbodemoefeningen kregen bovenop een andere actieve behandeling, of enkel deze actieve behandeling kregen. De actieve behandelingen waren divers: vaginale kegels, elektrische stimulatie, pessaria, heelkunde en medicatie. De trials rapporteerden weinig relevante eindpunten, waren vaak te klein om een statistisch significant verschil te kunnen aantonen en waren te divers om resultaten te kunnen *poolen*.

Een richtlijn van de *American College of Physicians*³ bevestigt de kernboodschappen van de transparantiefiche. De eerste stap in de aanpak is niet-medicamenteus: bekkenbodemoefeningen bij stressincontinentie en blaastraining bij urge-incontinentie. Gewichtsverlies en beweging worden aanbevolen bij obese vrouwen met urine-incontinentie. Medicatie heeft bij urge-incontinentie een plaats na falen van blaastraining. Systemische medicatie (duloxetine, hormonen) wordt bij stressincontinentie afgeraden.

Een overzichtsartikel over de therapeutische opties bij gemengde urine-incontinentie besluit dat de aanpak moet gericht worden op de symptomen die de patiënt het meest hinderen⁴. Indien stressincontinentie de patiënt het meest hindert, zijn bekkenbodemoefeningen de eerste stap in de aanpak. Bij falen van deze initiële aanpak kan een ingreep (TVT) voorgesteld worden. Blaastraining is de eerste stap in de aanpak van urge-incontinentie.

Indien bij urge-incontinentie gekozen wordt voor een medicamenteuze aanpak beveelt een update van de NICE-richtlijn de anticholinergica oxybutynine, tolterodine of darifenacine aan als mogelijke opties⁵. Het gebruik van flavoxaat en imipramine wordt afgeraden. Bij kwetsbare ouderen wordt omwille van het risico van cognitieve stoornissen het gebruik van oxybutynine afgeraden. Duloxetine krijgt in de richtlijn een beperkte plaats bij de aanpak van stressincontinentie: enkel bij falen van bekkenbodemoefeningen bij vrouwen die een medicamenteuze aanpak verkiezen boven heelkunde. Bij vrouwen in de menopauze die zowel last hebben van overactieve blaas als van vaginale atrofie kunnen lokaal toegediende oestrogenen een plaats hebben.

Het Australisch geneesmiddelenagentschap heeft 31 meldingen ontvangen van een serotoninesyndroom met duloxetine⁶. Bij 21 van deze meldingen was duloxetine het enige

oorzakelijk geneesmiddel. Het potentieel lethale serotoninesyndroom kenmerkt zich door veranderd bewustzijn, autonome stoornissen (tachycardie, aritmie, zweten, hyperthermie) en neuromusculaire stoornissen (hyperreflexie, tremor, convulsies)⁷.

Referenties

1. Nieuwigheden 2008 : stand van zaken 5 jaar later. Folia 2014.
2. Ayeleke RO, Hay-Smith EJ, Omar MI. Pelvic floor muscle training added to another active treatment versus the same active treatment alone for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010551. DOI: 10.1002/14651858.CD010551.pub2.
3. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine* 2014;161:429-40. DOI: 10.7326/M13-2410.
4. Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA* 2014;311:2007-14, May 21. DOI: 10.1001/jama.2014.4299.
5. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* 2013;347:f6320. DOI: 10.1136/bmj.f6320.
6. Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36:208.
7. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. 2014.

Vaginale fluor

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Over vaginale fluor verschenen in het afgelopen jaar geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Voorkamerfibrillatie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Preventie van trombo-embolische complicaties

Een observationele cohortstudie^a onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van het combineren van anti-aggregantia met vitamine K-antagonisten bij patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronairlijden¹. Er waren niet minder coronaire events of trombo-embolieën met de associatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur of van een vitamine K-antagonist + clopidogrel, dan met een vitamine K-antagonist alleen. De associaties verhogen daarentegen het risico van ernstige bloeding. In een recente Schotse richtlijn wordt de combinatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur bij patiënten met VKF en coronairlijden afgeraden, wat in lijn ligt met hoger vermelde en andere studies.

- a. Observationele cohortstudie waarin 8700 patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronair lijden (12 maanden na een acuut coronair event) gedurende gemiddeld 3,3 jaar werden opgevolgd. De combinatie van een vitamine K-antagonist (VKA) + acetylsalicylzuur (ASA) of van een vitamine K-antagonist + clopidogrel gaf, vergeleken met VKA, geen lager risico van een gecombineerd eindpunt myocardinfarct/coronaire sterfte (VKA + ASA: HR 1,12; 95%-BI 0,94 tot 1,34 - VKA + clopidogrel: HR 1,53; 95%-BI 0,93 tot 2,52) noch op trombo-embolieën (VKA +ASA: HR 0,86 95%-BI 0,67 tot 1,09 - VKA + clopidogrel: HR 1,56; 95%-BI 0,84 tot 2,90). Het risico van een ernstige bloeding is met VKA + ASA (HR 1,50; 95%-BI 1,23 tot 1,82) en met VKA + clopidogrel (HR 1,84; 95%-BI 1,11 tot 3,06) hoger, vergeleken met enkel VKA.

In recente updates van twee Britse richtlijnen^{2, 3} wordt aanbevolen bij patiënten met VKF vanaf een CHA₂DS₂-VASc score van 2 een anticoagulans (vitamine K-antagonist of NOAC) te starten. Bij een score van 1 kunnen anticoagulantia overwogen worden. Bij patiënten met een score van 0 of enkel vrouwelijk geslacht als risicofactor wordt niet aangeraden een antitrombotische behandeling te starten. Acetylsalicylzuur wordt niet meer aanbevolen. Bij de keuze voor een nieuw anticoagulans of warfarine spelen karakteristieken en voorkeuren van de patiënt een belangrijke rol. Dezelfde aanbevelingen zijn terug te vinden in een recente update van een Amerikaanse richtlijn over voorkamerfibrillatie⁴.

De geüpdatete Nederlandse NHG-Standaard voorkamerfibrillatie⁵ raadt eveneens aan om anticoagulantia te starten vanaf een score van 2. De voorkeur gaat uit naar een vitamine K-antagonist omwille van de jarenlange ervaring en schaarste aan langetermijngegevens over de NOAC's. Bij mannen van 65 tot 75 jaar zonder cardiovasculaire comorbiditeit (CHA₂DS₂-VASc score van 1) wegen volgens de auteurs de voordelen van antitrombotische medicatie niet op tegen de nadelen en is een antitrombotische behandeling niet geïndiceerd. Acetylsalicylzuur heeft volgens het NHG enkel een plaats bij contra-indicaties voor orale anticoagulantia.

Een observationele cohortstudie^a toont een verhoogd risico van myocardinfarct bij patiënten met voorkamerfibrillatie die van warfarine overschakelen naar dabigatran, vergeleken met patiënten die verder warfarine nemen⁶. Dit verhoogd risico was enkel significant gedurende de eerste 60

dagen. Bij patiënten die van in het begin dabigatran kregen was er geen verhoogd risico. De auteurs manen aan tot voorzichtigheid bij overschakelen van warfarine naar dabigatran.

- a. Observationele cohortstudie waarin patiënten met voorkamerfibrillatie gedurende gemiddeld 16 maanden gevolgd werden. Warfarine werd vergeleken met dabigatran (110mg en 150mg) bij patiënten die reeds een vitamine K-antagonist kregen en bij patiënten die nog geen vitamine K-antagonist kregen. Bij patiënten die een vitamine K-antagonist kregen en overschakelden naar dabigatran was er de eerste 60 dagen een significant hoger risico op myocardinfarct (110mg HR: 3,01; 95%-BI 1,48 tot 6,10; 150 mg HR: 2.97; 95%-BI 1,31 tot 6,73). Dit risico was niet significant op het einde van de follow-up.

Een meta-analyse waarin de gegevens van de 4 grote studies met de nieuwe orale anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban) werden gepoold^a, toont een gunstige risico-batenverhouding van de NOAC's ten opzichte van warfarine⁷. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien in deze studies de meer kwetsbare patiënten (bv. personen > 75 jaar, patiënten met antecedenten van cerebrovasculair accident of met nierinsufficiëntie) meestal ondervertegenwoordigd waren. De behandeling met warfarine in de controlegroepen van deze studies was niet optimaal (INR in 58 à 68 % van de tijd binnen de therapeutische waarden), wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Een FDA-rapport over de werkzaamheid en veiligheid van dabigatran toont gelijkaardige resultaten^b, namelijk een daling van mortaliteit en CVA's maar een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen⁸.

- a. Met de hooggedoseerde NOAC's (dabigatran etexilaat 300 mg p.d., rivaroxaban 20 mg p.d., apixaban 10 mg p.d. en edoxaban 60 mg p.d.) was er vergeleken met warfarine een statistisch significante daling op de eindpunten totale mortaliteit (RR 0,90; 95%-BI 0,85 tot 0,95), cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie (RR 0,81; 95%-BI 0,73 tot 0,91); dit wordt vooral verklaard door een daling met ongeveer de helft van het aantal hemorragische cerebrovasculaire accidenten (RR 0,49; 95 %-BI 0,38 tot 0,64) Op het eindpunt gastro-intestinale bloedingen was er een statistisch significante toename (RR 1,25; 95%-BI 1,01 tot 1,55). Op het eindpunt myocardinfarct was er een vergelijkbaar risico (RR 0,97; 95%-BI 0,78 tot 1,20).
- b. De gegevens over dabigatran na commercialisering bij 134,000 patiënten tonen, vergeleken met warfarine, een lager risico op sterfte, ischemische CVA's en hersenbloedingen. Het risico van een majeure gastro-intestinale bloeding was hoger met dabigatran. Het risico van myocardinfarct was gelijk.

Een meta-analyse onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) in verschillende indicaties bij ouderen >75 jaar⁹. De auteurs includeerden gerandomiseerde studies waarin rivaroxaban, apixaban of dabigatran werden vergeleken met conventionele behandeling (vitamine K-antagonisten, heparines met laag moleculair gewicht of acetylsalicylzuur). Met de NOAC's is het risico van majeure bloeding of klinisch relevante bloeding niet hoger dan met conventionele behandeling. Het risico van CVA of systemische embolie is met de NOAC's lager. Niet alle studies rapporteerden bloedingen en geen enkele studie rapporteerde nierfunctie of lichaamsgewicht. Een beperking van deze gerandomiseerde studies is het feit dat de geïnccludeerde patiënten in relatief goede gezondheid verkeerden (weinig comorbiditeit, weinig polyfarmacie). De gegevens van deze meta-analyse staan in contrast met eerder gepubliceerd observationeel onderzoek dat wel een verhoogd risico van bloeding aantoont. De auteurs van de meta-analyse suggereren dat het risico van bloedingen meer beïnvloed wordt door comorbiditeit dan door hogere leeftijd, en manen aan tot

voorzichtigheid bij ouderen met gedaalde nierfunctie of laag lichaamsgewicht, wat in de lijn ligt van andere bevindingen.

- a. 10 RCT's met in totaal 25.031 ouderen werden geïncludeerd; hiervan konden de gegevens uit 4 RCT's bij ouderen met VKF gepoold worden. De analyse is niet gebaseerd op individuele patiëntengegevens. Vergeleken met conventionele behandeling (ASA of VKA) zijn NOAC's geassocieerd met een lager risico op CVA of systemische embolie (OR 0,65; 95%-BI 0,48 tot 0,87). Het risico op bloeding was niet verschillend (OR 1,02 95%-BI 0,73 tot 1,43).

Een observationele cohortstudie^a onderzocht de relatie tussen nierfunctie en werkzaamheid en veiligheid van warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie die werden gehospitaliseerd voor een acuut coronair syndroom¹⁰. Warfarine verlaagde na 1 jaar significant het risico op een gecombineerd eindpunt van sterfte, myocardinfarct en ischemisch CVA zonder een verhoogd risico op bloeding. Deze risicoreductie gold voor elk stadium van nierinsufficiëntie (t.e.m. $eGFR \leq 15$).

- a. Observationele cohortstudie waarin 24.317 patiënten met voorkamerfibrillatie die recent werden gehospitaliseerd voor een acuut coronair syndroom, werden opgevolgd. 21,8% kreeg warfarine en 51,7% leed aan nierinsufficiëntie ($eGFR < 60$ ml/min). Warfarine was, vergeleken met geen warfarine, in elk stadium van nierinsufficiëntie geassocieerd met een lager risico op een gecombineerd eindpunt van sterfte, myocardinfarct en ischemisch CVA ($eGFR_{30-60}$ HR 0,73; 95%-BI 0,66 tot 0,80 – $eGFR_{15-30}$ HR 0,84; 95%-BI 0,70 tot 1,02 – $eGFR_{<15}$ HR 0,57 97,5%-BI 0,37 tot 0,86). Het risico van bloeding was niet verschillend.

Edoxaban is een nieuw oraal anticoagulans voor de preventie van trombo-embolische complicaties (op 01/01/2015 niet op de Belgische markt)¹¹. Het werkt antitrombotisch via remming van factor Xa. In een RCT^a met 21.105 patiënten met VKF en een matig tot hoog risico op CVA is edoxaban niet inferieur aan warfarine op het eindpunt preventie van CVA of systemische embolie. Op het eindpunt majeure bloedingen scoorde edoxaban beter dan warfarine.

- a. RCT waarin 21.105 patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHADS₂-score van minstens 2 gedurende gemiddeld 2,8 jaar werden opgevolgd. Exclusiecriteria waren o.a. mitralis hartklepstenose, hoog risico op bloedingen, coronaire revascularisatie, creatinineklaring < 30 ml/min. Edoxaban werd in 1393 centra vergeleken met warfarine (INR 2 tot 3). De meeste patiënten kregen 60mg per dag. Patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min, een lichaamsgewicht onder de 60kg of gelijktijdig gebruik van verapamil, quinidine of dronedaron, kregen 30mg. Op het primaire eindpunt CVA of systemische embolie is edoxaban 30 en 60mg niet inferieur aan warfarine (60mg: RRR 21%; 97,5%-BI: 1 tot 37 $p < 0,001$, 30mg: RRR 7%; 97,5%-BI 13 tot 30, $p = 0,005$). Edoxaban 30 en 60mg is niet superieur aan warfarine. Op het eindpunt majeure bloeding scoort edoxaban 30 en 60mg statistisch significant beter (60mg: RRR 19%, 97,5%-BI 9 tot 28, NNT 70, 30mg: RRR 52% (97,5%-BI 44 tot 58, NNT 26).

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Een systematische review^a vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende therapeutische opties die het sinusritme herstellen of de ventrikelfrequentie vertragen¹². Bij oudere patiënten met geen of slechts beperkte klachten van voorkamerfibrillatie is medicamenteus vertragen van het ventriculair ritme (*rate control*) even werkzaam op de eindpunten sterfte en CVA als medicamenteus herstellen van het ritme (*rhythm control*). De studies die antiaritmica onderling vergeleken, zijn te beperkt om een bepaald antiaritmicum

boven een ander te verkiezen. Wel waren diltiazem en verapamil werkzaam dan digoxine in het vertragen van het ventriculair ritme. Eveneens uit deze systematische review blijkt dat bij jonge patiënten (in deze review “gemiddeld 55 jaar”) met paroxismale voorkamerfibrillatie herstel van het sinusritme met pulmonale vene isolatie (PVI), een vorm van ablatie, werkzaam is dan antiaritmica op vlak van recidief van voorkamerfibrillatie na 12 maanden. De auteurs stelden dat geen conclusie mogelijk was over andere ablatietechnieken en over oudere populaties.

- a. Systematische review waarin 162 studies met in totaal 28.836 patiënten werden geïncludeerd. Rate control is bij ouderen met beperkte symptomen even werkzaam als rhythm control op de eindpunten totale mortaliteit (OR 1,34; 95%-BI 0,89 tot 2,02), cardiale mortaliteit (OR 0,96; 95%-BI 0,77 tot 1,20) en CVA (OR 0,99; 95%-BI 0,76 tot 1,30). 4 studies met in totaal 422 patiënten tonen een voordeel van diltiazem of verapamil in het vertragen van het ventriculair ritme vergeleken met digoxine.

Een gerandomiseerde studie^a vergeleek katheterablatie (PVI) met antiaritmica bij patiënten met symptomatische paroxismale VKF die nog geen eerdere behandeling hadden gekregen¹³. In de medicatiegroep trad bij 72,1% van de patiënten binnen de 2 jaar een recidief op, in de ablatiegroep toch ook nog bij 54,5%. Op het eindpunt levenskwaliteit was er geen verschil tussen beide groepen. Bij 9% van de ablatie-ingrepen traden er ernstige complicaties op waarvan cardiale tamponade de meest frequente was. Ablatie als eerste stap moet zeker verder bestudeerd worden om een genuanceerdere selectie mogelijk te maken.

- a. RCT waarin 127 patiënten met paroxismale symptomatische VKF zonder eerdere behandeling werden gerandomiseerd naar een behandeling met antiaritmica of katheterablatie. De patiënten werden gedurende 2 jaar opgevolgd. Het primaire eindpunt (gedocumenteerde atriale tachyarritmie) trad in de medicatiegroep bij 72,1% van de patiënten op versus bij 54,5% in de ablatiegroep (HR 0,56; 95%-BI 0,35 tot 0,90, $p=0,2$). Bij 9% van de patiënten in de ablatiegroep trad er een ernstige complicatie op, cardiale tamponade is de meest frequente complicatie (6%).

Bij obese patiënten met voorkamerfibrillatie heeft een gestructureerd programma om gewicht te verliezen een gunstig effect^a op symptomen en op de frequentie van aanvallen van voorkamerfibrillatie¹⁴.

- a. RCT waarin 150 patiënten met symptomatisch VKF werden gerandomiseerd naar een gestructureerd programma om gewicht te verliezen of algemene levensstijladviezen en inname van visolie. De BMI bedroeg minstens 27kg/m² en de buikomtrek 100cm bij mannen en 90cm bij vrouwen. Na 9 maanden scoorde de groep die een gestructureerd programma volgde significant beter op vragenlijsten die peilden naar symptomen; *symptom severity score*: 8,4 (95%-BI 5,9 tot 11) vs 1,7 (95%-BI -0,5 tot 3,9). Ook de frequentie van VKF-episodes en de duur van VKF-episodes was minder in de groep die een gestructureerd programma volgde.

Epidemiologische gegevens

Een observationele cohortstudie^a toont aan dat ook matig alcoholgebruik (15-21 consumpties per week) het risico van voorkamerfibrillatie verhoogt¹⁵. Een andere observationele cohortstudie^b toont bij ouderen een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie bij gebruik van NSAID's¹⁶.

- a. Observationele cohortstudie waarin gedurende 12 jaar 79.019 personen opgevolgd werden, onder meer op de incidentie van VKF. Het alcoholgebruik werd bij het begin van de follow-up

bepaald door middel van een vragenlijst. Vanaf 15 tot 21 alcoholische consumpties per week is er een verhoogd risico op voorkamerfibrillatie vastgesteld (RR 1,14; 95%-BI 1,01 tot 1,28). Meer dan 21 consumpties per week geeft een RR van 1,39 (95%-BI 1,22 tot 1,58).

- b. Observationele cohortstudie waarin gedurende 13 jaar 8.400 personen gevolgd werden. De gemiddelde leeftijd bedroeg 69 jaar. Vergeleken met geen gebruik is recent (minder dan 30 dagen geleden) gebruik (HR 1,84) en actueel gebruik (HR 1,76) van NSAID's geassocieerd met een verhoogd risico op voorkamerfibrillatie.

Referenties

1. Antithrombotic treatment for people with atrial fibrillation and stable coronary artery disease. NICE 2014, July.
2. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. SIGN Healthcare Improvement Scotland 2014.
3. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE 2014.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014, Apr 10. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
5. van Beek ZD. NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren'. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
6. Bjerregaard Larsen T, Hvilsted Rasmussen L, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: A nationwide cohort study. 2013.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2013. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0.
8. Pradaxa (dabigatran): Drug Safety communication - Lower Risk for Stroke and Death, but Higher Risk for GI Bleeding Compared to Warfarin. FDA 2014.
9. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62:857-64. DOI: 10.1111/jgs.12799.
10. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, Kidney Dysfunction, and Outcomes Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.133.
11. Johnson SA, Rondina MT. Edoxaban was noninferior to warfarin for preventing stroke or systemic embolism in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc7, Mar 18. Comment on: Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02007.
12. Sana M. Al-Khatib M, MHS; Nancy M. Allen LaPointe, PharmD; Raneer Chatterjee, MD, MPH; Matthew J. Crowley, MD; Matthew E. Dupre PDFK, MD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Thomas J. Povsic, MD, PhD; Shveta S. Raju, MD; Bimal Shah, MD; Andrzej S. Kosinski PAJM, PhD; and Gillian D. Sanders, PhD. Rate- and Rhythm-Control Therapies in Patients With Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2014;160, 3 June 2014.
13. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.467.
14. Wyse DG. In overweight or obese patients with atrial fibrillation, a weight reduction program reduced symptoms. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc6, Mar 18. Comment on: Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-60, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02006.
15. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9, Jul 22. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
16. Elia J. NSAID Use Associated with Atrial Fibrillation in Older People *Jwatch* 2014.