

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Hier worden enkel de aanvullingen vermeld die het meest relevant zijn voor de praktijk. Meer informatie is te vinden in de rubriek “Transparantiefiches” op onze website www.bcfi.be

Aanpak van angststoornissen

- **Buspiron** werd in februari 2010 uit de handel genomen in België [zie Folia maart 2010].

- In Frankrijk werd de terugbetaling van **duloxetine** voor veralgemeende angst stopgezet vanwege een ongunstiger risico-profiel in vergelijking met SSRI's. Mogelijk zijn er meer ernstige ongewenste effecten. [La Revue Prescrire 2009;314:895]

Aanpak van benigne prostaat-hypertrofie (BPH)

De associatie van tamsulosine en dutasteride biedt t.o.v. monotherapie met tamsulosine een beperkte winst wat betreft de complicaties van BPH; er is geen klinisch significante symptoomverbetering t.o.v. monotherapie.

- Bij mannen met een vergrote prostaat ($\geq 30 \text{ cm}^3$) geeft de **associatie van tamsulosine en dutasteride** na 4 jaar behandeling een vermindering van het risico van acute retentie of BPH-gerelateerde heeldkunde in vergelijking met tamsulosine alleen: 13 patiënten moesten in deze studie 4 jaar lang behandeld worden met de associatie om in vergelijking met tamsulosine alleen, één extra acute retentie of ingreep te voorkómen. Vergeleken met dutasteride alleen kon er geen significant verschil aangetoond worden. De associatie geeft daarnaast een statistisch significante symptoomverbetering vergeleken met monotherapie met elk van deze middelen; het verschil is echter klein en klinisch waarschijnlijk niet relevant.

Met dutasteride waren er frequenter erectiele disfunctie, retrograde ejaculatie en verminderde libido. [Eur Urol 2010;57:123-31]

- Een recente studie bevestigt de beperkte plaats van het toevoegen van een **anticholinergicum** aan de behandeling bij mannen met klachten van overactieve blaas ondanks behandeling met een alfa-blokker. Na 12 weken behandeling met tolterodine in vertraagde vrijstelling wordt een minimale en klinisch weinig relevante verbetering vastgesteld op het vlak van de symptomen van overactieve blaas (bv. nachtelijke mictie met urge: 1 mictie minder per 5 nachten). [Eur Urol 2009;56:534-43]

Aanpak van slapeloosheid

De bevindingen van een recente meta-analyse omtrent de afbouw van **benzodiazepines** bevestigen dat geleidelijke afbouw het meest kansen op slagen biedt, dat er geen overtuigend bewijs is voor de meerwaarde van hulpmedicatie, en dat psychologische ondersteuning de kans op slagen doet toenemen. Een minimale interventie door de huisarts (versturen van een stopbrief of brochure) kan tenminste bij sommige patiënten leiden tot succesvolle afbouw (tussen 8 en 40% naargelang de studie) [La Revue Prescrire 2010;319:372.].

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

- De langstlopende studie over **sublinguale desensibilisatie** met een allergeenextract van graspollen bij volwassenen onderzocht

het effect van 3 jaar behandeling en vond een statistisch significante, maar klinisch beperkte meerwaarde voor wat betreft symptomen en medicatiegebruik. Een studie bij kinderen vond vergelijkbare resultaten. De patiënten in de studies hadden nog steeds nood aan bijkomende medicatie. Het middel is geregistreerd, maar in België niet beschikbaar (situatie op 01/12/2010). [*Drug Ther Bull* 2010;48:54-6]

- **Montelukast** vermindert, vergeleken met placebo, de nasale en conjunctivale symptomen van allergische rhino-conjunctivitis en verbetert de levenskwaliteit. Er is beperkte evidentie dat montelukast even werkzaam is als orale H_1 -antihistaminica of orale vasoconstrictoren. Montelukast is wel minder werkzaam dan nasale corticosteroïden voor het verlichten van de rhinitissymptomen. Recente studies bevestigen dat de associatie van leukotriëenreceptor-antagonisten en orale antihistaminica geen klinische meerwaarde biedt boven elk van beide behandelingen in monotherapie. [Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clin Evid* (online versie, geraadpleegd op 04/10/2010)]

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Bij voorkamerfibrillatie kan "rate control" (d.w.z. de ventrikelfrequentie verlagen, zonder sinusaal ritme te beogen) worden toegepast. Zeer strikte controle van de ventrikelfrequentie (met de bedoeling de hartslag in rust onder 80/minuut te houden) blijkt in een gerandomiseerde studie niet werkzamer dan minder strikte controle (hartslag in rust < 110/minuut) in de preventie van majeure cardiovasculaire events (mortaliteit, embolen, bloeding en aritmie) [zie Folia september 2010].

Aanpak van type 2-diabetes

Gliniden

Bij niet-obese patiënten die reeds behandeld worden met insuline, blijkt het toevoegen van metformine even werkzaam als toevoeging van repaglinide m.b.t. de glykemische controle en de nood aan insuline. Bij de patiënten behandeld met metformine trad minder gewichtstoename op. [*BMJ* 2009;339:b4324]

Incretinemimetica

Exenatide in een vorm voor wekelijkse toediening is niet beschikbaar in België. Deze vorm heeft een mogelijk pro-aritmogeen effect.

Liraglutide (in associatie met orale antidiabetica) bleek in studies iets werkzamer dan andere orale antidiabetica voor wat betreft de controle van de glykemie en het gewichtsverlies.

Gezien het gebrek aan gegevens op lange termijn in verband met doeltreffendheid op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes, en in verband met ongewenste effecten blijft de plaats van de incretinemimetica beperkt.

Liraglutide is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met orale antidiabetica [zie Folia september 2010]. In drie vergelijkende studies bleek liraglutide (in associatie met orale antidiabetica) iets werkzamer dan glimepiride, exenatide of sitagliptine (verschillen in HbA1c 0,3 - 0,6%). Vergeleken met andere antidiabetica was de gewichtsdeling telkens in het voordeel van liraglutide: patiënten behandeld met liraglutide verloren gemiddeld 3 kg lichaamsgewicht. Ernstige hypoglykemie was zeldzaam; de meest frequente ongewenste effecten waren nausea,

braken en diarree. [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55 ; *Drug Ther Bull* 2010;48:50-3 ; *Lancet* 2010;375:1447-56]

DPP-4-inhibitoren

Het effect van de DPP-4-inhibitoren op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet gekend, en hun plaats blijft dan ook beperkt.

Saxagliptine is, zoals sitagliptine en vildagliptine, geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes, in associatie met andere orale antidiabetica [zie Folia september 2010]. De indicatie van sitagliptine werd recent uitgebreid met gebruik in monotherapie bij contra-indicaties voor metformine. Afgelopen jaren werden veel studies met DPP-4 inhibitoren gepubliceerd. Ze zijn meestal van korte duur en rapporteren geen harde eindpunten. Hun effect op de glykemiecontrole en het gewicht, en hun ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met die van andere orale antidiabetica. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende DPP-4-inhibitoren onderling [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.].

“Zeer intensieve” versus “intensieve” behandeling van diabetes

Er zijn nog steeds geen argumenten dat “zeer intensieve” behandeling van type 2-diabetes voordelen biedt ten opzichte van “intensieve” behandeling voor wat betreft het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes.

Er zijn steeds meer argumenten dat “zeer strikte” controle van de glykemie (HbA1c < 6 tot 6,5%), de bloeddruk (lager dan 120 mmHg systolisch) en de lipiden, geen

bijkomend voordeel biedt ten opzichte van “strikte” controle van deze risicofactoren (HbA1c < 7% ; bloeddruk < 130/80 mmHg) voor wat betreft het optreden van majeure cardiovasculaire events [update Transparantiefiche 2009 en Folia november 2010]. In twee bijkomende publicaties over de ACCORD-studie werd het effect van “zeer intensieve” behandeling van diabetes op de microvasculaire complicaties van diabetes (retinopathie, nefropathie) onderzocht [*N Engl J Med* 2010;363:233-44; *Lancet* 2010;376:419-30]. De resultaten zijn niet eenduidig en leveren geen argumenten voor een systematische “zeer intensieve” behandeling van diabetes om het risico van microvasculaire complicaties te verminderen.

Geneesmiddelen bij dementie

Preventie van dementie

Algemeen

Een door de Amerikaanse *National Institutes of Health* bijeengeroepen consensusconferentie concludeerde op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek dat er momenteel voor geen enkele risicofactor of interventie (medicamenteus of niet-medicamenteus) voldoende evidentie is dat ze het risico van Alzheimerdementie of cognitieve achteruitgang gunstig beïnvloeden [<http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>; *Ann Intern Med* 2010;153:176-181].

Niet-medicamenteus

- In een recente observationele studie vonden de onderzoekers dat een **dieet** rijk aan groenten (tomaten, groene bladgroenten en groenten uit de koolfamilie) en fruit, vis, gevogelte, noten en dressings, en een dieet arm aan vette zuivelproducten, boter, rood

vlees en orgaanvlees, gepaard gingen met een lager risico van Alzheimer [Arch Neurol 2010;67:699-706].

- De tot op heden grootste en langstlopende gerandomiseerde studie met **voedings-supplementen met omega-3 vetzuren** kon geen preventief effect aantonen op de incidentie van Alzheimerdementie [Am J Clin Nutr 2010;91:1725-1732]. Zowel in de actief behandelde groep als in de placebogroep trad na 2 jaar follow-up op nauwelijks cognitieve achteruitgang op.

Medicamenteus

- Reeds eerder bleek uit een grote gerandomiseerde studie dat **Ginkgo biloba** geen preventief effect had op het ontstaan van dementie (zie ook update 2009) [JAMA 2008;300:2253-2262]. Nu werden van deze studie ook de gedetailleerde gegevens over cognitieve achteruitgang gepubliceerd. Na een gemiddelde follow up van 6,1 jaar werd er voor geen enkel cognitief eindpunt een significant effect vastgesteld. [JAMA 2009;302:2663-2670]

- Een grote observationele studie met een follow up van gemiddeld 4 jaar bij mannelijke 65-plussers toont een gunstig effect van **sartanen** op de incidentie en progressie van Alzheimer. Zowel bij vergelijking met patiënten die lisinopril gebruiken, als bij vergelijking met patiënten op andere cardiovasculaire geneesmiddelen (maar niet ACE-inhibitoren en statines), hadden patiënten die sartanen gebruikten een significant lager risico van het ontstaan en de progressie van Alzheimer [BMJ 2010;340:b5465]. Tot op heden werd echter nog geen enkel gerandomiseerd onderzoek gerapporteerd waarbij het effect van sartanen op de incidentie van Alzheimer werd getest. Er is momenteel dan ook on-

voldoende evidentie om voor de behandeling van hypertensie sartanen te verkiezen boven ACE-inhibitoren of andere antihypertensiva, met een verlaagd dementierisico als argument. [Evid Based Ment Health 2010;13:75]

Behandeling van dementie

- In een observationeel onderzoek werd gevonden dat de combinatie van **cholinesterase-inhibitoren** met **memantine** significant de tijd tot opname in een instelling verlengt ten opzichte van behandeling met cholinesterase-inhibitoren alleen. Deze laatste zouden dan weer de tijd tot institutionalisering significant verlengen t.o.v. geen behandeling [J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:600-607]. De aangetoonde verschillen tussen de drie groepen (cholinesterase-inhibitoren alleen, cholinesterase-inhibitoren + memantine, geen behandeling) zijn onverwacht groot, worden niet bevestigd door andere observationele studies en staan sterk in tegenstelling tot de beperkte resultaten uit gerandomiseerde onderzoeken. Een mogelijke verklaring kunnen de grote verschillen zijn tussen de onderzochte groepen voor wat betreft demografische variabelen, comorbiditeit, scores op verschillende neuropsychiatrische en *activities of daily living* (ADL)-vragenlijsten en concomitant gebruikte medicatie. Het is echter niet duidelijk of deze verschillen oorzaak dan wel gevolg zijn van de aan-doening en/of de ingestelde behandeling. Dit observationeel onderzoek laat dan ook niet toe degelijke conclusies te trekken. Gerandomiseerd onderzoek met voldoende lange follow-up is noodzakelijk om de effecten van cholinesterase-inhibitoren en/of memantine op eindpunten als

tijd tot institutionalisering vast te stellen [Minerva 2010;9:48].

- Een Cochrane Review toonde aan dat er onvoldoende evidentie is voor **statines** in de behandeling van dementie [Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.].

Behandeling van gedragsproblemen bij dementie

Een literatuuronderzoek op vraag van het Canadese Geneesmiddelenagentschap (CADTH) vond geen enkele studie waarin benzodiazepines vergeleken werden met andere interventies voor de behandeling van gedragsproblemen bij personen met dementie [www.cadth.ca/media/pdf/k0209_managing_agitation_older_patients_htis_1-5.pdf]. Het gebruik van benzodiazepines in deze indicatie, als alternatief voor niet-medicamenteuze maatregelen of antipsychotica, is onvoldoende onderbouwd.

Geneesmiddelen bij migraine

Acetylsalicylzuur heeft een plaats in de eerstelijnsbehandeling van de acute migraine-aanval. Toevoegen van metoclopramide aan acetylsalicylzuur lijkt vooral een meerwaarde te hebben bij patiënten met nausea en braken.

Een Cochrane Review vergeleek **acetylsalicylzuur** (900 – 1000 mg) met andere geneesmiddelen en met placebo voor de

behandeling van een acute migraine-aanval. Ten opzichte van placebo was, op alle belangrijke pijn-eindpunten en op de geassocieerde symptomen, acetylsalicylzuur, zowel in monotherapie als in combinatie met metoclopramide, statistisch significant werkzamer. Toevoegen van metoclopramide aan acetylsalicylzuur leverde geen bijkomende pijnvermindering op, maar wel een significante bijkomende vermindering van nausea en braken. Acetylsalicylzuur en sumatriptan 50 mg gaven dezelfde scores voor de uitkomst “pijnvrij na 2 uur”. Sumatriptan 100 mg was wel meer werkzaam dan acetylsalicylzuur (in combinatie met metoclopramide) voor wat betreft deze uitkomst. De frequentie van geassocieerde symptomen verschilde niet tussen de acetylsalicylzuurgroepen en de sumatriptangroepen, behalve voor braken, waar de combinatie acetylsalicylzuur-metoclopramide beter scoorde dan sumatriptan. Vergeleken met placebo, traden met acetylsalicylzuur iets meer ongewenste effecten op. Sumatriptan 100 mg gaf significant meer ongewenste effecten dan acetylsalicylzuur.

[Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.; Minerva Online Besprekingen, 28/08/2010, www.minerva-ebm.be/nl/review.asp?id=32]

Dermatomycosen

Er zijn geen meldenswaardige nieuwigheden voor de update van deze Transparantiefiche.