

Aanpak van jicht

- Het Franse agentschap voor geneesmiddelenbewaking (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) heeft, wegens herhaaldelijke meldingen van ernstige huidovergevoeligheidsreacties (bv. stevens-johnsonsyndroom) met allopurinol, een retrospectieve analyse uitgevoerd van de gegevens verzameld tussen 2008 en 2010. Dergelijke reacties bleken vooral in de eerste twee maanden van behandeling op te treden. De incidentie bedroeg 1 per 2.000 nieuwe patiënten. In 60% van de gevallen had deze ernstige reactie kunnen worden vermeden door de volgende voorzorgsmaatregelen in acht te nemen:

- geen behandeling instellen bij patiënten met asymptomatische hyperuricemie;
- de dosis steeds geleidelijk opbouwen, ook bij patiënten zonder nierinsufficiëntie;
- de patiënt informeren over de mogelijkheid van ernstige huidreacties en de noodzaak om de behandeling onmiddellijk stop te zetten indien huidrupties of andere tekenen van overgevoeligheid optreden¹.

- In België komt febuxostat in aanmerking voor terugbetaling in geval van ernstige intolerantie of contra-indicatie voor allopurinol. Specifiek onderzoek bij dergelijke patiënten is niet voorhanden. Sinds de commercialisering van febuxostat zijn ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom en anafylactische shock, gerapporteerd. De incidentie wordt geschat tussen 1 per 1.000 en 1 per 10.000 gevallen. Bij de meeste patiënten trad de reactie op in de eerste maand na

het starten van de behandeling. Een aantal van deze patiënten had reeds een verminderde nierfunctie en/of een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op allopurinol. Het is aan te bevelen om bij de opstart van febuxostat de dosis voorzichtig op te drijven en de patiënt goed op te volgen. Wanneer symptomen die wijzen op overgevoeligheidsreacties optreden, moet febuxostat onmiddellijk worden gestopt en mag het niet meer herstart worden²⁻⁴.

Aanpak van maagklachten

De bevinding in retrospectief onderzoek dat gelijktijdig gebruik van PPI's en clopidogrel het cardiovasculaire risico doet toenemen, wordt niet bevestigd in gerandomiseerd onderzoek⁵. In een grootschalige observationele studie uitgevoerd in de UK, kon evenmin een klinisch relevante interactie aangetoond worden bij clopidogrelgebruikers die intermitterend PPI's gebruikten: de incidentie van infarct was niet groter tijdens het PPI-gebruik⁶. Hoewel er geen aanwijzing is van een klinisch relevante interactie, is een interval van ongeveer 12 uren tussen de inname van de PPI en van clopidogrel voorzichtigheidshalve aan te raden⁷.

Aanpak van neuropathische pijn

- De evidentie dat tricyclische antidepressiva, waaronder amitriptyline, werkzaam zijn bij neuropathische pijn komt voort uit een beperkt aantal kleine en kortlopende studies; het betreft oudere studies die naar de huidige normen van beperkte kwaliteit zijn. Een Cochrane-review bundelt voor het eerst alle studies met amitriptyline voor de behandeling van neuropathische pijn (en fibromyalgie).

Wanneer de resultaten van alle placebo-gecontroleerde studies met amitriptyline voor pijnlijke diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, pijn na CVA en fibromyalgie gecombineerd worden, ziet men een statistisch significant, maar klinisch beperkt effect van amitriptyline vergeleken met placebo: 38 vs. 16% (RR= 2,3; 95%-BI 1,8 tot 3,1). De auteurs waarschuwen dat dit, gezien de methodologische beperkingen van de ingesloten studies, bijna zeker een overschatting is van het effect. Hun conclusie luidt dat, hoewel de evidentie voor de werkzaamheid van amitriptyline beperkt is, er toch aanwijzingen zijn dat voor sommige patiënten goede pijnstilling kan bekomen worden met dit middel. Significanter meer patiënten ondervonden ongewenste effecten met amitriptyline dan met placebo. Nu is het wachten op goed uitgevoerde studies die de nieuwere middelen (zoals pregabaline, duloxetine,...) vergelijken met amitriptyline⁸.

- De update van een Cochrane-review over de hooggedoseerde capsäcinepleister includeert 6 studies, waarvan 4 bij patiënten met postherpetische neuralgie (n = 1.272). Het betreft recente, relatief grote studies over eenmalige toepassing en met een follow-up van 8 tot 12 weken, waarin verschillende eindpunten werden gebruikt. Voor de behandeling van postherpetische neuralgie bleek de capsäcinepleister significant werkzamer dan placebo op alle gerapporteerde eindpunten, met NNT's van 10 tot 12. Het enige eindpunt dat consistent in de 4 studies gerapporteerd werd, was het aantal patiënten met minstens 30% pijnreductie na 8 weken [RR= 1,3 (95%-BI 1,1 tot 1,5); NNT=11 (95%-BI 6,8 tot

26)], maar ook voor het aantal patiënten met minstens 50% pijnreductie na 8 of 12 weken was er een significant voordeel van capsäcine t.o.v. placebo. Significanter meer patiënten in de capsäcinegroepen rapporteerden roodheid, brandende of stekende pijn, maar ook andere huidreacties zoals papels, jeuk en oedeem. Via indirecte vergelijking (wat foutgevoelig is) stellen de auteurs dat de NNT's voor een aantal andere behandelingen voor neuropathische pijn (pregabaline, gabapentine) lager liggen dan voor capsäcine. Ze concluderen dat, gezien de kostprijs en de belangrijke ongewenste effecten, de capsäcinepleisters best voorbehouden worden voor personen bij wie andere behandelingen faalden⁹.

Aanpak van stabiele angor

- Er zijn weinig gegevens over de vergelijking tussen dihydropiridines onderling bij angor. In 3 kleine studies van korte duur werd geen verschil gevonden tussen amlodipine en felodipine wat betreft symptoomcontrole en ongewenste effecten; er zijn geen gegevens over mortaliteit¹⁰.
- In de FAME-2-studie werd bij patiënten met coronairlijden de aanwezigheid van hemodynamisch significante stenose geïdentificeerd door meting van de fractional flow reserve tijdens coronaire angiografie; het merendeel van deze patiënten vertoonde stabiele angor. Patiënten met een hemodynamisch significante stenose (73% van de onderzoeksgroep), werden gerandomiseerd naar PTCA met stent + optimale medicamenteuze behandeling ("invasieve behandeling") of naar optimale medicamenteuze behandeling alleen. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van mortaliteit,

myocardiinfarct en dringende revascularisatie. De studie werd na 7 maanden voortijdig gestopt omdat vastgesteld werd dat in de invasief behandelde groep dit primair eindpunt significant minder optrad (4,3 vs. 12,7%). Deze significantie is volledig te verklaren door de lagere nood aan dringende revascularisatie in de invasief behandelde groep (1,6 vs. 11,1%); de cardiale en totale mortaliteit en het aantal myocardiinfarcten in beide groepen verschilden niet significant. Het gebrek aan blinding en het voortijdige stopzetten zijn belangrijke methodologische beperkingen van deze studie. Deze studie voegt niets toe aan de beschikbare kennis: in geval van stabiele angor kan PTCA de symptoomcontrole verbeteren, maar het leidt niet tot een lager risico van myocardiinfarct of overlijden¹¹.

Hulpmiddelen bij rookstop

- Reeds vroeger werd een verhoogd risico van cardiovasculaire events met varenicline gesuggereerd. In een meta-analyse uit 2011 werd een statistisch significant hoger risico van ernstige cardiovasculaire events vastgesteld, vergeleken met placebo¹². In twee recentere meta-analyses van placebogecontroleerde studies, waaronder een meta-analyse die op aanvraag van de FDA uitgevoerd werd door de producent van varenicline, werd dit verhoogde risico niet teruggevonden. In beide meta-analyses was er wel een trend in het nadeel van varenicline (respectievelijk 0,63 vs. 0,47% en 0,31 vs. 0,21% naargelang de meta-analyse), maar deze verschillen waren niet statistisch significant^{13,14}. In een Deense observationele studie werd de incidentie van ernstige cardiovasculaire events met varenicline vergeleken met deze van bu-

propion, een geneesmiddel waarvoor geen verhoogd cardiovasculair risico gekend is; er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen¹⁵. Deze bevindingen lijken geruststellend, maar studies met cardiovasculaire events als primair eindpunt zijn nodig ter bevestiging.

- De meeste studies over rookstopinterventies worden uitgevoerd in gecontroleerde omstandigheden die sterk afwijken van de dagelijkse praktijk. De studies gebeuren met gemotiveerde patiënten en getraind personeel, en meestal is de behandeling gratis. In een gerandomiseerde studie in de eerste lijn, waarbij de behandelende arts geen specifieke vooropleiding kreeg, bleken een minimale interventie via rookstopdagboek, cognitieve gedragstherapie, bupropion en nicotinevervangende therapie even werkzaam voor het bereiken van rookstop: na 1 jaar bleef in de 4 groepen ongeveer 30% van de patiënten rookvrij¹⁶.

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten (CVA)

Bij patiënten met een lacunair herseninfarct vermindert de combinatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur niet significant het risico op een nieuw CVA, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen; de combinatie verhoogt wel het risico op bloedingen en sterfte¹⁷. Lacunaire herseninfarcten vormen een kwart van alle ischemische CVA's en worden veroorzaakt door afsluiting van kleine bloedvaten. In deze gerandomiseerde studie werden patiënten met een symptomatisch lacunair infarct (bevestigd op MR) die al 325 mg acetylsalicylzuur per dag kregen, gerandomiseerd naar een behandeling met clopidogrel 75 mg per dag of placebo. Na een gemiddelde follow-up van 3,4 jaar was het risico op een nieuw CVA in de combi-

natiegroep niet verminderd (hazard ratio = 0,92; 95%-BI 0,72 tot 1,16). Het risico van ernstige bloeding was met de combinatie bijna dubbel zo hoog (hazard ratio = 1,97; 95%-BI 1,41 tot 2,71)¹⁷.

Aanpak van migraine, obesitas, osteoporose, zona: over deze onderwerpen

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

Nota

De referentielijst en een uitgebreide versie van deze update kunnen geraadpleegd worden via www.bcfi.be

Goed om te weten

INVOER VAN ANTITETANUS-IMMUNOGLOBULINEN UIT HET BUITENLAND

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 07/05/13]

De specialiteit Tetabuline S/D® werd in november 2012 van de markt gehaald om commerciële redenen, en er is in België geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar [zie Folia december 2012]. Nochtans worden specifieke antitetanus-immunoglobulinen aanbevolen in geval van een wonde met risico van tetanus bij patiënten die nooit of onvolledig werden gevaccineerd tegen tetanus, alsook bij patiënten met een risicowonde wiens laatste vaccinatie tegen tetanus dateert van meer dan 10 jaar geleden; in deze gevallen wordt het vaccin tegen tetanus gelijktijdig met de immunoglobulinen toegediend, maar via een verschillende injectieplaats [zie tabel 12b in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium]. We meldden reeds dat deze immunoglobulinen kunnen ingevoerd worden vanuit het buitenland (bv. Tetagam® uit Duitsland) door een apotheker op basis van een voorschrift op naam van de patiënt en een artsverklaring (beschikbaar via www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf) volgens de geldende

regelgeving (Wet van 29 maart 2012, artikel 44). Deze procedure kan echter meerdere dagen in beslag nemen, wat onaanvaardbaar is in urgente situaties als deze.

In de ambulante zorg kan een arts buitenlandse antitetanus-immunoglobulinen bestellen met een naamloos voorschrift en een verklaring dat het geneesmiddel bestemd is voor zijn urgentietrouse. Op die manier kan een officina-apotheker het geneesmiddel invoeren uit het buitenland. Zo heeft de arts het geneesmiddel ter beschikking als een patiënt met een risico-wonde zich aanbiedt. Dit zal ongeveer 30€ kosten (situatie op 01/05/2013).

Op gespecialiseerde afdelingen van een ziekenhuis (bv. spoeddienst, intensieve zorgen,...) mag via de ziekenhuisapothek een reserve worden aangelegd voor meerdere patiënten die onder directe verantwoordelijkheid van de aanvragende arts vallen (Wet van 25 maart 1964 art. 6quater). Dit wordt in de ambulante sector niet toegestaan.

De antitetanus-immunoglobulinen moeten in de koelkast bewaard worden en de houdbaarheid bedraagt 3 jaar.