

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

#### Stabiel COPD: behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling

In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de GOLD 2017-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen. Het *step-up* en *step-down* schema volgens GOLD 2017 wordt getoond en kritisch besproken.

#### De Transparantiefiches: een update

In dit artikel worden een aantal vermeldenswaardige nieuwigheden besproken rond volgende Transparantiefiches: "ADHD", "angststoornissen", "neuropathische pijn", "slapeloosheid", "voorkamerfibrillatie".

### GOED OM TE WETEN

#### Verandering in doseerpipet paracetamol siroop 160mg/5ml (Perdolan®)

Om vergissingen te voorkomen is het belangrijk dat de apotheker bij een aflevering van paracetamol siroop duidelijke doseringsinstructies aanbrengt op de verpakking, in overeenstemming met het bijgeleverde doseersysteem, en de patiënt wijst op de verschillen in de oude en nieuwe Perdolan® doseerpipetten.

### RECENTE INFORMATIE: mei 2018

#### Nieuwigheden in de oncologie

- lenvatinib

#### Schrappingen

- canreonaat
- nisoldipine
- naloxegol
- didanosine
- bisoxatine
- simeprevir
- permethrine

#### Andere wijzigingen

- terugbetaling van de chinolonen
- cilazapril

### GENEESMIDDELENBEWAKING

#### Valproïnezuur en het teratogene risico: bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden

Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma.

## Deze maand in de Folia

Bij de keuze voor een bepaalde aanpak van een aandoening moet men vanzelfsprekend steeds goed voor ogen houden wat het resultaat hiervan kan zijn op grond van de beschikbare evidentie. Slechts op die manier kan men een realistische afweging maken van de baten, de risico's en de kosten. Zo dus ook bij de aanpak van stabiel COPD, waarbij men in de eerste plaats moet beseffen dat geen enkele COPD-medicatie verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat. Enkel rookstop en vermijden van inhalatie van andere schadelijke deeltjes of gassen kunnen dit positief beïnvloeden. Het is dus noodzakelijk dat vooral aan die factoren voldoende aandacht wordt besteed. COPD-medicatie heeft slechts een beperkt gunstig effect op de symptomen, het risico en de ernst van exacerbaties, de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie. Op deze laatste aspecten wordt in dit Folianummer dieper ingegaan.

Zoals in het maartnummer van de Folia aangekondigd, verschijnt de jaarlijkse update van de Transparantiefiches nu gespreid over drie Folianummers. Deze maand worden in een paar paragrafen de nieuwigheden voor volgende fiches aangebracht: ADHD, angststoornissen, neuropathische pijn, slapeloosheid en voorkamerfibrillatie.

Niettegenstaande er al een aantal maatregelen genomen zijn, blijkt dat valproïnezuur nog steeds aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt voorgeschreven zonder aandacht voor het teratogene risico. Daarom worden bijkomende maatregelen door het EMA opgelegd en deze worden in dit Folianummer belicht.

## Stabiel COPD: behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling

Een glossarium wordt vermeld op het einde van de tekst.

In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de GOLD 2017-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen. De aanpak van exacerbaties komt hier niet aan bod. Hiervoor verwijzen we naar de Folia van oktober 2010 en april 2014, die nog steeds actueel zijn.

### Kernboodschappen

- COPD is een complexe en heterogene aandoening, met sterk variërende expressie naargelang het individu en in de loop van de tijd.
- Rookstop is essentieel: het is de enige maatregel waarvoor een gunstig effect op de verslechtering van de longfunctie is bewezen.
- COPD-medicatie heeft slechts een beperkt gunstig effect op de symptomen, het risico en de ernst van exacerbaties, de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie. Voor geen enkel geneesmiddel is bij COPD aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.

In GOLD 2017 wordt de medicamenteuze aanpak van stabiel COPD vooral bepaald in functie van de ziektelast (ernst van de symptomen) en het exacerbatie-risico (GOLD A,B,C,D-classificatie). Het *step-up*- en *step-down*-schema volgens GOLD 2017 wordt hier getoond en kritisch besproken.

- Bij patiënten met milde symptomen en gering exacerbatierisico kunnen kortwerkende bronchodilatoren ‘zo nodig’ (“*as needed*”) voldoende zijn.
- Bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico hebben langwerkende bronchodilatoren een centrale rol in de behandeling; het gaat om langwerkende anticholinergica (LAMA’s) of langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (LABA’s). De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt na afwegen van individuele factoren. Het lijkt aangewezen een LAMA+LABA slechts te combineren wanneer met één van beide onvoldoende effect wordt bereikt. De extra winst ten opzichte van monotherapie is vaak vrij klein.
- Inhalatiecorticosteroïden (ICS) (in combinatie met een LABA) hebben nog een plaats bij patiënten met hoog exacerbatierisico, maar ze zijn volgens GOLD 2017 daarbij geen eerste keuze. ICS verhogen bij COPD-patiënten waarschijnlijk het risico van pneumonie, en een regelmatige herevaluatie van de nood van behandeling met ICS is aangewezen. ICS (meestal in combinatie met bronchodilatoren) zijn wel de eerste keuze als initiële behandeling bij patiënten met “astma-COPD overlap”.
- De klinische meerwaarde van tritherapie (LABA+LAMA+ICS) is onduidelijk.
- Continue behandeling met azithromycine of andere macroliden heeft een zeer beperkte plaats en er blijft veel bezorgdheid over het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie.
- Enkel bij patiënten met ernstige hypoxemie in rust is chronische zuurstoftherapie routinematig aanbevolen.
- Bij alle COPD-patiënten, maar zeker bij ouderen, dient bijzondere aandacht te gaan naar een correct gebruik van de inhalatiemedicatie.

### Inleiding

- COPD wordt gekenmerkt door een weinig of niet reversibele luchtwegobstructie die meestal progressief is, en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen ten gevolge van inhalatie van schadelijke deeltjes of gassen.
- In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de GOLD 2017-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen.

– COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease* of chronisch obstructief longlijden) wordt gekenmerkt

door een weinig of niet reversibele luchtwegobstructie die meestal progressief is, en wordt veroorzaakt door een abnormale ontstekingsreactie van de longen ten gevolge van inhalatie van schadelijke deeltjes of gassen. COPD komt vooral voor bij (ex-)rokers van 40 jaar of ouder; ook regelmatige blootstelling aan fijne deeltjes wordt verantwoordelijk geacht voor een deel van de gevallen van COPD. COPD is een complexe en heterogene aandoening, met verschillende ontstaansmechanismen, biologische kenmerken en morfologische wijzigingen. Deze factoren variëren sterk van persoon tot persoon en in de loop van de tijd. Dit zou, althans ten dele, kunnen verklaren waarom de respons op medicatie soms suboptimaal en onvoorspelbaar is.

– De GOLD-aanbevelingen worden wereldwijd beschouwd als “de” standaard voor de diagnose en aanpak van COPD-patiënten. In 2017 verscheen een grondig herziene versie van de GOLD-aanbevelingen.<sup>1</sup> In dit artikel wordt de aanpak van stabiel COPD besproken, met de herziene GOLD-aanbevelingen als basisreferentie, getoetst aan een aantal andere bronnen.<sup>2-17</sup> De aanpak van COPD-exacerbaties is niet het onderwerp van dit artikel, maar komt wel aan bod in de GOLD-aanbevelingen: de medicamenteuze behandeling berust in de eerste plaats op kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica via inhalatie (SABA), al dan niet samen met kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA), en, in functie van de ernst van de exacerbatie en de individuele patiëntenkenmerken, op de toediening van corticosteroiden per os en antibiotica. In verband met de aanpak van COPD-exacerbaties verwijzen we naar de Folia van oktober 2010 en april 2014, die nog steeds actueel zijn.

## Diagnose en evaluatie van de ernst

- De diagnose van COPD wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van symptomen en het bestaan van risicofactoren, en dient bevestigd te worden door spirometrie.
- De ernst van COPD wordt geëvalueerd op basis van enerzijds de mate van luchtwegobstructie (GOLD 1,2,3,4-classificatie) en anderzijds de door de patiënt ervaren ziektelast en het exacerbatierisico (GOLD A,B,C,D-classificatie).

– De **diagnose** van COPD wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van symptomen (dyspneu, chronische hoest, chronische sputumproductie) en bestaan van risicofactoren (bijvoorbeeld (antecedenten van) blootstelling aan sigarettenrook (of sigaar- of pijpook), gassen, dampen, stof...), en wordt bevestigd door spirometrie



De bevestiging van de diagnose van COPD door spirometrie gebeurt op basis van de Tiffenau-index, d.w.z. de verhouding tussen de éénsecondewaarde (ESW) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC) na toedienen van een bronchodilator. Klassiek (ook in GOLD) wordt een indexwaarde van < 70 % genomen als bevestiging van de diagnose COPD. Meer en meer wordt echter afgestapt van dit vaste afkappunt, en gebruikt men de LLN (*Lower Limits of Normal*). Daarbij wordt de indexwaarde gevonden bij de patiënt, vergeleken met de indexwaarde die men vindt in de algemene bevolking, maar rekening houdende met een aantal karakteristieken zoals leeftijd en geslacht. Men neemt aan dat het om COPD gaat als de bij de patiënt gevonden waarde ligt onder het 5<sup>de</sup> percentiel van de algemene bevolking, d.w.z. lager dan de waarde bij 95 % van de bevolking met dezelfde karakteristieken.

– De **ernst van COPD** wordt geëvalueerd op basis van (1) de mate van luchtwegobstructie (bepaling van de eensecondewaarde (ESW)), (2) de door de patiënt ervaren ziektelast (gebruikmakend van vragenlijsten zoals mMRC, CAT<sup>TM</sup> of CCQ<sup>TM</sup>) en (3) een inschatting van het exacerbatierisico (vooral op basis van het aantal en de ernst van eerdere exacerbaties). In de GOLD-aanbevelingen wordt de patiënt vervolgens als volgt ingedeeld:

- GOLD 1, 2, 3 of 4, in functie van de ESW;
- Groep A, B, C of D, in functie van de ervaren ziektelast en het exacerbatierisico.

In de GOLD 2017-aanbevelingen heeft de ABCD-classificatie als leidraad voor de medicamenteuze behandeling aan belang gewonnen. Spirometrie (GOLD 1→ 4) wordt minder en minder gebruikt als leidraad voor de medicamenteuze aanpak, maar wel nog om de prognose in te schatten, als leidraad

voor niet-farmacologische interventies en om een eventuele snelle verslechtering van de longfunctie vast te stellen.



**Tabel 1 GOLD 1 → 4 (classificatie in functie van de ESW) (Gold 2017)**

Bij patiënten met ESW/FVC < 0,7:		Post-bronchodilator ESW (percentage van de voorspelde waarde)
GOLD 1	mild	ESW ≥ 80%
GOLD 2	matig	50% ≤ ESW < 80%
GOLD 3	ernstig	30% ≤ ESW < 50%
GOLD 4	zeer ernstig	ESW < 30%

**Tabel 2. ABCD-classificatie (classificatie in functie van de ziektelast en het exacerbatierisico) (Gold 2017)**

Groep A	- Milde symptomen <sup>1</sup> - Gering exacerbatierisico <sup>2</sup>
Groep B	- Ernstige symptomen <sup>3</sup> - Gering exacerbatierisico <sup>2</sup>
Groep C	- Milde symptomen <sup>1</sup> - Hoog exacerbatierisico <sup>4</sup>
Groep D	- Ernstige symptomen <sup>2</sup> - Hoog exacerbatierisico <sup>4</sup>

1 Milde symptomen = mMRC 0 – 1; CAT < 10

2 Gering exacerbatierisico = geen antecedenten van exacerbatie in het voorbije jaar of antecedenten van 1 exacerbatie in het voorbije jaar die niet leidde tot hospitalisatie

3 Ernstige symptomen = mMRC ≥ 2; CAT ≥ 10

4 Hoog exacerbatierisico = antecedenten van minstens 2 exacerbaties in het voorbije jaar of van minstens 1 exacerbatie in het voorbije jaar die leidde tot hospitalisatie

## De medicamenteuze aanpak van stabiel COPD

- Rookstop is essentieel [zie Transparentiefiche “Rookstop”].
- Medicatie laat in meer of mindere mate toe de symptomen van COPD te verlichten, het risico en de ernst van exacerbaties te verminderen, en de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie te verbeteren, maar voor geen enkel geneesmiddel is aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.
- In GOLD 2017 heeft de ABCD-classificatie (op basis van ziektelast en exacerbatierisico) als leidraad voor de medicamenteuze behandeling aan belang gewonnen, met een *step-up*- en een *step-down*-schema voor de verschillende groepen. Dit schema wordt in Tabel 3 weergegeven. Verder wordt op volgende vragen gedetailleerd en kritisch ingegaan.
  - LAMA (*long acting muscarinic antagonist*) of LABA (*long acting beta<sub>2</sub>-agonist*) of combinatie van beide?
  - Wat is de plaats van inhalatiecorticosteroïden (ICS)?
  - Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?
  - Wat is de plaats van langdurige behandeling met macroliden?
- Veranderingen in leefstijl zoals stoppen met roken en meer bewegen, blijven de basis van het beleid; rookstop is de enige maatregel met een bewezen effect op de verslechtering van de longfunctie. Bij patiënten die nog steeds roken, dient rookstop dan ook ten stelligste aangemoedigd te worden [zie Transparentiefiche “Rookstop”].
- Medicatie heeft bij COPD slechts een beperkt gunstig effect op de symptomen, het risico en de ernst van exacerbaties, de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie. Voor geen enkel geneesmiddel is bij COPD duidelijk aangetoond dat het de verslechtering van de longfunctie op lange termijn tegengaat.
  - Een goede inhalatietechniek is essentieel (zie verder).
  - In de herziene GOLD-aanbevelingen wordt de medicamenteuze aanpak vooral bepaald in functie van de ziektelast en het exacerbatierisico (ABCD-classificatie). In Tabel 3 wordt het algoritme voor de

medicamenteuze aanpak zoals voorgesteld door GOLD, gegeven. Dit algoritme is gebaseerd op de beschikbare evidentie en consensus. In de GOLD-aanbevelingen wordt benadrukt dat de onderbouwing voor de voorgestelde aanpak van patiënten in groepen C en D gering is. Ook zijn er slechts weinig gegevens die helpen bij de beslissing de medicatie op te drijven of af te bouwen; enkel voor ICS is er evidentie dat afbouwen bij sommige patiënten veilig kan gebeuren. In dit artikel worden de volgende aspecten nader kritisch besproken.

1. LAMA of LABA of LAMA+LABA?
2. Wat is de plaats van ICS?
3. Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?
4. Wat is de plaats van langdurige behandeling met macroliden?

– Voor meer details over ongewenste effecten, interacties, bijzondere voorzorgen en terugbetalingscriteria voor de geneesmiddelen vermeld in Tabel 3 verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, hoofdstuk 4.1.1. (Bèta<sub>2</sub>-mimetica), hoofdstuk 4.1.2. (Anticholinergica), hoofdstuk 4.1.4. (Inhalatiecorticosteroiden) en hoofdstuk 11.1.2. (macroliden).

**Tabel 3. Algoritme voor de medicamenteuze aanpak van COPD in functie van de ABCD-classificatie (GOLD, 2017)**

<b>Groep A</b> (milde symptomen, gering exacerbatierisico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starten met een kortwerkende bronchodilator (SAMA of SABA) op “zo nodig” basis, of langwerkende bronchodilator (LAMA of LABA)</li> <li>• In functie van het effect, behandeling voortzetten, overschakelen op andere bronchodilator of behandeling stoppen</li> </ul>
<b>Groep B</b> (ernstige symptomen, gering exacerbatierisico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starten met een langwerkende bronchodilator (LAMA of LABA)</li> <li>• Bij persisterende symptomen, overschakelen op combinatie LAMA + LABA; bij onvoldoende effect van de tweede bronchodilator, opnieuw afbouwen naar één bronchodilator</li> </ul>
<b>Groep C</b> (milde symptomen, hoog exacerbatierisico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starten met een langwerkende bronchodilator, bij voorkeur LAMA</li> <li>• Indien geen vermindering van exacerbaties:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eerste keuze: overschakelen op combinatie LAMA + LABA</li> <li>– Tweede keuze: overschakelen op combinatie LABA + ICS</li> </ul> </li> </ul>
<b>Groep D</b> (ernstige symptomen, hoog exacerbatierisico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Startbehandeling:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eerste keuze: combinatie LAMA + LABA</li> <li>– Tweede keuze:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• starten met LAMA in monotherapie, en indien geen vermindering van exacerbaties overschakelen op LAMA + LABA OF</li> <li>• starten met combinatie LABA + ICS (ICS worden wel als eerste keuze beschouwd bij patiënten met “astma-COPD overlap”: zie tekst)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Indien geen vermindering van exacerbaties op combinatie LAMA + LABA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eerste keuze: overschakelen op tritherapie LAMA + LABA + ICS</li> <li>– Tweede keuze: overschakelen op LABA + ICS</li> </ul> </li> <li>• Indien geen vermindering van exacerbaties op tritherapie LAMA + LABA + ICS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– overwegen om een macrolide te starten</li> <li>– overwegen om het ICS te stoppen</li> </ul> </li> <li>• Indien geen vermindering van exacerbaties/persisterende symptomen op combinatie LABA + ICS: overschakelen op combinatie LAMA + LABA of op tritherapie LAMA + LABA + ICS</li> </ul>

## 1. LAMA of LABA of LAMA + LABA?

- Er zijn volgens een *Cochrane Review* (2013) aanwijzingen dat het langwerkend anticholinergicum tiotropium het aantal exacerbaties sterker vermindert dan LABA's, zonder bewezen voordeel in termen van hospitalisatie of mortaliteit. Het lijkt aangewezen zowel een LABA als LAMA te testen en te kiezen volgens het bekomen resultaat en de voorkeur van de patiënt.
- Er zijn volgens een *Cochrane Review* (2016) aanwijzingen dat de combinatie LAMA+LABA een groter effect heeft op levenskwaliteit en longfunctie dan de afzonderlijke componenten, maar de klinische significantie van dit effect wordt betwijfeld, en er is geen bewezen voordeel op onder andere het aantal exacerbaties of de mortaliteit. Het lijkt aangewezen de combinatie LAMA+LABA slechts te overwegen wanneer met één bronchodilator de dyspneu onvoldoende wordt gecontroleerd.

Langwerkende bronchodilatoren (LAMA of LABA) zijn, volgens GOLD 2017, de eerste keuze bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico (groepen B, C en D). Bij patiënten van groep C wordt de voorkeur geven aan een LAMA. Bij onvoldoende werkzaamheid van één bronchodilator kan een combinatie LAMA+LABA worden gegeven; bij patiënten van groep D wordt aanbevolen dadelijk te starten met een combinatie LAMA+LABA.

- **LAMA of LABA?** In een *Cochrane Review* (2013) over tiotropium versus LABA's<sup>3</sup> was het aantal exacerbaties (met inbegrip van deze die leiden tot hospitalisatie) lager met tiotropium dan met de LABA's. Het is echter onduidelijk welke behandeling het grootste effect heeft op de verbetering van de levenskwaliteit op lange termijn. Tiotropium en de LABA's verschilden niet qua symptoomcontrole of effect op de longfunctie, noch in het aantal hospitalisaties in het algemeen of de mortaliteit. De auteurs van de *Cochrane Review* stellen voor om zowel een LABA als LAMA te testen en dan te kiezen volgens het bekomen resultaat en de voorkeur van de patiënt.
- **LAMA+LABA?** Volgens een *Cochrane Review* (2016) over LABA+tiotropium versus tiotropium alleen of LABA alleen<sup>4</sup>, was er met de combinatie een groter effect op de levenskwaliteit en de longfunctie, maar de klinische significantie van deze bevinding wordt betwijfeld. Er was geen meerwaarde in termen van symptoomcontrole, aantal exacerbaties, hospitalisatie of mortaliteit. Recente analyses in *Geneesmiddelenbulletin*<sup>5</sup> en *Drug and Therapeutics Bulletin*<sup>6</sup> brengen de redacties ertoe te besluiten dat de vaste combinaties LAMA+LABA niet kunnen beschouwd worden als een majeure therapeutische vooruitgang ten opzichte van de aparte moleculen, en dat ze slechts kunnen overwogen worden wanneer met één bronchodilator de dyspneu onvoldoende wordt gecontroleerd. Er zijn geen direct vergelijkende studies over de verschillende LAMA+LABA combinaties; indirecte vergelijkingen wijzen niet op klinisch significante verschillen in werkzaamheid.

## 2. Wat is de plaats van inhalatiecorticosteroiden (ICS)?

- ICS (in combinatie met een LABA) hebben een plaats bij COPD-patiënten met hoog exacerbatierisico, maar ze zijn volgens GOLD 2017 geen eerste keuze. Er zijn volgens een recente *Cochrane Review* (2017) aanwijzingen van een gunstiger effect van LAMA+LABA op het exacerbatierisico en de levenskwaliteit ten opzichte van ICS+LABA, echter zonder bewezen voordeel op het aantal ernstige exacerbaties of op de mortaliteit.
- Er is waarschijnlijk een verhoogd risico van pneumonie met de ICS.
- Als er geen gunstig effect is op de exacerbaties kan getracht worden het ICS te stoppen.
- Bij patiënten met "astma-COPD overlap" zijn ICS de eerste keuze als initiële behandeling. Deze aanbeveling is gesteund op extrapolatie van de gunstige effecten van ICS bij astmapatiënten.

– Inhalatiecorticosteroiden (in combinatie met een LABA) hebben volgens GOLD 2017 nog steeds een plaats bij patiënten met hoog exacerbatierisico (groepen C en D). Ze zijn daarbij echter een tweede keuze, na onvoldoende resultaat van de combinatie LAMA+LABA, dit omwille van het gunstiger effect van LAMA+LABA op het exacerbatierisico en omwille van het risico van pneumonie met de ICS [i.v.m. ICS en risico van pneumonie, zie ook *Folia september 2016*]. Indien er geen gunstig effect is op de exacerbaties kan volgens GOLD 2017 getracht worden om het ICS te stoppen, maar de gevolgen daarvan op longfunctie, symptomen en exacerbaties waren in de daarover uitgevoerde studies tegenstrijdig.

- Volgens een recente *Cochrane Review* (2017)<sup>7</sup>, die nog niet opgenomen werd in GOLD 2017, leidt de combinatie LAMA+LABA, in vergelijking met de combinatie ICS+LABA, tot minder exacerbaties, een grotere verbetering van de ESW en een geringer risico van pneumonie, en is er frequenter een klinisch significante verbetering van de levenskwaliteit. Wel wordt opgemerkt dat in de meeste studies ook patiënten werden geïncludeerd zonder hoog exacerbatierisico, en dat de follow-upduur beperkt was (max. 1 jaar). De *Cochrane Review* steunt grotendeels op de FLAME-studie<sup>8</sup> waarin met indacaterol+glycopyrronium minder exacerbaties (primaair eindpunt) en minder pneumonieën werden gezien dan met salmeterol+fluticason, maar er was geen verschil in het aantal ernstige exacerbaties en in mortaliteit tussen beide groepen.



– De FLAME-studie<sup>8</sup>, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één exacerbatie in het voorbije jaar (75% van de patiënten in groep D; ESW gemiddeld 44% van de voorspelde waarde). Het totale aantal exacerbaties (primaair eindpunt) bedroeg 3,59/patiënt/jaar in de indacaterol+glycopyrroniumgroep versus 4,03/patiënt/jaar in de salmeterol+fluticasongroep (statistisch significant). De incidentie van matig ernstige exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica) en ernstige exacerbaties (gedefinieerd als exacerbaties met nood voor hospitalisatie en behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica) (secundaire eindpunten) bedroeg 0,98/patiënt/jaar versus 1,19/patiënt/jaar (statistisch significant). Het aantal “ernstige exacerbaties” en de mortaliteit verschilden niet tussen beide groepen. Pneumonie trad frequenter op in de salmeterol+fluticasongroep dan in de indacaterol+glycopyrroniumgroep (4,8% versus 3,2%).

- Bij patiënten met “astma-COPD overlap” zijn ICS de eerste keuze als initiële behandeling.



Bij astma-COPD overlap (ACO) zijn klinische kenmerken van zowel astma als COPD aanwezig. Patiënten met ACO hebben antecedenten van astma, een belangrijke variabiliteit in de symptomen en/of een significante reversibiliteit in de luchtwegobstructie. ACO is waarschijnlijk een heterogeen ziektebeeld, met uiteenlopende onderliggende ontstaansmechanismen en biologische kenmerken.

GOLD 2017 komt overeen met de aanbeveling voor de diagnose en aanpak van patiënten met “astma-COPD overlap”, gezamenlijk opgesteld door GINA en GOLD<sup>9</sup>. Daarbij wordt beklemtoond dat de onderbouwing voor de aanpak van deze patiënten zeer beperkt is. De belangrijke plaats die bij deze patiënten aan ICS wordt toegekend is een extrapolatie van het gunstig effect van ICS op morbiditeit en mortaliteit bij astmapatiënten. Zoals bij astma, wordt bij “astma-COPD overlap” aanbevolen om niet te behandelen met een LABA in monotherapie.<sup>10</sup>

### 3. Wat is de plaats van tritherapie LAMA+LABA+ICS?

Volgens GOLD 2017 heeft tritherapie (LABA+LAMA+ICS) een plaats bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico wanneer ondanks behandeling met LABA+LAMA nog steeds exacerbaties optreden. De evidentie over tritherapie toont een voordeel op bepaalde eindpunten (bv. ESW, levenskwaliteit) maar de klinische relevantie van dit effect wordt betwijfeld, en er is meer evidentie nodig over het effect op ernstige exacerbaties en mortaliteit.

Volgens GOLD 2017 heeft tritherapie (LABA+LAMA+ICS) een plaats bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico (groep D) wanneer ondanks behandeling met LABA+LAMA nog steeds exacerbaties optreden, maar is er meer evidentie nodig om de meerwaarde van tritherapie te beoordelen.

- Volgens een *Cochrane Review* (2016)<sup>11</sup>(niet verwerkt in GOLD 2017) leidt toevoegen van een vaste combinatie ICS+LABA aan tiotropium tot een verbeterde levenskwaliteit (gemeten via de SGRQ-vragenlijst) en een verbetering van de ESW ten opzichte van tiotropium alleen, maar is de klinische relevantie van de gevonden effecten te betwijfelen (daling van de SGRQ-score met 3,46 eenheden, terwijl als “minimaal klinisch belangrijk verschil” een daling met minstens 4 eenheden wordt aangenomen). De beschikbare evidentie laat niet toe te besluiten of er een meerwaarde is van



tritherapie in termen van mortaliteit, hospitalisatie of exacerbaties. Ongewenste effecten (bv. pneumonie) waren niet frequenter met de tritherapie dan met tiotropium alleen. Het is niet altijd duidelijk in hoeverre de in de studies geïnccludeerde patiënten overeenkomen met de doelgroep voor tritherapie volgens GOLD (groep D).

- Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) werd als vaste associatie in één inhalatiesysteem onderzocht in drie recente grootschalige studies: de Trilogy-studie<sup>12</sup> (opgenomen in GOLD 2017), de Trinity-studie<sup>13</sup> en de Tribute-studie<sup>14</sup> (gepubliceerd na publicatie van GOLD 2017). Exacerbatierisico was een secundair eindpunt in Trilogy, een primair eindpunt in Trinity en Tribute. De incidentie van “matig tot ernstige exacerbaties” was iets lager in de tritherapie-groep dan in de controlegroepen (LABA+ICS in Trilogy; LAMA in Trinity; LABA+LAMA in Tribute): per jaar en per 10 patiënten ongeveer 1 matig tot ernstige exacerbatie minder.



- De Trilogy-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Het gunstig effect op de ESW (primair eindpunt) vertaalde zich niet in een gunstig effect op de dyspneu (eveneens een primair eindpunt). Exacerbatierisico was een secundair eindpunt. Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” bedroeg 0,41/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol+glycopyrronium-groep versus 0,53/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol-groep (statistisch significant). Pneumonie trad op bij 3% van de patiënten in beide groepen.
- De Trinity-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Exacerbatierisico was een primair eindpunt. Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” bedroeg 0,46/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol+glycopyrronium-groep (vaste combinatie) versus 0,57/patiënt/jaar in de tiotropium-groep (statistisch significant). Er was geen verschil tussen de groep die de tritherapie in één inhalatiesysteem kreeg, en de groep die een vaste combinatie beclomethason+formoterol + in een aparte inhalator tiotropium kreeg. Pneumonie werd gerapporteerd bij 2% van de patiënten in de tritherapie-groepen, en bij 1% van de patiënten in de tiotropiumgroep.
- De Tribute-studie, een gerandomiseerde studie over 52 weken, includeerde COPD-patiënten met minstens één matig tot ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (ESW gemiddeld 37% van de voorspelde waarde). Het aantal “matig tot ernstige exacerbaties” (primair eindpunt) bedroeg 0,50/patiënt/jaar in de beclomethason+formoterol+glycopyrronium-groep versus 0,59/patiënt/jaar in de indacaterol+glycopyrronium-groep (statistisch significant). Pneumonie werd gerapporteerd bij 4% van de patiënten in de tritherapie-groep, en bij 4% van de patiënten in de LAMA+LABA-groep.

#### 4. Wat is de plaats van continue behandeling met macroliden?

De plaats van continue behandeling met macroliden bij COPD-patiënten is zeer beperkt. Er blijft onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst, en het risico van ontwikkelen van bacteriële resistentie blijft een bezorgdheid.

Volgens GOLD 2017 is een macrolide (beste evidentie voor azithromycine uit studies over één jaar) te overwegen bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico (groep D) wanneer ondanks tritherapie met LAMA+LABA+ICS nog steeds exacerbaties optreden. Het gaat dus om een zeer beperkte populatie van COPD-patiënten. Er wordt benadrukt dat het risico van ontwikkeling van bacteriële resistentie een belangrijk element moet zijn in de beslissing een macrolide te starten. Als onderbouwing wordt in GOLD verwezen naar een *Cochrane Review* (2013)<sup>15</sup> en een meta-analyse in *PLoS One* (2015)<sup>16</sup>



Uit de *Cochrane Review* en de meta-analyse in PLoS One blijkt dat continu gebruik van een macrolide (de grootste studie betreft azithromycine 250 mg p.d. gedurende één jaar) bovenop de gebruikelijke behandeling bij patiënten met ernstig COPD een gunstig effect heeft op het risico van exacerbaties, maar dit ten koste van ongewenste effecten (gastro-intestinale ongewenste effecten, gehoorstoornissen) en verhoogde bacteriële resistentie; er was geen effect op hospitalisatie of overlijden. De impact van continu gebruik van macroliden op de ontwikkeling van bacteriële resistentie is in alle publicaties een grote bron van bezorgdheid. Daarenboven blijft er onduidelijkheid bestaan over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst.

## Plaats van chronische zuurstoftherapie

- Bij patiënten met ernstige hypoxemie in rust ( $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$  ( $< 7,3 \text{ kPa}$ )) verlengt chronische zuurstoftherapie ( $> 15$  uur per dag) de overleving. Volgens GOLD is chronische zuurstoftherapie bij deze patiënten aangewezen.
- Bij patiënten met stabiel COPD en matige zuurstofdesaturatie in rust ( $\text{SaO}_2$  gemeten via pulsoxymetrie 89 tot 93%) of na inspanning (6 minuten-wandeltest;  $\text{SaO}_2 \geq 80\%$  gedurende minstens 5 min. en  $< 90\%$  gedurende minstens 10 sec.) toonde een degelijke gerandomiseerde studie geen effect van chronische zuurstoftherapie op overleving of hospitalisatie of op andere uitkomsten zoals levenskwaliteit, COPD-exacerbaties, angst, wandelafstand in 6 minuten; patiënten waren 1 tot 6 jaar gevolgd.<sup>17</sup> Bij dergelijke patiënten dient volgens GOLD chronische zuurstoftherapie dan ook niet routinematig worden voorgeschreven.

## COPD bij ouderen: aandacht voor correct gebruik van de inhalator

De complexiteit van inhalatietherapie wordt bij oudere patiënten nog bemoeilijkt door fysieke veranderingen en eventuele cognitieve stoornissen. Aandacht voor een aangepaste keuze van inhalatiesysteem, en periodiek te herhalen instructies over het goed gebruik van de inhalator(en) zijn essentieel.

Gebruik van inhalatiemedicatie is een complexe handeling waarbij veel fouten worden gemaakt. De fysieke veranderingen (verminderde kracht in de handen, verminderde ademspierkracht, verminderde coördinatie, visuele beperking ...) en cognitieve stoornissen die bij ouderen vaak voorkomen kunnen het risico van fouten verder verhogen. In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde worden 10 tips gegeven voor een succesvolle inhalatiebehandeling bij 65-plussers met COPD.<sup>17</sup> Meerdere tips hebben betrekking op de inhalatoren en het correcte gebruik ervan.

- *Kiezen voor een toedieningsvorm die past bij de patiënt.*
  - Voor een droogpoederinhalator is voldoende ademspierkracht vereist.
  - Voor een dosisaerosol is voldoende handspierkracht vereist. Een dosisaerosol zonder voorzetkamer wordt, gezien de complexiteit van het gebruik niet aanbevolen bij ouderen: men gebruikt bij voorkeur met voorzetkamer of een ademgestuurd systeem.
- *Streven naar één type inhalator bij een bepaalde patiënt.* Wanneer behandeling met geneesmiddelen uit verschillende klassen noodzakelijk is, kan een vaste combinatie overwogen worden. Het lijkt aannemelijk dat dit de therapietrouw en het correcte gebruik van de inhalator bevordert.
- *Geven en herhalen van inhalatie-instructies.* Visuele ondersteuning en een praktische demonstratie verdienen de voorkeur, en dit is best periodiek te herhalen. De website <http://www.bvpv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmmpjes/> (Belgische Vereniging voor Pneumologie, met Nederlandstalige en Franstalige instructiefilmmpjes) is hierbij nuttig, zowel voor patiënten als zorgverleners.
- *Meebrengen van de inhalatiemedicatie bij elke consultatie.* Zo kan achterhaald worden of de patiënt de juiste techniek gebruikt, de voorzetkamers goed reinigt en alle voorgeschreven medicatie gebruikt. Ook de apotheker kan hier een belangrijke rol spelen.

## Lijst van gebruikte afkortingen / glossarium

- ACO: Astma-COPD overlap.
- COPD: *Chronic obstructive lung disease* (chronisch obstructief longlijden)
- ESW: Eénsecondewaarde = FEV<sub>1</sub> (*Forced Expiratory Volume in 1 second*) = het geforceerde expiratoire volume in één seconde = de hoeveelheid lucht die na maximale inademing in één seconde met kracht kan worden uitgeademd.
- FVC: *Forced Vital Capacity* = geforceerde expiratoire vitale capaciteit = de totale hoeveelheid lucht die na maximale inademing met kracht kan worden uitgeademd.
- GOLD : *Global initiative for chronic obstructive lung disease*
- ICS : Inhalatiecorticosteroiden
- LABA : *Long acting  $\beta_2$ -agonist* (langwerkende  $\beta_2$ -agonist). In België gaat het om formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol en vilanterol.
- LAMA : *Long acting muscarinic antagonist* (langwerkend anticholinergicum). In België gaat het om aclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umeclidinium.
- SABA : *Short acting  $\beta_2$ -agonist* (kortwerkende  $\beta_2$ -agonist). In België gaat het om fenoterol en salbutamol.
- SAMA : *Short acting muscarinic antagonist* (kortwerkend anticholinergicum). In België gaat het om ipratropium.

## Specifieke bronnen

- 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2017. Via <http://goldcopd.org/gold-reports/>
- 2 Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (RIZIV). Consensusvergadering “Het rationeel gebruik van geneesmiddelen in de onderhoudsbehandeling van COPD en astma bij de volwassene” (11/05/17) <http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>
  - Literatuurstudie, via [www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_literatuur\\_20170511.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_literatuur_20170511.pdf)
  - Juryrapport (lange tekst), via [www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20170511.pdf](http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20170511.pdf)
- 3 Chong J, Karner C en Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157. (doi:10.1002/14651858.CD009157.pub2.)
- 4 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi:10.1002/14651858.CD008989.pub3.
- 5 An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:8-12 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0451)
- 6 Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. *Geneesmiddelenbulletin* 2016;50:15-21, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/>
- 7 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.
- 8 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New Engl J Med* 2016;374:2222-34 (doi:10.1056/NEJMoa1516385), met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. *New Engl J Med* 2016;374:2284-6 (doi:10.1056/NEJMe1604444)
- 9 Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Updated april 2017. Via <http://goldcopd.org/gold-reports/> en <http://ginasthma.org/>
- 10 Redefining the overlap of asthma and COPD. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55:81-84 (doi:10.1136/dtb.2017.7.0505)
- 11 Rojas-Reyes MX, García Morales OM, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 6. Art. No.: CD008532. (doi: 10.1002/14651858.CD008532.pub3.)
- 12 Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963–73 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31354-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31354-X)), met commentaar: Calverley PMA. COPD therapy: if two is good, is three better? *Lancet* 2016;388:937-8 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31464-7))
- 13 Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist

therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1919-29 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30188-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30188-5)), met commentaar: Fabbri LM, Roversi S en Beghé B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389:1864-5 (doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30567-6))

**14** Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30206-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30206-X)), met commentaar: Agusti A. Filling the gaps in COPD: the TRIBUTE study. *Lancet online* op 2/2/18 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30252-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30252-6))

**15** Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD009764. (doi:10.1002/14651858.CD009764.pub2.)

**16** Ni W, Shao X, Cai X, Wei C et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121257 (doi:10.1371/journal.pone.0121257. eCollection 2015.)

**17** The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMoa1604344), met editoriaal: Ekström M. Clinical usefulness of long-term oxygen therapy in adults. *New Engl J Med* 2016;375:1617-28 (doi:10.1056/NEJMe1611742)

**18** Kreemer FJ, Bischoff EW, Heijdra YF et al. Stand van zaken. COPD bij ouderen succesvol behandelen: 10 tips. *Ned Tijdschr v Geneesk* 2016;160:D500

## De Transparantiefiches: een update

### ADHD

- De evidentie over het gebruik van **centrale stimulantia** bij volwassenen met ADHD blijft te beperkt. De suggesties van een gunstig effect van **bupropion** op de ADHD-symptomen bij volwassenen dienen te worden bevestigd.
- In een observationeel onderzoek vond men een verhoogde incidentie van suïcidepogingen bij patiënten op **methylfenidaat**, maar een causaal verband wordt betwijfeld.

– Over methylfenidaat bij volwassenen met ADHD werd een in 2014 verschenen *Cochrane Review* in 2016 verwijderd uit de *Cochrane library*<sup>1</sup>, n.a.v. kritische commentaren over de misleidende conclusies. De Review sprak van een groot vertrouwen ('high confidence') in de beschikbare evidentie, ondanks de talrijke methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde studies (o.a. de zeer korte studieduur, kleine patiëntenaantallen, selectief rapporteren van studieresultaten, doorbreken van de blindering). Er is nood aan gerandomiseerde studies van goede kwaliteit met een voldoende lange opvolgingsduur vooraleer er uitspraak kan gedaan worden over het nut van centrale stimulantia (en andere medicatie) bij volwassenen met ADHD.

– Bupropion, een noradrenaline- en dopamineheropnameremmer verwant met de amfetamines, zou volgens sommige auteurs nuttig kunnen zijn bij volwassenen met ADHD met contra-indicaties voor gebruik van centrale stimulantia (zoals volwassenen met middelenmisbruik, angst of depressie)<sup>2</sup>. In de beschikbare studies met bupropion werd deze groep patiënten echter meestal geëxcludeerd, zodat enkel uitspraak mogelijk is over het effect bij patiënten zonder comorbiditeit. Volgens de resultaten van een *Cochrane Review* (2017, 6 RCT's, n= 438) is er evidentie voor een gunstig effect van bupropion op de ADHD-symptomen, maar deze is van lage kwaliteit. De studies zijn alle van korte duur (maximaal 10 weken) zodat geen uitspraak mogelijk is over het effect bij langdurig gebruik.

– Een grote observationele studie in Hong Kong (n=25.629) (leeftijd tussen 6 en 25 jaar) waarbij de patiënten dienden als hun eigen controle, bestudeerde of suïcidepogingen vaker voorkwamen in periodes van behandeling met methylfenidaat dan in periodes zonder methylfenidaat<sup>3,4</sup>. Het risico was bijna 4 keer hoger in de eerste drie maanden behandeling met methylfenidaat dan in de periodes waarin geen methylfenidaat voorgeschreven werd. Volgens de auteurs van de studie zijn er geen aanwijzingen voor een causaal verband. Een mogelijke verklaring zou zijn dat de patiënt in behandelingsvrije periodes gemakkelijker de arts zal raadplegen op het ogenblik dat hij problemen ondervindt, en dat de arts in antwoord daarop sneller een behandeling met methylfenidaat zal (her)opstarten. In afwachting van meer evidentie, is bij het opstarten van methylfenidaat extra alertheid nodig en moet de patiënt van nabij opgevolgd worden.

### Angststoornissen

- **Sociale fobie.** Bij kinderen met sociale fobie blijkt cognitieve gedragstherapie minstens even werkzaam als selectieve serotonineheropname-inhibitoren (SSRI's), althans op korte termijn. Resultaten op lange termijn zijn niet voorhanden. Uit een bijgewerkte *Cochrane Review* (2017) over farmacotherapie bij volwassenen met sociale fobie blijkt dat de evidentie over de werkzaamheid van lage kwaliteit is.
- **Paniekstoornis.** Een *Cochrane Review* (2016) vond geen verschil in werkzaamheid tussen benzodiazepines en antidepressiva bij volwassenen (binnen dezelfde klasse of tussen beide klassen onderling). Een andere *Cochrane Review* (2016) vond bij deze patiëntenpopulatie geen verschil in werkzaamheid tussen psychotherapie (vooral cognitieve gedragstherapie) en alle types medicatie, althans op korte termijn. Resultaten op lange termijn zijn niet voorhanden.

– Een meta-analyse includeerde twee gerandomiseerde studies die twaalf weken cognitieve gedragstherapie vergeleken met twaalf weken fluoxetine of sertraline (beide 40 mg/d) bij kinderen met sociale fobie<sup>5-7</sup>. Cognitieve gedragstherapie bleek minstens even werkzaam als SSRI en gaf frequenter aanleiding tot remissie. Studies met een langere opvolgingsduur zijn nodig.

– De resultaten van een nieuwe *Cochrane Review* (2017) over het effect van farmacotherapie bij volwassenen met sociale fobie bevestigen de bevindingen van een vorige *Cochrane Review* (2004) over de werkzaamheid van antidepressiva voor deze indicatie, maar voegt eraan toe dat de onderliggende evidentie van lage tot zeer lage kwaliteit is. SSRI's zijn doeltreffend gebleken voor het primair eindpunt 'therapierespons', maar worden ook vaker gestopt dan placebo omwille van ongewenste effecten. Met venlafaxine kan een verbetering in de angstsymptomen aangetoond worden, maar geen frequenter therapie-antwoord volgens een globale beoordelingschaal (*Clinical Global Impression – Improvement Scale*). Bovendien wordt de behandeling met venlafaxine vaker stopgezet omwille van ongewenste effecten dan met placebo<sup>8</sup>.

– In een andere *Cochrane Review* (2016) was er geen verschil tussen benzodiazepines en antidepressiva op het vlak van werkzaamheid bij paniekstoornis volgens evidentie van lage kwaliteit (2 studies bij 215 patiënten, RR= 0,99, 95% BI 0,67 tot 1,47). Ook voor de afzonderlijke vergelijkingen 'benzodiazepines versus SSRI' en 'benzodiazepines versus tricyclische antidepressiva (TCA)' kon geen verschil in werkzaamheid aangetoond worden. In de groep onder antidepressiva lijkt er meer algemene uitval te zijn (7 RCT's, n=1.449, RR=1,64, 95% BI 1,03 tot 2,63), maar de evidentie hiervoor is van zeer lage kwaliteit. Er kan geen verschil aangetoond worden tussen benzodiazepines onderling (2 RCT's, n=209, studieduur 6 tot 8 weken) of tussen SSRI's en TCA's (9 RCT's, n=1.290, mediane studieduur 10 weken), noch op het vlak van werkzaamheid, noch op het vlak van uitval. Ook tussen SSRI's onderling (5 RCT's, n=1.026, mediane studieduur 12 weken) kan de *Cochrane Review* (2016) geen verschil in werkzaamheid aantonen. Er wordt minder uitval gevonden met sertraline dan met paroxetine (2 studies, n=546, RR=0,74, 95% BI 0,55 tot 0,99) maar er kan geen verschil in uitval gevonden worden in de andere vergelijkende studies tussen SSRI's onderling<sup>9</sup>.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2016) bij volwassenen met paniekstoornis (16 RCT's, n=966) vindt geen verschil tussen psychotherapie (vooral cognitief-gedragstherapeutische technieken) en alle bestudeerde medicatie (SSRI, TCA en benzodiazepines) op het vlak van werkzaamheid of uitval op korte termijn (mediane studieduur 12 weken). Geen enkele studie rapporteerde resultaten op lange termijn (6 maanden of meer)<sup>10</sup>.

## Neuropathische pijn

- De plaats van **cannabisderivaten** bij neuropathische pijn blijft onduidelijk.
- De plaats van **oxcarbazepine** bij diabetische neuropathie wordt niet aangetoond.
- De plaats van **tramadol** bij neuropathische pijn is onvoldoende aangetoond.

– De resultaten van een *Cochrane Review* (2018) over cannabisderivaten (gerookte cannabisplant, maar ook tetrahydrocannabinol en cannabidiol, synthetische cannabinoïden en nog een paar andere), vergeleken met placebo bij neuropathische pijnsyndromen, geven een gemengd beeld. Aan de ene kant ziet men een verbetering van de uitkomstmaten voor pijn wanneer alle mogelijke oorzaken van neuropathische pijn worden gepoold (*Number Needed to Treat* (NNT) van 11 voor minstens 30% pijnvermindering en NNT van 20 voor minstens 50% pijnvermindering). Aan de andere kant ziet men ook een stijging van het aantal ongewenste effecten (neurologische stoornissen (*Number Needed to Harm* (NNH) 3) en psychiatrische stoornissen (NNH 10)). Wat betreft diabetische neuropathie in het bijzonder zijn er afzonderlijke analyses beschikbaar voor de werkzaamheid. Voor geen enkele pijnuitkomst is er een significant verschil tussen cannabisderivaten en placebo<sup>11</sup>. [Nota: in België is enkel de specialiteit Sativex®, op basis van twee cannabisextracten, op de markt, met als enige indicatie spasticiteit bij MS-patiënten [zie Folia april 2016 en document van het FAGG "FAQ Cannabis" (laatste update op 27/04/2018)].]

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2017) includeerde 3 studies die oxcarbazepine vergeleken met placebo bij patiënten met diabetische neuropathie, maar slechts 1 studie met methodologische tekortkomingen rapporteerde geschikte uitkomstmaten. Met oxcarbazepine werd bij een groter aantal patiënten minstens 50% pijnvermindering (NNT van 6 (95% BI 3 tot 41)) of minstens 30% pijnvermindering (NNT van 6 (95% BI 3 tot 114)) bereikt dan met placebo. De respons in de placebogroep was erg hoog (tot bijna 30% voor

het eindpunt 'minstens 30% pijnvermindering' vs. 45 % met oxcarbazepine). Ongewenste effecten waren veelal mild tot matig, en kwamen vaker voor in de oxcarbazepine groep (NNH 17 (95% BI 11 tot 42))<sup>12</sup>. [Nota: de indicatie "diabetische neuropathie" wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.]

– Er is toegenomen aandacht voor de plaats van opioïden bij chronische (niet-kanker)pijn. Een recente update van een *Cochrane Review* (2017) over tramadol bij neuropathische pijn bij volwassenen toont een statistisch significant voordeel van tramadol voor 50% pijnreductie na 4 à 6 weken (vergeleken met placebo) maar bestudeert dit enkel bij neuropathische kankerpijn en polyneuropathie, niet bij diabetische neuropathie<sup>13</sup>. De kwaliteit van de evidentie was laag tot zeer laag (o.a. korte studieduur, lage patiëntenaantallen, risico van bias). De studieduur is onvoldoende om een correct beeld te geven van de ongewenste effecten en de problemen die langetermijngebruik van tramadol kan veroorzaken. Zeker bij chronische niet-kankerpijnen dient men voorzichtig te zijn met gebruik van opioïden [zie Folia september 2016 en februari 2018].

## Slapeloosheid

- **Cognitieve gedragstherapie op maat** via internet scoort beter dan algemene voorlichting via internet bij volwassenen met chronische slapeloosheid.
- Geen enkel geneesmiddel heeft zijn nut bewezen als hulpmedicatie bij **afbouw van benzodiazepines**.

– Cognitieve gedragstherapie op maat via internet geeft, volgens de resultaten van een gerandomiseerde studie (n=303), bij volwassenen met chronische slapeloosheid betere en meer duurzame resultaten dan algemene voorlichting over de slaap via internet<sup>14,15</sup>. Eén jaar na de interventie was 57% van de interventiegroep in remissie volgens de *Insomnia Severity Index* (vs. 27% van de groep die online algemene educatie kreeg) en 70% vertoonde respons (vs. 43% in de groep die online algemene educatie kreeg). Zoals bij alle studies over interventies via internet is er wel de mogelijkheid van selectiebias, omdat vooral hoogopgeleide patiënten die vertrouwd zijn met internet, bereid zullen zijn om dergelijke interventies uit te proberen<sup>16</sup>.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2018) bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: voor geen enkel geneesmiddel is overtuigend aangetoond dat het de slaagkans van de afbouw van chronisch benzodiazepinegebruik verhoogt of de ontwenningverschijnselen vermindert<sup>17</sup>. De beschikbare studies onderzochten een uitgebreid gamma aan geneesmiddelen (o.a. TCA's, SSRI's, anti-epileptica en propranolol) en vertoonden methodologische tekortkomingen. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van eender welk geneesmiddel gebruikt als hulpmedicatie bij afbouw van benzodiazepines.

## Voorkamerfibrillatie

- Bij het gebruik van **apixaban** ter preventie van trombo-embolische complicaties bij voorkamerfibrillatie wordt in de SKP geadviseerd de gebruikelijke dosis van 2 x 5 mg/d te halveren naar 2 x 2,5 mg/d wanneer aan 2 van de volgende 3 criteria wordt voldaan:  $\geq 80$  jaar,  $\leq 60$  kg of een creatininemie  $\geq 1,5$  mg/dl. Patiënten met slechts 1 van de 3 criteria voor dosisreductie worden geadviseerd om de normale dosis te gebruiken. De vraag of een lagere dosis van 2 x 2,5 mg/d apixaban bij patiënten met 1 criterium voor dosisreductie een betere risico-batenverhouding zou hebben dan de standaarddosis blijft echter nog onbeantwoord.
- Een recente update van een *Cochrane Review* (2018) die **Factor Xa-inhibitoren** (waaronder apixaban, edoxaban en rivaroxaban) vergeleek met **warfarine** bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie toont gunstiger resultaten voor de Factor Xa-inhibitoren, maar deze resultaten moeten zeer voorzichtig worden geïnterpreteerd en het verschil in absolute cijfers is zeer klein.
- Vergelijking van **DOAC's (als groep)** met **warfarine** bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en met matige nierinsufficiëntie toont geen verschil in optreden van majeure bloedingen, maar deze resultaten mogen niet worden uitgebreid naar patiënten met een slechtere nierfunctie en kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele DOAC.

– Bij het gebruik van apixaban ter preventie van trombo-embolische complicaties bij voorkamerfibrillatie wordt in de SKP geadviseerd de gebruikelijke dosis van 2 x 5 mg/d te halveren naar 2 x 2,5 mg/d wanneer aan 2 van de volgende 3 criteria wordt voldaan:  $\geq 80$  jaar,  $\leq 60$  kg of een creatininemie  $\geq 1,5$  mg/dl. Patiënten met slechts 1 van de 3 criteria voor dosisreductie worden geadviseerd om de normale dosis te gebruiken. Dit doseringsadvies werd ook toegepast in de ARISTOTLE studie, waarin apixaban werd vergeleken met warfarine bij voorkamerfibrillatie. Er is echter nog geen sluitend bewijs voor deze strategie. Een nieuwe subgroepanalyse van deze studie onderzoekt het effect van apixaban 5 mg 2x/d bij patiënten bij wie slechts 1 dosisreductiecriteria aanwezig is<sup>18-20</sup>. In vergelijking met patiënten zonder dosisreductiecriteria hadden patiënten met 1 criterium (n=3.966) een enigszins hoger risico op CVA/systemische embolen en op majeure bloeding. Wanneer apixaban 5 mg 2x/d wordt vergeleken met warfarine bij patiënten met 1 dosisreductiecriteria, blijkt het risico op CVA/systemisch embolus vergelijkbaar in beide groepen. Het risico op majeure bloeding was bij deze patiënten lager met apixaban dan met warfarine. Er lijkt geen manifest verschil te bestaan tussen patiënten zonder of met 1 criterium voor dosisreductie wat betreft de werkzaamheid en veiligheid van apixaban in vergelijking met warfarine. Het is echter niet zeker dat deze resultaten kunnen geëxtrapoleerd worden naar een populatie met een ernstiger risicoprofiel dan deze opgenomen in de ARISTOTLE-studie, of naar patiënten met extreme afwijkingen voor één van de dosisreductiecriteria. De vraag of een lagere dosis van 2 x 2,5 mg/d apixaban bij patiënten met 1 criterium voor dosisreductie een betere risico-batenverhouding zou hebben dan de standaarddosis, kan enkel worden onderzocht in een studie die beide dosissen onderling vergelijkt.

– Een *Cochrane Review* (2018, 13 RCT's met in totaal 67.688 patiënten) die de factor Xa-inhibitoren (waaronder apixaban, edoxaban, rivaroxaban) vergelijkt met warfarine bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd recent geüpdatet<sup>21</sup>. De conclusies werden niet gewijzigd. Vergeleken met warfarine verminderden factor Xa-inhibitoren het risico op CVA of systemisch embolus. Het risico op majeure bloedingen was mogelijk lager met de factor Xa-inhibitoren. Er was echter grote heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies. Intracraniale bloedingen traden minder op met factor Xa-inhibitoren vergeleken met warfarine. Ook de mortaliteit bleek lager met de factor Xa-inhibitoren. Deze gunstige resultaten moeten enigszins terughoudend geïnterpreteerd worden, onder andere omdat de gegevens van een deel van de patiënten ontbreken. Verder bleken de absolute risicoverschillen tussen factor Xa-inhibitoren en warfarine erg klein, wat de klinische relevantie van deze resultaten in vraag stelt. In deze meta-analyse werden de verschillende factor Xa-inhibitoren (met verschillende doses, toedieningsvormen, patiëntpopulaties, studieduur) samen geanalyseerd en werden heterogene resultaten gevonden. De resultaten van deze meta-analyse kunnen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele factor Xa-inhibitor.

– Een nieuwe *Cochrane Review* (2017, 5 RCT's met in totaal 12.545 patiënten) vergelijkt DOAC's met



warfarine ter preventie van trombo-embolische complicaties bij patiënten met voorkamerfibrillatie en matige tot ernstige nierinsufficiëntie<sup>22,23</sup>. Vijf studies met in totaal 12.545 patiënten werden geïncorporeerd. Het betrof studies met apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban. 97% had een matige nierinsufficiëntie, met een creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min. Er was geen statistisch significant verschil tussen DOAC's en warfarine wat betreft het risico op CVA en systemisch embolus. Wat betreft majeure bloeding werd evenmin een statistisch significant verschil vastgesteld. Er was echter sprake van heterogeniteit tussen de verschillende studies. Zoals in de algemene populatie bleek het risico op intracraniale bloeding lager met DOAC's dan met warfarine. De resultaten van deze meta-analyse moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Extrapolatie naar patiënten met een slechtere nierfunctie dan 30 ml/min is niet aangewezen. De resultaten van deze meta-analyse kunnen ook niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar elke individuele DOAC.

## Obesitas, zona

Over deze onderwerpen verschenen geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

## Specifieke bronnen

- 1 Boesen K, Saiz LC, Erviti J, et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evidence Based Medicine* 2017;22:143-7. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf>.
- 2 Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, et al. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD009504.pub2/asset/CD009504.pdf?v=1&t=j8ub4mpq&s=bde57769a48bc3fb02802a594e74d2ccdb0c869>.
- 3 Orciari A. Methylphenidate - suicide link doesn't appear causal. *Physician's First Watch* 2017, July 27.
- 4 Man KC, Coghill D, Chan EW, et al. Association of risk of suicide attempts with methylphenidate treatment. *JAMA Psychiatry* 2017, July 26. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2183>.
- 5 Wang Z, Whiteside SH, Sim L, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* 2017, August 31. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3036>.
- 6 Joffe A. Cognitive-behavioral therapy vs. medication for childhood anxiety. *NEJM J Watch* 2017, September 12.
- 7 Wang PDZ, Whiteside PDLPS, Sim PDLPL, et al. Anxiety in children. *Comparative Effectiveness Review No. 192*. Agency for Healthcare Research and Quality 2017.
- 8 Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001206.pub3/asset/CD001206.pdf?v=1&t=ja3y18ax&s=5c1a6d48761013d4a36c1f2bcab9c6fae7e30ed2>.
- 9 Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011567, Sep 12. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618521>.
- 10 Imai H, Tajika A, Chen P, et al. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD011170, Oct 12. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27730622>.
- 11 Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012182.pub2/abstract;jsessionid=C6EFB252565E46FDEB472F6E9A77DF62.f04t01>.
- 12 Zhou M, Chen N, He L, et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD007963, Dec 2. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD007963.pub3/asset/CD007963.pdf?v=1&t=jcg45zxd&s=ac3ddb13c82eb44d6a1c8c91e2dbfe299a9dd851>.
- 13 Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD003726.pub4/asset/CD003726.pdf?v=1&t=j5i0m27h&s=adce8fa763b3c8f32c2a76c0780532a4abf50699>.
- 14 Ritterband LM, Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a web-based cognitive behavior therapy for insomnia intervention with 1-year follow-up: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016;74:68-75, Jan 01. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902836>.
- 15 Dubovsky S. Treat yourself for insomnia on the web. *NEJM Journal Watch* 2016, Dec 12. Comment on: Ritterband LM,

Thorndike FP, Ingersoll KS, et al. Effect of a Web-Based Cognitive Behavior Therapy for Insomnia Intervention With 1-Year Follow-up: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016, Nov 30.

**16** Krystal AD, Prather AA. Should internet cognitive behavioral therapy for insomnia be the primary treatment option for insomnia?: Toward getting more SHUTi. *JAMA Psychiatry* 2016, Nov 30. url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27902827>.

**17** Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, et al. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. url: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011481.pub2>.

**18** Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2016;1:673-81. url: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1829>.

**19** Chevalier P. Intérêt de l'apixaban en cas de FA à la dose de 5 mg 2 fois par jour en cas d'âge  $\geq$  80 ans, de poids  $\leq$  60 kg ou de créatininémie  $\geq$  1,5 mg/dL. *Minerva Online* 2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.

**20** Chevalier P. Nut van apixaban aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht of een hoog creatininegehalte. *Minerva Online* 2017, 15/06/2017. Comment on: Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.

**21** Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:Cd008980, Mar 6. url: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29509959>.

**22** Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. url: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD011373.pub2/asset/CD011373.pdf?v=1&t=ja3xw1c9&s=87074cd32b05d534cc1a0ca90d56473673a8c65d>.

**23** Patel T, Patel V. Review: Doacs reduce intracranial hemorrhage more than warfarin in af with ckd. *Annals of Internal Medicine* 2018;168:JC18. url: <http://dx.doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-4-018>.

Goed om te weten

## Verandering in doseerpipet paracetamol siroop 160mg/5ml (Perdolan®) □

In samenspraak met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) werd door de firma van paracetamol siroop 160mg/5ml (Perdolan® siroop kinderen 32mg/ml) bij gezondheidszorgbeoefenaars een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) <sup>1</sup> verspreid over de nieuwe doseerpipet in de verpakking. Deze verandering kwam er op basis van de aanbevelingen van het FAGG over het correcte gebruik van paracetamol. <sup>2</sup>

De nieuwe doseerpipet van Perdolan® siroop is anders gegradueerd waardoor deze voortaan een hogere dosis paracetamol per kg afmeet, met name **15 mg/kg** (voorheen: 10 mg/kg). Dit betekent (voor patiënten zonder risicofactoren voor leveraantasting of nierinsufficiëntie) dat men met deze nieuwe pipet **maximaal 4 keer per dag** een dosis mag toedienen (voorheen 6 keer per dag), met een interval van 6 u tussen 2 toedieningen [Folia februari 2018]. Indien nodig kan, volgens de firma, reeds na ten minste 4 u een volgende dosis worden toegediend, zonder het maximum van 4 toedieningen per dag te overschrijden. **De maximale dagdosis blijft 60 mg/kg/dag**. De siroop is niet veranderd van samenstelling of concentratie. Gedurende 1 jaar zal de vermelding "Nieuwe dosering" zichtbaar zijn op de verpakking.

Er zijn momenteel 3 siropen op basis van paracetamol op de markt (zie tabel); tot uitputting van de voorraad oude verpakkingen Perdolan® zullen er 4 siropen op de markt zijn. Perdolan® ("Nieuwe dosering") en Dafalgan® siroop leveren met hun specifiek doseersysteem beiden 15 mg/kg af (max. 4 x/d). De oude verpakking Perdolan® siroop levert 10 mg/kg af met haar doseersysteem (max. 6 x/d). Bij Paracetamol Teva® siroop dient de patiënt zelf het gewenste volume op te trekken in de doseerspuit, aan de hand van een indicatieve tabel lichaamsgewicht – volume siroop vermeld in de SKP en patiëntenbijsluiter; deze indicatieve tabel is berekend in functie van een dosering van 15 mg/kg, max. 4 x/d.

Het BCFI wil erop wijzen dat er in het algemeen geen therapeutische voorkeur bestaat voor 4 toedieningen per dag aan 15 mg/kg, ten opzichte van 6 toedieningen per dag aan 10 mg/kg [zie doseringskader in Repertorium 8.2.1. Paracetamol]; deze afweging kan om praktische redenen worden gemaakt, bijvoorbeeld om de toedieningsfrequentie te beperken.

Om vergissingen te voorkomen is het belangrijk dat de apotheker bij een aflevering van paracetamol siroop duidelijke doseringsinstructies aanbrengt op de verpakking, in overeenstemming met het bijgeleverde doseersysteem, en de patiënt wijst op de verschillen in Perdolan® doseerpipetten.

Merknaam	Concentratie	Doseersysteem	Dosering
Perdolan® kinderen "Nieuwe dosering"	160 mg / 5 ml	Doseerpipet van 6ml met gradaties per kg van 0 tot 13kg	Volgens gewicht aan 15 mg/kg, met een interval van 6u (indien nodig minimum 4 u), max 4x/d
Dafalgan® pediatrie	150 mg / 5 ml	Maatlepel van 8 ml met gradaties per kg van 4 tot 16 kg	idem
Paracetamol Teva®	200mg / 5ml	Doseerspuit van 5 ml met gradaties per 0.25 ml zonder gewichtsaanduiding	Volumetrisch: zie tabel in bijsluiter/SKP berekend op 15 mg/kg, met een interval van 6 u, max. 4x/d
Perdolan® kinderen "oud" (tot uitputting van de voorraad)	160 mg / 5 ml	Doseerpipet van 5 ml met gradaties per kg van 0 tot 16 kg	Volgens gewicht aan 10 mg/kg, met een interval van 4 u, max. 6x/d

### Specifieke bronnen

**1** DHPC 13 april 2018 "Rechtstreekse communicatie aan gezondheidszorgbeoefenaars Nieuwe dosering voor PERDOLAN kinderen siroop 32 mg/ml in overeenstemming met de FAGG richtlijn voor paracetamol"

[https://www.fagg.be/sites/default/files/content/dhpc\\_perdolan\\_sirup\\_nl\\_-\\_website.pdf](https://www.fagg.be/sites/default/files/content/dhpc_perdolan_sirup_nl_-_website.pdf)

**2** FAGG richtlijnen voor het correct gebruik van paracetamol

[https://www.fagg.be/sites/default/files/downloads/paracetamol\\_richtlijnen.docx](https://www.fagg.be/sites/default/files/downloads/paracetamol_richtlijnen.docx)

zie ook [https://www.fagg.be/nl/news/news\\_paracetamol\\_lignesdirectrices\\_2014\\_07](https://www.fagg.be/nl/news/news_paracetamol_lignesdirectrices_2014_07)

## Recente informatie mei 2018

### Nieuwigheden in de oncologie

- lenvatinib

### Schrappingen

- canrenoaat
- nisoldipine
- naloxegol
- didanosine
- bisoxatine
- simeprevir
- permethrine

### Andere wijzigingen

- terugbetaling van de chinolonen
- cilazapril

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

### Nieuwigheden in de oncologie

#### lenvatinib

Lenvatinib (**Lenvima**® ▼; hoofdstuk 13.7.) is een tyrosinekinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van progressief, lokaal gevorderd of gemetastaseerd, gedifferentieerd schildkliercarcinoom, refractair voor radioactief jodium, bij volwassen patiënten. In een placebo-gecontroleerde studie bedroeg de tijd tot een radiologische verergering (*progression-free survival*) 18 maanden voor de patiënten onder lenvatinib versus 3,6 maanden voor de patiënten onder placebo. Er was geen daling van de mortaliteit in de lenvatinib-groep. Ongewenste effecten traden vaak op (>30%). Het betreft gastro-intestinale stoornissen, eetlustvermindering en gewichtsverlies, moeheid, proteïnurie, arteriële hypertensie, hoofdpijn, stomatitis, dysfonie, hand-voetsyndroom. Zeldzame maar ernstige ongewenste effecten werden gerapporteerd: hartfalen, nier- of leverinsufficiëntie, trombose, bloedingen en encefalopathie. Lenvatinib kan leiden tot verlenging van het QT-interval. Het dient in een dosis van 24 mg per dag te worden ingenomen. In geval van ongewenste effecten mag de dosering verlaagd worden of mag de behandeling tijdelijk onderbroken worden. RMA-materiaal ▼ is beschikbaar voor de gezondheidswerkers. De kostprijs voor één maand behandeling bedraagt 4.950€<sup>1,2,3</sup>

### Schrappingen

#### canreonaat

Canreonaat (**Soldactone**®, hoofdstuk 1.4.2.), een kaliumsparend diureticum met als indicatie primair hyperaldosteronisme, is uit de markt genomen. Er zijn nog slechts 2 kaliumsparende diuretica in monotherapie op de markt : eplerenon en spironolacton. Spironolacton heeft ook primair hyperaldosteronisme als indicatie.

#### nisoldipine

Nisoldipine (**Syscor**®, hoofdstuk 1.6.1.), een calciumantagonist gebruikt bij arteriële hypertensie en angor, is uit de markt genomen.

#### naloxegol

Naloxegol (**Moventig**®, hoofdstuk 8.4.), een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, is uit de markt genomen. Naloxegol was pas sinds mei 2017 op de markt. Het werd gebruikt bij de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie, zonder bewijs van betere werkzaamheid ten opzichte van de klassieke

laxativa.

### didanosine

Didanosine (**Videx**<sup>®</sup>, hoofdstuk 11.4.3.1.1.), een antiretroviraal middel gebruikt tegen HIV, is uit de markt genomen.

### bisoxatine

Bisoxatine (**Wylaxine**<sup>®</sup>, hoofdstuk 3.5.4.2.), een contactlaxativum, is uit de markt genomen. Contactlaxativa kunnen bij chronisch gebruik elektrolytenstoornissen en nierfunctiestoornis veroorzaken. Hun gebruik wordt afgeraden, vooral bij ouderen en bij nierinsufficiëntie.

### simeprevir

Simeprevir (**Olysio**<sup>®</sup>, hoofdstuk 11.4.5.), een geneesmiddel gebruikt bij chronische hepatitis C, is uit de markt genomen.

### permethrine

Permethrine (**Nix**<sup>®</sup>, hoofdstuk 15.1.5.), een geneesmiddel gebruikt bij hoofdluizen, is uit de markt genomen. Bij hoofdluizen zijn malathion 0,5% lotion, dimeticon en mechanische verwijdering met de « nat-kam methode » doeltreffend. Permethrine bestaat nog in associatie met malathion, maar deze associatie wordt afgeraden vanwege het risico van resistentie en toxiciteit. Het gebruik van geneesmiddelen ter preventie van hoofdluizen heeft geen zin en is af te raden.

## Andere wijzigingen

### terugbetaling van de chinolonen

Sinds 1 mei 2018 zijn de **vergoedingsvoorwaarden** voor de specialiteiten voor oraal gebruik op basis van een **chinolon** gewijzigd: zie de RIZIV-website. De vergoeding gebeurt enkel nog onder bepaalde voorwaarden en is onderworpen aan het advies van de adviserend arts. Deze wijziging kadert in de maatregelen ter bevordering van een rationeel gebruik van antibiotica in België, met als doel de overconsumptie tegen te gaan en zo de resistentie-ontwikkeling te beperken. Instanties zoals BAPCOC en het BCFI ijveren reeds lang voor een rationeel gebruik van antibiotica en een beperkt gebruik van chinolonen, zie onder andere Repertorium hoofdstuk 11.1.5. en Folia oktober 2017.

### cilazapril

Cilazapril (**Inhibace**<sup>®</sup>, hoofdstuk 1.7.1) is een ACE-inhibitor gebruikt bij arteriële hypertensie en hartfalen. De **filmomh. tabl. aan 0,5 mg cilazapril zijn uit de markt genomen**, enkel de filmomh. tabl. aan 5 mg blijven beschikbaar. De aanbevolen dosering voor arteriële hypertensie bedraagt 1,25 mg, eventueel te verhogen tot 5 mg per dag. Bij hartfalen bedraagt de initiële dosis 0,5 mg, te verhogen tot 2,5 mg per dag. De 5 mg-tabletten die beschikbaar blijven, zijn dus niet geschikt voor het opstarten van een behandeling bij hartfalen of voor een lage onderhoudsdosis.

## Bronnen

- 1 EMA European public assessment report Lenvima<sup>®</sup> ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003727/human\\_med\\_001864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124RMA](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003727/human_med_001864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124RMA))
- 2 La Revue Prescrire 2016 ; 36 : 398-893 à 895 : lenvatinib et cancers différenciés de la thyroïde
- 3 Australian Prescriber (<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/lenvatinib-for-thyroid-and-renal-cell-cancer>)

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## Valproïnezuur en het teratogene risico: bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden

In verband met het teratogene risico van valproïnezuur zijn op Europees niveau een aantal bijkomende maatregelen genomen om blootstelling in utero te vermijden.<sup>1,2</sup> Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma. Op de verpakkingen van de specialiteiten op basis van valproïnezuur wordt nu een waarschuwing over het teratogene risico vermeld.

Zoals besproken in de Folia van maart 2015 tonen de beschikbare gegevens consequent aan dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, het risico van (majeure) congenitale afwijkingen verhoogt; daarenboven suggereren beperkte gegevens dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, bij kinderen die in utero waren blootgesteld, het cognitief functioneren negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen kan verhogen.



In verband met het risico van majeure congenitale afwijkingen versterkt een recente update van de analyse van het EURAP-zwangerschapsregister<sup>3</sup> de conclusie dat dit risico belangrijker is voor valproïnezuur dan voor andere anti-epileptica (carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, topiramaat), en dat het risico van congenitale afwijkingen dosisafhankelijk is.

- De frequentie van majeure congenitale afwijkingen was het hoogst voor:
  - valproïnezuur > 650 mg p.d.: 11% (gaande tot 25% voor doses > 1.450 mg p.d.); voor doses ≤ 650 mg/dag werd een frequentie van 6% gevonden;
  - fenobarbital > 130 mg p.d.: 12%
  - carbamazepine > 700 mg p.d.: 7%
- De frequentie van afwijkingen was het laagst voor:
  - lamotrigine ≤ 325 mg p.d.: 2,5%
  - fenobarbital ≤ 80 mg/dag: 3% (op basis van zeer beperkte blootstellingen).

Zwangerschapsregisters zoals EURAP (*European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy*) zijn een belangrijke bron van informatie, maar ze hebben een aantal inherente methodologische beperkingen, zoals het gebrek aan controlegroep.

Ondanks eerdere beperkende maatregelen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te vermijden [zie Folia december 2014], is gebleken dat valproïnezuur nog steeds gebruikt wordt bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zonder dat ze tijdig en voldoende op de hoogte gesteld waren van het teratogene risico. Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA nam daarom recent nog een aantal bijkomende maatregelen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te vermijden.<sup>1,2</sup>

### De nieuwe beperkende maatregelen van het EMA i.v.m. valproïnezuur

- I.v.m. de indicatie “epilepsie”:
  - *Zwangere vrouwen*: contra-indicatie, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is, en mits strikte specialistische opvolging.
  - *Meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd*: enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen (zie verder).
- I.v.m. de indicaties “bipolaire stoornis” en “preventie van migraine” [nota: “preventie van migraine” wordt in België niet als indicatie vermeld in de SKP]:
  - *Zwangere vrouwen*: absolute contra-indicatie.
  - *Meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd*: enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen (zie verder).
- De strikte voorzorgsmaatregelen maken voortaan deel uit van een

**zwangerschapspreventieprogramma**, met onder andere: een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt; een zwangerschapstest vóór starten van de behandeling en, indien aangewezen, tijdens de behandeling; informatieverstrekking over het teratogene risico en de nood voor anticonceptie gedurende de ganse periode van behandeling; ten minste eenmaal per jaar een herevaluatie van de behandeling, met overlopen, samen met de patiënte, van een *risk acknowledgement form*. Het programma moet er beter toe leiden dat de patiëntes het teratogene risico en het belang van anticonceptie ten volle begrijpen.

- Herzien **educatief materiaal** voor artsen en patiënten zal ter beschikking worden gesteld (te consulteren via symbool ▼ op de BCFI-website). Een “**patient alert card**” bij de verpakking zal door de apotheker samen met de patiënte kunnen overlopen worden bij het afleveren van het geneesmiddel.
- Een **visuele waarschuwing** betreffende het teratogene risico wordt aanbevolen **op de verpakking** van de specialiteiten op basis van valproïnezuur. **Nota:** deze laatste maatregel werd in België reeds genomen, en een dergelijke waarschuwing (tekst + pictogram) staat nu op alle verpakkingen van de nieuwe loten van geneesmiddelen op basis van valproïnezuur.

## Specifieke bronnen

1 Valproate Article-31 referral - New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) >

Advanced document search > zoekterm: “valproate”, of klik hier (23/03/2018)

2 More recommendations to minimise exposure to valproate in pregnancy. DTB 2018:56;39-40 (doi: 10.1136/dtb.2018.4.0607)

3 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018, early online op 18 april 2018 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8))

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.