

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
December 2009
Volume 36
Nummer 12

De transparantiefiches: een update
> **blz. 100**

Geneesmiddelenbewaking:
leukotrieenreceptorantagonisten en
neuropsychiatrische effecten
> **blz. 108**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De jaarlijkse update van de Transparantiefiches maakt terecht een omvangrijk deel uit van dit nummer van de Folia. Dit laat toe om op enkele bladzijden te lezen wat er qua farmacotherapie het afgelopen jaar in verband met de Transparantiefiches is verschenen dat relevant is voor de gezondheidswerkers.

DANKWOORD AAN DE EXPERTEN

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het B.C.F.I. De drie redactiesecretarissen worden bijgestaan door de leden van het Redactie bureau en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikels worden deze regelmatig nagelezen door experts. Dank aan hen en aan alle medewerkers van de redactie. Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2009 hun commentaren zonden: J. Antonissen, F. Arickx, G. Aubert, P. Boon, S. Boonen, J. Bosmans, J. Bots, D. Boudry, R. Cauwels, P. Chevalier, M. Costers, G. De Backer, T. De Backer, J.C. Debongnie, J. Debruyne, M. Decramer, J. de Hoon, E. De Leenheer, M. De Pauw, P.H. Deprez, K. Desager, P. De Sutter, R. Fiasse, W. Flameng, M. Gabriels, M. Gersdorff, T. Gillebert, Y. Glupczynski, H. Habraken, J. Hamdani, G. Hans, F. Heller, C. Hermans, M. Hiele, G. Ieven, J. Levy, G. Liistro, C. Mathieu, A. Muller, P. Neels, F. Nobels, W. Peetermans, H. Piessevaux, M. Ponchon, E. Schröder, B. Swennen, M. Temmerman, J. Tits, G. Top, F. Toussaint, J. Van Bouchaute, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, J. Vandenhoven, J.F. Vanderijst, D. Van Duppen, F. Van Gompel, Y. Van Laethem, V. Van Pesch, M. Van Ranst, M. Van Winckel, H. Verhelst, K. Verstraete, M. Vroenhove.

Wij hopen dat ze niet ontgoocheld zijn wanneer niet al hun suggesties werden opgenomen. Wij verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De redactiesecretarissen

Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen

en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft,

worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatie@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIEBUREAU

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de

Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent),

N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen,

R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene

Pharmaceutische Bond), K. Vantiegheem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder 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)

Verantwoordelijke uitgever:

J.M. MALOTEAUX

Chaussée de Bruxelles, 633

6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA

PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen

worden zonder toestemming van het redactie bureau.

Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden

voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

(Zoekdatum tot 1 oktober 2009)

Aanpak van stabiele angor

Er werden geen belangrijke nieuwe studies gevonden bij patiënten met stabiele angor; een aantal studies (vooral met stents) bij populaties waar een deel van de patiënten stabiele angor had, zullen besproken worden in een lange update (beschikbaar vanaf januari 2010 op www.bcfi.be). De boodschap van de Transparantiefiche blijft bevestigd: vergeleken met een bare-metal stent, leidt het gebruik van drug-eluting stents niet tot een verlaging van de cardiale en totale mortaliteit [*La Revue Prescrire* 2008;28:916-20].

Aanpak van voorkamerfibrillatie

- Het anti-aritmicum **dronedaron** (Multaq®) werd Europees geregistreerd voor de preventie van heroptreden van voorkamerfibrillatie (VKF) of het vertragen van het ventriculair ritme. Het middel is chemisch verwant aan amiodaron, maar zou minder toxisch zijn voor schildklier en longen [*Arzneimittelbrief* 2009;43:49-50]. In twee eerder gepubliceerde studies (EURIDIS-ADONIS) bleek dronedaron werkzamer dan placebo voor het behoud van sinusritme bij patiënten met VKF [*N Engl J Med* 2007;357:987-99]. In een andere studie bij VKF-patiënten (ATHENA) bleek dronedaron vergeleken met placebo ook te leiden tot minder hospitalisatie voor cardiovasculair incident en een lagere cardiovasculaire mortaliteit, maar niet tot een lagere totale mortaliteit [*N Engl J Med* 2009;360:668-78].

Dronedaron werd rechtstreeks vergeleken met amiodaron (DIONYSOS-studie); deze

studie werd nog niet gepubliceerd maar werd wel besproken in een recente systematische review. Dronedaron blijkt minder werkzaam (55% versus 74% recidief VKF), maar wel veiliger dan amiodaron [*J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95; *Arzneimittelbrief* 2009;43:49-50]. Dronedaron werd niet vergeleken met andere anti-aritmica of met "rate control".

- **Valsartan** blijkt niet werkzaam te zijn in de preventie van heroptreden van VKF [*N Engl J Med* 2009;360:1606-17].

- **Dabigatran** (Pradaxa®) is een anti-trombotisch middel dat werkt via directe remming van trombine [zie ook *Folia* november 2009]. Mogelijke voordelen van dabigatran in vergelijking met warfarine zijn een gunstiger interactieprofiel en het feit dat een nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Dabigatran werd recent onderzocht als anticoagulans bij patiënten met VKF en verhoogd risico van cerebrovasculair accident [*N Engl J Med* 2009;361:1139-51]. Dabigatran (2 x 150 mg p.d.) bleek iets werkzamer dan warfarine voor het voorkomen van cerebrovasculair accident of systemisch embolus, met een vergelijkbaar risico van majeure bloedingen. Dabigatran (2 x 110 mg p.d.) was even werkzaam als warfarine, maar veiliger met betrekking tot majeure bloedingen. Dabigatran is momenteel niet geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF, maar wel voor de preventie van diepe veneuze trombose en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of

knieprothese). De veiligheid van dit middel op lange termijn (zoals het gebruik bij VKF-patiënten) is niet duidelijk.

- De **combinatie van clopidogrel + acetylsalicylzuur** werd onderzocht bij patiënten met VKF die ongeschikt bleken voor behandeling met vitamine K-antagonisten (ACTIVE A-trial) [*N Engl J Med* 2009;360:2066-78, met editoriaal 2127-9; zie ook *Folia* november 2009]. De incidentie van cerebrovasculair accident was significant lager met clopidogrel + acetylsalicylzuur dan met acetylzuur alleen (3,3% vs. 2,4% per jaar), maar dit ten koste van een hogere incidentie van majeure bloedingen (2,0% vs. 1,3% per jaar). In de studie werd één fataal cerebrovasculair accident voorkomen door 500 patiënten gedurende 1 jaar te behandelen met de combinatie. Dit moet afgewogen worden t.o.v. 1 majeure bloeding per 143 patiënten of 1 intracranieële bloeding per 500 patiënten behandeld met clopidogrel + acetylsalicylzuur gedurende 1 jaar, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen. Clopidogrel is niet geregistreerd voor deze indicatie.

- Bij een matig verhoogde INR (4,5-10) ten gevolge van behandeling met vitamine K-antagonisten raden de richtlijnen aan 1 of 2 doses over te slaan en de INR spontaan te laten normaliseren. In een recente studie bleek dat eenmalige toediening van een lage dosis (1,25 mg) **vitamine K** per os geen effect had op het totaal aantal bloedingen en op majeure bloedingen, maar evenmin op trombo-embolie of overlijden. Deze gegevens kunnen niet veralgemeend worden naar herhaalde of hogere doses vitamine K. [*Ann Int Med* 2009;150:293-300, met commentaar in *Evid Based Med* 2009;14:112]

Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten

Antiaggregantia

Een nieuwe meta-analyse (5 studies, 7.612 patiënten), deze keer met individuele patiëntengegevens, bevestigt de resultaten van een vroegere meta-analyse (met o.a. inclusie van de ESPRIT-studie, zie *Folia* augustus 2006): de combinatie acetylsalicylzuur + dipyridamol is significant werkzamer dan monotherapie met acetylsalicylzuur in de secundaire preventie na cerebrovasculair accident, op het primaire samengesteld eindpunt van vasculaire mortaliteit en niet-fataal cerebrovasculair accident of myocardinfarct (*Number Needed to Treat* of NNT = 100) [*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1218-23]. Twee bemerkingen in verband met deze meta-analyse. (1) De winst op het primair eindpunt komt vooral door een significante vermindering van het aantal recidieven van cerebrovasculair accident (fataal en niet-fataal); voor de eindpunten vasculaire mortaliteit en *all-cause* mortaliteit afzonderlijk bekeken werd geen significant verschil gezien. (2) Recentere studies, met een lage tot zeer lage dosis acetylsalicylzuur leveren 80% van de patiënten in de meta-analyse: in de ESPS 2-studie bedroeg de dosis acetylsalicylzuur 50 mg per dag; in de ESPRIT-studie 30-325 mg per dag, maar ruim 40% nam slechts 30 mg; voor dergelijke lage doses is de werkzaamheid in secundaire preventie niet afdoend bewezen. Als besluit kan gesteld worden dat, hoewel de combinatie acetylsalicylzuur + dipyridamol momenteel door bijna alle richtlijnen aangeraden wordt, er onvoldoende bewijs is van de meerwaarde van de combinatiebehandeling boven acetylsalicylzuur in monotherapie in de momenteel aanvaarde dosis in

secundaire preventie (75-100 mg) [*Minerva* 2009;8:71]. Bij de keuze tussen verschillende alternatieven zal men dus rekening houden met argumenten als ongewenste effecten en kostprijs. [Zie ook *Folia* februari 2009].

Aanpak van maagklachten

- Bij asymptomatische vrijwilligers geeft het stopzetten van protonpompinhibitoren (PPI's) na twee maanden toediening rebound-zuursecretie. Meer onderzoek in een representatieve populatie is nodig om over deze mogelijk belangrijke vaststelling uitsluitsel te geven [*Journal Watch General Medicine* 2009, July 14; *Gebu* 2009;43:37-43].

- Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat langdurig gebruik van PPI's geassocieerd is aan een verhoogd risico van osteoporotische fracturen. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het risico van fracturen kunnen verhogen [*Folia* april 2009; *La Revue Prescrire* 2009;29:265, *Gebu* 2009;43:37-43].

- In enkele recente studies in de eerste lijn omtrent de keuze van de eerste stap bij de aanpak van maagklachten (blinde proefbehandeling, H. pylori 'test and treat', 'test and refer' of endoscopie) en de opties bij blinde proefbehandeling (step-up of step-down), werd geen voordeel gevonden van een bepaalde behandelingsstrategie op de uiteindelijke evolutie van de symptomen [*Journal Watch Gastroenterology* 2009; February 6; *Gebu* 2009;43:37-43; *Journal Watch General Medicine* 2009; March 3].

- Voor de discussie omtrent de mogelijke interactie tussen PPI's en clopidogrel zie de tekst in de *Folia* van juli 2009 en januari 2010. PPI's zouden de doeltreffendheid van clopidogrel kunnen verminderen.

Aanpak van benigne prostaathypertrofie

Een update van de Cochrane review over de werkzaamheid van het extract van *Serenoa repens* vindt na inclusie van nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies geen werkzaamheid van *Serenoa repens*, vergeleken met placebo, op urinaire symptoomscores en urodynamische parameters. De frequentie van nycturie is wel licht gedaald (- 0,8 keer per nacht) maar dit is waarschijnlijk klinisch niet relevant. [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001423].

Aanpak van angststoornissen

- Een eenvoudige aandachtstraining op de computer kan volgens de resultaten van enkele kleine studies de angstsymptomen verminderen bij personen met veralgemeende angststoornis of sociale fobie. De bevindingen zijn interessant omdat de techniek gemakkelijk toe te passen is en er een grote groep patiënten mee kan bereikt worden. Meer onderzoek is nodig [*Journal Watch Psychiatry* 2009; April 27].

- Volgens een studie in de eerste lijn bij zestig-plussers met een veralgemeende angststoornis resulteert cognitieve gedragstherapie in meer effect dan telefonische ondersteuning op piekeren, depressieve symptomen en geestelijk welbevinden maar niet op de uitkomst angst [*JAMA* 2009;301:1460-7, met commentaar in *Journal Watch Psychiatry* 2009; April 7].

In een studie bij 488 kinderen en adolescenten met angststoornissen (scheidingsangst, veralgemeende angststoornis, en/of sociale fobie) resulteert de combinatie van sertraline met cognitieve gedragstherapie na 12 weken in een hogere respons dan beide therapieën afzonderlijk. De resultaten moeten echter met de nodige voorzichtig-

heid geïnterpreteerd worden wegens het niet blinderen van de behandeling [*N Engl J Med* 2008;359:2753-66, met commentaar in *EBMH* 2009;12:88].

Geneesmiddelen bij dementie

Preventie en behandeling

- *Ginkgo biloba*. Een grote Amerikaanse gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie onderzocht de werkzaamheid van ginkgo biloba [120 mg gestandaardiseerd extract (EGb 761, zoals ook in België beschikbaar) 2 maal daags] in de preventie van dementie [*JAMA* 2008;300:2306-08]. Na een gemiddelde follow up van 6,1 jaar werd geen significant verschil vastgesteld tussen beide groepen voor wat betreft de incidentie van dementie in het algemeen en ziekte van Alzheimer in het bijzonder [*JAMA* 2008;300:2253-62]. Sommige commentatoren wijzen er echter op dat neurologische afwijkingen de symptomen van Alzheimer-dementie vaak een hele tijd voorafgaan [*JAMA* 2008;300:2306-08; *Evid Based Ment Health* 2009;12:85].

Overigens blijft de plaats van ginkgo biloba in de behandeling van dementie eveneens onzeker. Een bijgewerkte Cochrane-review vindt nog steeds onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid van ginkgo in deze indicatie [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120].

- *Acetylsalicylzuur*. In een studie bij 300 patiënten met ziekte van Alzheimer werd geen significant verschil vastgesteld op het vlak van cognitie en van "activiteiten in het dagelijkse leven" (ADL) tussen placebo en acetylsalicylzuur (75 mg per dag) na een behandeling van 3 jaar [*Lancet*

Neurol 2008;7:41-9]. Er werden wel significant meer ernstige ongewenste effecten, vooral bloedingen, gerapporteerd met acetylsalicylzuur dan met placebo. [*Minerva* 2008;7:110].

Een recente update (2008) van een Cochrane-review over de behandeling van vasculaire dementie met acetylsalicylzuur vond nog steeds geen enkele goed uitgevoerde gerandomiseerde studie in deze indicatie [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art No.: CD001296 (herzien maar niet gewijzigd)].

Aanpak gedragsproblemen

Sinds enkele jaren wordt er gewaarschuwd voor het gebruik van zowel nieuwere als klassieke antipsychotica bij personen met dementie; hun werkzaamheid en vooral hun veiligheid in de behandeling van gedragsstoornissen bij personen met dementie staan ter discussie, gezien de hogere mortaliteit bij patiënten met dementie die met antipsychotica behandeld worden. De langetermijn follow-up van de mortaliteitsgegevens uit de DART-AD-trial, een studie rond het stoppen van antipsychotica, werd dit jaar gepubliceerd. In de initiële studie werd 12 maanden na randomisatie naar voortzetten van de behandeling met antipsychotica of stopzetten ervan een trend vastgesteld naar een hogere mortaliteit onder degenen die hun antipsychoticum verder gebruikten [*Lancet Neurol* 2009;8:151-7; *Evid Based Med* 2009;14:115]. Deze trend zette zich tijdens de verdere follow-up door en was na 3 jaar follow-up statistisch significant. De studie-uitval was echter hoog en de gegevens over het gebruik van antipsychotica na de behandelingsfase van 12 maanden zijn beperkt.

Het gebruik van antipsychotica voor het behandelen van gedragsstoornissen bij personen met dementie dient beperkt te worden, bijvoorbeeld tot het behandelen van acute verwardheid. In elk geval dienen ze in lage dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden. [*GeBu* 2009;43:82-3; *Folia* juni 2009].

Aanpak van zona

Postherpetische neuralgie

De behandeling van postherpetische neuralgie komt uitgebreid aan bod in de transparantiefiche over neuropathische pijn (september 2009).

Aanpak van type 2-diabetes

- Bij patiënten met overgewicht en recent gediagnosticeerde type 2-diabetes leidt een mediterraan **dieet** vergeleken met een dieet met een laag vetgehalte tot een betere glykemische controle (verschil in HbA1c 0,4%) en minder nood aan antidiabetica [*Ann Int Med* 2009;151:306-14]. Diëten met een lage glykemische index (d.w.z. met veel complexe suikers zoals fruit, groenten of volle granen) of lading (lage glykemische index plus lage totale hoeveelheid suikers) leiden tot een iets betere controle van het HbA1c dan diëten met hogere glykemische index of lading of een dieet rijk aan volle granen (verschil in HbA1c 0,3-0,5%) [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005105; *JAMA* 2008;300:2742-53].

- Toevoeging van **metformine** aan insuline bij patiënten met type 2-diabetes gaf in een gerandomiseerd onderzoek na meer dan 4 jaar tegenstrijdige gegevens: men zag geen verschil in het primair eindpunt

(samengesteld eindpunt “macrovasculaire complicaties”) maar er was een gunstig effect op een aantal secundaire eindpunten: macrovasculaire incidenten, lichaamsgewicht, glykemische controle en insulinebehoefte. De combinatie bleek geen invloed te hebben op de microvasculaire eindpunten. [*Arch Int Med* 2009;169:616-25]

- Een recente meta-analyse bundelt de studies met orale antidiabetica waarin cardiovasculaire eindpunten gerapporteerd worden. Vergeleken met andere orale antidiabetica of placebo, wordt voor metformine een cardiovasculair beschermend effect gevonden: odds-verhouding 0,74 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,62-0,89) voor cardiovasculaire mortaliteit, zonder significante verschillen voor totale mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit. Voor de hypoglykemiërende sulfamiden, de gliniden en pioglitazon werden geen verschillen gevonden vergeleken met andere orale antidiabetica of placebo; rosiglitazon is mogelijk slechter op cardiovasculair vlak, maar het gaat hier enkel om een trend. [*Arch Int Med* 2008;168:2070-80]

- De in 2008 verschenen ACCORD- en ADVANCE studies leverden geen argumenten voor het streven naar een HbA1c-gehalte lager dan 7% bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico [zie *Folia* oktober 2008].

- De recent verschenen **VADT-studie** vergeleek intensieve controle van de glykemie (HbA1c<6%) met standaardcontrole (HbA1c<9%) bij bejaarde militaire veteranen met reeds lang bestaande type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico.

Na gemiddeld 5,6 jaar werden geen significante verschillen gevonden voor macro- en microvasculaire eindpunten en mortaliteit. [*N Engl J Med* 2009;360:129-39]

- Twee recente meta-analyses waarin de beschikbare studies over het effect van intensieve controle van de glykemie op cardiovasculaire uitkomsten werden gebundeld, bevestigen dat strikte regeling van de glykemie minder cardiovasculaire winst geeft dan algemeen werd verwacht. Deze meta-analyses poolen de resultaten van de ACCORD-, ADVANCE- en VADT studies samen met de UKPDS-studies [*Ann Int Med* 2009;151:394-403; *Lancet* 2009;373:1765-72]. Een van beide meta-analyses [*Lancet* 2009;373:1765-72] includeert bovendien de PROactive studie over pioglitazon. Beide meta-analyses vonden een significant voordeel van intensieve controle op het aantal niet-fatale myocardinfarcten (odds-verhouding 0,83; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,75-0,93). Voor het aantal cerebrovasculaire accidenten vinden beide meta-analyses geen significant verschil. Een van de meta-analyses rapporteert ook het aantal coronaire incidenten en de totale mortaliteit, en vindt geen verschil voor beide eindpunten. De andere meta-analyse vindt geen verschil in het aantal fatale infarcten. Intensieve controle leidde volgens beide analyses tot een hogere incidentie van ernstige hypoglykemiën.

Behandeling van obesitas

In recente literatuuroverzichten werd het effect besproken van niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies bij kinderen en adolescenten met obesitas. Bij kinderen

jonger dan 12 jaar werd een winst gezien van gedragsinterventies na zes maanden, maar niet na twaalf maanden; bij adolescenten werd zowel na zes maanden als na een jaar winst gevonden. Met orlistat of sibutramine, in combinatie met dieetmaatregelen, werd bij adolescenten een grotere daling van de BMI gezien na zes maanden dan met placebo + dieetmaatregelen. De mogelijke winst moet steeds afgewogen worden tegen het risico van ongewenste effecten. Bij kinderen jonger dan 12 jaar werden deze producten niet onderzocht [*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001872].

Hulpmiddelen bij rookstop

- Het opstarten van nicotine kauwgom een maand voor de geplande stopdatum leidt niet tot hogere stoppercentages dan starten van deze behandeling op de stopdatum zelf [*Arch Int Med* 2009;169:1028-34].

- Bij rokers met medische aandoeningen zoals cardiovasculair lijden of COPD bleek een intensieve combinatiebehandeling van bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister + inhaler) werkzamer dan standaardbehandeling met pleisters alleen. Na 26 weken bedroegen de stoppercentages respectievelijk 35 en 19%. [*Ann Int Med* 2009;150:447-54]

- In een systematische review vinden de auteurs dat gedragstherapie bij gehospitaliseerde rokers werkzaam is indien de interventie voldoende intensief is en voortgezet wordt tot een maand na het ontslag [*Arch Int Med* 2008;168:1950-60]. Deze resultaten werden bevestigd in een recente gerandomiseerde studie bij patiënten die opgenomen

werden omwille van acuut myocardinfarct of voor coronaire bypassoperatie: na 12 maanden bedroegen de stoppercentages 54% in de intensief behandelde groep versus 35% in de groep met de minimale interventie [*Can Med Ass J* 2009;180:1297-1303].

- Hulpprogramma's via computer of internet kunnen werkzaam zijn voor het stoppen met roken [*Arch Int Med* 2009;169:929-37]. Hoe hun werkzaamheid zich verhoudt tot die van andere interventies, is momenteel echter niet duidelijk [*Arch Int Med* 2009;169:1814].

- Op basis van postmarketing gegevens heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) besloten dat de bijsluiters van zowel bupropion als van varenicline extra aandacht moeten vestigen (zgn. "boxed warnings") op het risico van neuropsychiatrische symptomen: zelfmoordgedachten, depressie, agitatie, vijandigheid, gedragsveranderingen. Voor varenicline moet ook het risico van verkeersongevallen op die manier vermeld worden in de bijsluiter [FDA. Information for healthcare professionals: varenicline and bupropion. July 1, 2009. www.fda.gov; *JAMA* 2009;302:834]. Met varenicline werden ook urticaria, oedeem van gelaat en tong en diabetes gemeld [*La Revue Prescrire* 2008;28:836].

Geneesmiddelen bij osteoporose

- **Drospirenon** is een synthetisch progestageen dat in combinatie met estradiol gecommmercialiseerd is onder de naam Angeliq®. Het preparaat is o.a. geregistreerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose bij vrouwen met hoog fractuurrisico die een intolerantie of

een contra-indicatie vertonen voor andere middelen tegen osteoporose. In één studie blijkt de associatie werkzaamere dan placebo op de botmineraaldichtheid. Er zijn geen studies met fractuuruitkomsten. Er zijn geen vergelijkende studies met andere oestrogenemiddelen. Net als voor andere oestrogenestativa, is er geen plaats voor langdurige behandeling met deze associatie. [*Drug Ther Bull* 2009;47:41-4]

- Uit een grote studie blijkt dat jaarlijkse injectie van 300.000 IE **vitamine D** bij relatief gezonde bejaarden geen bescherming biedt tegen niet-vertebrale fracturen of tegen vallen [*Rheumatology* 2007;46:1852-7; *La Revue Prescrire* 2009;29:130-1]. Uit een meta-analyse van studies over een periode van 12 tot 84 maanden blijkt dat het effect van vitamine D in de preventie van niet-vertebrale fracturen, dosisafhankelijk is. Een dagelijkse dosis van 400 IE of minder is niet werkzaam; een hogere dosis (482-770 IE) beschermt tegen niet-vertebrale fracturen (relatief risico 0,80; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,72-0,89) en heupfracturen (relatief risico 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,69-0,97). Dit komt overeen met NNT's van respectievelijk 93 en 202 voor vitamine D versus placebo (gedurende 12 tot 84 maanden) [*Arch Int Med* 2009;169:551-61, commentaar in *Daily POEMs* 2009. www.essentialevidenceplus.com].

- De boodschap van de Transparantiefiche omtrent **tibolon** blijft belangrijk: het middel heeft geen plaats in de aanpak van postmenopauzale osteoporose. De LIFT-studie, een placebo-gecontroleerde studie over het gebruik van tibolon ter preventie van osteoporotische fracturen bij oudere (gemiddeld

68 jaar) postmenopauzale vrouwen, werd vroegtijdig stopgezet omwille van een verhoogde incidentie van cerebrovasculaire accidenten in de tibolonggroep, voornamelijk bij de vrouwen ouder dan 70 jaar. Osteoporose wordt niet als indicatie vermeld in de bijsluiter. [*N Engl J Med* 2008;359:697-708, met commentaar in *Minerva* 2008;7:146-7.]

- Zoledronaat eenmaal per jaar via intraveneus infuus is aanvaard voor “de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen” [zie *Folia* juli 2008]. De indicatie van **zoledronaat** werd recent uitgebreid met “behandeling van osteoporose t.g.v. glucocorticoiden bij postmenopausale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen”. In een recente dubbelblinde studie bij patiënten met langdurige glucocorticoidbehandeling bleek een jaarlijkse infusie van 5 mg zoledronaat evenwaardig aan dagelijkse behandeling met 5 mg risedronaat per os met betrekking tot botmineraaldichtheid ter hoogte van de wervelkolom. In deze studie worden geen fractuuruitkomsten gerapporteerd. [*Lancet* 2009;373:1253-63; European Medicines Agency. Accessed 26 October 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/emea-combined-h595nl.pdf]

- **Teriparatide**, het recombinante parathyroïd hormoon (1-34) was reeds aanvaard voor “de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met verhoogd risico van botbreuken”. De indicatie van teriparatide werd recent uitgebreid met ‘behandeling van osteoporose bij chronische systemische behandeling met glucocorticoiden bij vrouwen en mannen

met een verhoogd risico van fracturen’. Dit gebeurde ondermeer op basis van een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin 20 µg teriparatide per dag werkzamer bleek dan 10 mg alendronaat per dag met betrekking tot botmineraaldichtheid en wervelfracturen (0,6 vs. 6,1%; p=0,004). Het aantal niet-vertebrale fracturen verschilde niet significant. [*N Engl J Med* 2007;357:2028-39; European Medicines Agency. Accessed 26 October 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/emea-combined-h425nl.pdf>].

- Er komen steeds meer aanwijzingen dat **langdurig gebruik van bisfosfonaten** geassocieerd is aan een aantal zeldzame complicaties en ongewenste effecten.

- Een recente review schat dat 5% van de patiënten met kaakbeen necrose door bisfosfonaten, deze middelen namen in het kader van osteoporose. Zorgvuldige selectie van patiënten bij wie bisfosfonaten opgestart worden en tandheelkundige voorzorgsmaatregelen kunnen het optreden van deze complicatie waarschijnlijk sterk terugdringen. [*JAMA* 2009;301:710-11]

- Bij patiënten die langdurig (gemiddeld 5,4 jaar) met alendronaat behandeld werden, werden atypische femurfracturen na minimaal trauma (zgn. ‘low energy’) gemeld. De studies met bisfosfonaten duren maximum 5 jaar; sommige auteurs raden dan ook aan deze behandeling na 5 jaar te stoppen. [*JAMA* 2009;301:710-11; *La Revue Prescrire* 2009;29:505]

- Het is bekend dat orale bisfosfonaten kunnen leiden tot irritatie van de slokdarm; of er een causaal verband is tussen gebruik van deze geneesmiddelen en slokdarmkanker,

is niet duidelijk. [JAMA 2009;301:710-11; *La Revue Prescrire* 2009;29:265]

- Uit de bestaande evidentie kan evenmin een eenduidige conclusie getrokken worden over het risico van voorkamerfibrillatie bij gebruik van bisfosfonaten. [BMJ 2008;336:784-5 en 813-816, met commentaar in *Minerva* 2009;8:22-3]
- Het Amerikaanse FDA ontving meerdere meldingen van acute nierinsufficiëntie of verminderde nierfunctie bij patiënten behandeld met intraveneus zoledronaat.

Er wordt aangeraden de patiënt vóór de behandeling goed te hydrateren en zoledronaat te vermijden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. [JAMA 2009;302:838]

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts), neuropathische pijn, jicht, ADHD, migraine, dermatomycosen

Over deze onderwerpen verschenen geen gegevens die een update vereisen.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

De **leukotriënenreceptorantagonisten** montelukast (Singulair®) en zafirlukast (Accolate®, Resma®) worden gebruikt bij de behandeling van astma [zie *Folia* november 2005 en januari 2007]. Naar aanleiding van een aantal meldingen van **neuropsychiatrische effecten** (gedragsveranderingen, stemmingsstoornissen, zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen), verzameld in het kader van de spontane geneesmiddelenbewaking, heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) alle beschikbare gegevens in dit verband opnieuw geëvalueerd. Daaruit blijkt dat de meeste neuropsychiatrische effecten gerapporteerd werden met montelukast, maar montelukast wordt in de Verenigde Staten veel meer voorgeschreven dan zafirlukast. Voor een aantal mel-

dingen lijkt een causaal verband tussen het ongewenst effect en het geneesmiddel aanemelijk. De placebo-gecontroleerde studies toonden geen verhoogd risico, maar kunnen dit ook niet uitsluiten. Gezien het aantal spontane meldingen dient men, zoals het FDA aanbeveelt, bijzonder attent te zijn voor het eventueel optreden van neuropsychiatrische stoornissen bij patiënten behandeld met een leukotriënenreceptorantagonist [via www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm]. In de Belgische bijsluiter van Singulair® worden psychische stoornissen (met o.a. “zeer zeldzame gevallen van suïcidale gedachten/gedrag”) vermeld. In de bijsluiters van Accolate® en Resma® wordt dit niet vermeld.

