

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
December 2014
Volume 41
Nummer 11

De Transparantiefiches: een update
> **blz. 91**

Recente informatie november 2014:
riociguat, teriflunomide, aflibercept
> **blz. 97**

Geen argumenten voor spironolacton
bij hartfalen met bewaarde
ejectiefractie
> **blz. 98**

Geneesmiddelenbewaking:
valproïnezuur: Europese
herevaluatie van het risico tijdens de
zwangerschap
> **blz. 99**

DANKWOORD AAN EXPERTEN

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad 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.

We danken in het bijzonder volgende experts die hun commentaren zonden op de teksten verschenen in de Folia van 2014:

D. Bayot, H. Beele, M. Berlière, A. Bourda, P. Calle, R. Cauwels, D. Cassiman, P. Chevalier, M. Costers, T. De Bakker, P. De Clerck, M. Decramer, J. De Hoon, L. De Meirleir, B. De Schuiteneer, K. De Smet, A. De Sutter, J.M. Dogné, K. Everaert, J. Flamaing, M. Goethals, H. Habraken, J. Hamdani, C. Hermans, Y. Horsmans, P. Jadoul, T. Lams, H. Lapeere, E. Leuridan, K. Monsieurs, R. Moriaux, G. Musch, M.C. Nassogne, P. Neels, F. Nobels, A. Paeps, W. Peetermans, A. Persu, C. Pilette, M. Ponchon, B. Poppe, K. Roelens, M. Sabbe, P. Starkel, B. Swennen, D. Tennstedt, G. Top, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, H. van den Aemele, K. Van den Maagdenberg, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, Y. Van Laethem, W. Van Paesschen, H. Van Vlierberghe, H. Verhelst, J. Vermeulen, C. Veys, A.M. Vints, J. Warlin, S. Weyers, S. Wyckaert.

We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn als niet al hun suggesties werden opgenomen. We verontschuldigen ons indien iemand werd vergeten.

De hoofdredacteurs

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 BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

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 Geneesmiddelen-repertoireum)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertoireum; postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

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

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

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)

Verantwoordelijke uitgever:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

De informatie die verschijnt in de FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen worden zonder toestemming van de redactieraad. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

ADHD

- De definitie van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij volwassenen werd herzien in DSM-5. Voor de diagnose moeten ADHD-symptomen reeds aanwezig zijn geweest vóór de leeftijd van 12 jaar, en niet vóór de leeftijd van 7 jaar zoals in DMS-IV¹⁻⁴.

- Een dubbelblinde gerandomiseerde studie toonde aan dat methylfenidaat ook bij kinderen met ernstige ADHD en een laag IQ of symptomen van autisme een matig groot effect had op de ADHD-symptomen zoals beoordeeld door ouders en leerkrachten^{5,6}.

- De indicatie van atomoxetine, aanvankelijk enkel geregistreerd voor kinderen vanaf zes jaar en adolescenten, werd uitgebreid naar volwassenen. Er is echter twijfel of de risicobatenverhouding bij volwassenen wel gunstig is, omdat niet duidelijk is of de verbetering klinisch relevant is en er geen zekerheid is over de veiligheid op lange termijn⁷.

- Op basis van gerandomiseerde studies en meta-analyses werd in het verleden gewaarschuwd voor een verhoogd risico van suïcidale gedachten met atomoxetine. Een grote observationele studie waarin patiënten als hun eigen controle gebruikt werden tijdens medicatievrije periodes, kon echter geen verhoogd risico van zelfmoord-gerelateerde *events* vaststellen bij gebruik van atomoxetine of andere ADHD-medicatie. De studie vond integendeel zelfs een mogelijk beschermend effect van methylfenidaat⁸.

Angst

Studies over de behandeling van kinderen met angststoornissen zijn meestal van korte duur. Begin 2014 verschenen er twee vervolgpapierstukken van de *Child/Adolescent*

Anxiety Multimodal Study (CAMS), een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 488 kinderen en adolescenten die drie behandelingen onderzocht: cognitieve gedragstherapie, het SSRI sertraline, en de combinatie cognitieve gedragstherapie + sertraline. Na 12 weken bleek in de CAMS-studie de combinatietherapie duidelijk meer doeltreffend dan de afzonderlijke behandelingen, en zeker dan placebo.

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

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

Benigne prostaathypertrofie

- De werkzaamheid en veiligheid van de associatie van een α_1 -blokker met een anticholinergicum voor de behandeling van benigne prostaathypertrofie werden onderzocht in een meta-analyse^{12, 13}. De auteurs vonden 7 gerandomiseerde studies waarin de associatie werd vergeleken met een α_1 -blokker in monotherapie. Het type en de dosis van de verschillende α_1 -blokkers en anticholinergica verschilden van studie tot studie. De associatie gaf in vergelijking met enkel een α_1 -blokker geen klinisch significante verbetering op het onderdeel van de IPSS (*International Prostate Symptom Score*) dat peilt naar moeilijkheden om urine op te houden (0,7 punten verschil op een schaal van 0 tot 15). Het aantal micties verminderde met 0,69 episodes per dag. Na 12 weken behandeling was er in de groep die de associatie kreeg, een hoger risico van retentie (1,4 %), vergeleken met de groep die enkel een α_1 -blokker kreeg (0,4%) .

- Een systematische review onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van combinatiebehandelingen voor LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*, overkoepelende term voor prostaatmechlachten en/of incontinentieklachten)¹⁴. De meerderheid van de studies die een combinatiebehandeling met een anticholinergicum en een α_1 -blokker onderzochten, kon geen verschil aantonen vergeleken met enkel een α_1 -blokker. Een combinatiebehandeling met een 5- α -reductase inhibitor en een α_1 -blokker bleek pas vanaf 6 à 12 maanden iets werkzamer op vlak van symptoomcontrole dan een α_1 -blokker alleen (verschil van 0,8 tot 2,5 punten op de IPSS-schaal van 30 punten, een verschil van 4 punten wordt als klinisch relevant beschouwd).

Concluderend kan men stellen dat combineren van een α_1 -blokker met een anticholinergicum of met een 5- α -reductase-inhibitor noch bij de klassieke prostaatmechlachten, noch bij de bredere "LUTS", klinisch relevante verschillen geeft in vergelijking met een α_1 -blokker alleen.

- Er was ongerustheid gerezen over de lange-termijnveiligheid van de 5- α -reductase-inhibitoren in verband met optreden van hooggradige prostaatkanker [zie Folia oktober 2012]. In een recent gepubliceerde prospectieve cohortstudie was het gebruik van 5- α -reductase-inhibitoren echter niet geassocieerd aan een verhoogd risico van hooggradige prostaatkanker¹⁵. Omdat het aantal hooggradige prostaatkankers in deze studie te beperkt is (te weinig *power*) kan het risico volgens de auteurs niet definitief uitgesloten worden. Het totale aantal prostaatkankers was lager bij patiënten die 5- α -reductase-inhibitoren namen.

Dementie

- Volgens een meta-analyse van gerandomiseerde studies bij patiënten met Parkinsondementie of Lewy-body-dementie wordt zowel met cholinesterase-inhibitoren als met memantine een statistisch significante verbetering bereikt volgens het globale oordeel van de behandelende arts^{16, 17}. Cholinesterase-inhibitoren verbeteren eveneens het cognitief functioneren. De klinische relevantie van de bereikte winst is echter onduidelijk en het is niet geweten of het effect langer dan zes maanden aanhoudt. Meer studies met een langere opvolgstermijn zijn nodig.

- De 'humanized monoclonal antibodies' tegen β -amyloid wekken grote verwachtingen voor behandeling van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Klinische studies

met bapineuzumab en solanezumab gaven in placebogecontroleerd onderzoek echter teleurstellende resultaten^{18,19}.

- Tot op heden ontbraken goed opgezette studies van voldoende omvang om de plaats te bepalen van antidepressiva in de behandeling van agitatie bij dementie. Een recente dubbelblinde, placebogecontroleerde studie onderzocht het effect van het SSRI citalopram bij 186 geagiteerde ouderen met de ziekte van Alzheimer²⁰. De dagelijks toegediende dosis bedroeg 30 mg, wat meer is dan de aanbevolen maximumdosis van 20 mg bij ouderen. Volgens het oordeel van de arts was bij 40% van de ouderen de agitatie matig tot sterk verbeterd na 9 weken behandeling met citalopram, versus bij 26% met placebo. Citalopram gaf echter ook wat meer cognitieve achteruitgang en verlenging van het QT-interval dan placebo. Vergeleken met placebo traden met citalopram vaker anorexie, diarree en koorts op, maar minder vaak slapeloosheid en gewichtsverlies.

- Een nieuwe *Cochrane Review* over medicamenteuze behandeling van slaapstoornissen bij ouderen met de ziekte van Alzheimer vindt geen gerandomiseerde studies over benzodiapines²¹. Toediening van melatonine (2 studies bij 184 patiënten) of ramelteon (een melatonine receptoragonist die niet beschikbaar is in België, 1 studie bij 74 patiënten) leidde niet tot een langere slaapduur. Toediening van trazodon 50 mg/d (1 studie bij 30 patiënten) gaf 43 minuten slaapwinst. Slaapstoornissen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer blijken dus nauwelijks bestudeerd en de gevonden resultaten zeer bescheiden.

Aanpak van dermatomycosen

- Een recente *Cochrane Review* onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van lokale

behandelingen bij tinea corporis en tinea cruris. De meeste lokale behandelingen waaronder azoolderivaten en terbinafine bleken werkzamer dan placebo. Vergelijkende studies tonen geen verschil tussen azoolderivaten en terbinafine op vlak van mycologische en klinische genezing. Toevoegen van een corticosteroid aan een antimycoticum verhoogt de kans op klinische genezing maar geeft geen verschil in mycologische genezing. Dit zou ten onrechte aanleiding kunnen geven tot te vroegtijdig stoppen van de behandeling.²²

- Een update van *Clinical Evidence* over onychomycose bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: orale behandeling met itraconazol of terbinafine is mycologisch en klinisch werkzaam, waarbij terbinafine superieur is t.o.v. itraconazol, met een klinische en cosmetisch bevredigende genezing bij slechts 50%²³. Voor de meeste lokale behandelingen is er onvoldoende evidentie. Enkel voor ciclopirox-nagellak is er evidentie voor een beperkte werkzaamheid (ongeveer 30% genezing) vergeleken met placebo.

- De werkzaamheid van ciclopirox-nagellak werd bij kinderen met onychomycose onderzocht in een recente gerandomiseerde studie²⁴. Na 32 weken was er bij 71% van de kinderen een klinische genezing, t.o.v. 22% in de placebogroep. De auteurs suggereren dat topische antimycotica bij kinderen werkzamer zijn dan bij volwassenen omwille van hun dunnere nagels.

Type 2-diabetes

- In een studie die uitsluitend patiënten ouder dan 70 jaar includeerde, werd het effect van het gliptine linagliptine geëvalueerd bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd waren met hun gebruikelijke

antidiabetische behandeling (metformine, hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline)²⁵. Na 24 weken was het HbA1c-gehalte met linagliptine gemiddeld 0,64% gedaald ten opzichte van placebo. Er zijn geen gegevens over harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit). De ongewenste effecten werden geclassificeerd als ernstig bij 8,6% van de patiënten onder linagliptine versus 6,3% van de patiënten onder placebo (geen statistische berekening vermeld). Hypoglykemieën waren het meest frequente ongewenste effect in beide groepen, zonder statistisch significant verschil. Er traden meer hypoglykemieën op met linagliptine bij patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen als basisbehandeling, waarschijnlijk omdat men op die manier twee geneesmiddelen associeert die de residuele insulinesecretie stimuleren.²⁶ In verband met gliptinen, zie ook Folia mei 2013 en november 2014 over alogliptine.

- In een retrospectieve cohortstudie werden de cardiovasculaire events en totale mortaliteit bestudeerd bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren onder metformine en bij wie de behandeling aangevuld werd met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline²⁷. De resultaten tonen dat toevoeging van insuline geassocieerd was aan een verhoogd risico van niet-fatale cardiovasculaire events en totale mortaliteit, in vergelijking met toevoeging van een hypoglykemiërend sulfamide. Deze resultaten zijn in tegenspraak met wat de auteurs vermoedden²⁸. Volgens sommige auteurs zou vroegtijdig starten van een behandeling met insuline inderdaad voordelig zijn, vooral voor het behoud van de β -cellen van de pancreas²⁷. Dit benadrukt de noodzaak te beschikken over gerandomiseerde gecontroleerde studies om

te kunnen bepalen welke de beste associatie is met metformine.

- Op 1 december 2014 werd canaglifozine, een antidiabeticum van een nieuwe klasse van orale antidiabetica, de SGLT2-inhibitoren, gecommercialiseerd. Voor een discussie over dit nieuw antidiabeticum verwijzen we naar de "Recente informatie december 2014" in de rubriek "Goed om te weten" op de website, die ook zal gepubliceerd worden in de Folia van januari 2015.

- In een meta-analyse werd het effect van de ACE-inhibitoren en de sartanen onderzocht op totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes. De studie wijst op een voordeel van de ACE-inhibitoren²⁹. Vijfendertig gerandomiseerde studies werden geanalyseerd; er was slechts één studie waarbij de 2 therapeutische klassen onderling vergeleken werden, in de overige studies werd ofwel een ACE-inhibitor ofwel een sartaan vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling. De ACE-inhibitoren waren geassocieerd aan een significante daling van de totale mortaliteit (relatieve risicoreductie, RR=13%), cardiovasculaire mortaliteit (RR=17%) en majeure cardiovasculaire events (RR=14%). De sartanen toonden geen voordeel op deze criteria, ondanks het feit dat hun gebruik gepaard ging met een reductie van 30% van het risico van hartdecompensatie³⁰. Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat een ACE-inhibitor de eerste keuze is bij diabetici.

Slapeloosheid

- Slaapproblemen bij personen die in een ploegenstelsel werken, zijn een bekend probleem. Een *Cochrane Review* vond (op basis van studies van lage kwaliteit) een gunstig effect van melatonine op de slaapduur,

maar niet op de inslaapduur. De winst in slaapduur was eerder beperkt (17 minuten 's nachts, 24 minuten overdag). Voor zopiclon kon geen statistisch significante winst in de slaapduur aangetoond worden in een kleine studie. In de enige studie over benzodiazepines ontbrak de noodzakelijke informatie, en deze studie werd niet ingesloten in de meta-analyse. Er werden geen studies gevonden met antidepressiva³¹. Er is meer onderzoek nodig, zeker ook met andere geneesmiddelen over de medicamenteuze aanpak van dit belangrijk probleem.

- In de Transparantiefiche werd reeds vermeld dat een minimale interventie in de vorm van een stopbrief van de arts de kans op succesvolle afbouw van benzodiazepines verhoogt. Gerandomiseerd onderzoek bij 303 thuiswonende ouderen die langdurig benzodiazepines namen (gemiddelde gebruiksduur 10 jaar, gemiddelde dagdos 1,3 mg lorazepam of equivalent), heeft nu ook het succes van een minimale interventie door de apotheker aangetoond^{32,33}. Het bezorgen van een brochure met informatie over de nadelen van benzodiazepines en suggesties voor geleidelijke afbouw kon 27% van de ouderen aanzetten tot een volledige benzodiazepinestop, in vergelijking met slechts 5% in de controlegroep. Dementerenden en ouderen met een ernstige psychische stoornis waren in dit onderzoek wel uitgesloten.

Aanpak van urine-incontinentie

- Het Australisch geneesmiddelenagentschap heeft 31 meldingen ontvangen van een serotoninesyndroom met duloxetine, gebruikt bij depressie, maar ook bij inspanningsincontinentie (syn. stress-incontinentie)³⁴. Bij 21 van deze meldingen was duloxetine het

enige mogelijk oorzakelijk geneesmiddel. Het potentieel lethale serotoninesyndroom kenmerkt zich door hyperthermie, hyperreflexie, agitatie en myoclonieën; zelden zijn er convulsies en ventriculaire tachyarritmie, met soms fatale afloop³⁵.

- Een richtlijn van de *American College of Physicians* bevestigt de kernboodschappen van de Transparantiefiche³⁶. De eerste stap in de aanpak van urine-incontinentie is niet-medicamenteus: bekkenbodemoefeningen bij inspanningsincontinentie, en blaastraining bij overactieve blaas met incontinentie (syn. urge-incontinentie). Bij obese vrouwen met urine-incontinentie worden gewichtsverlies en beweging aanbevolen. Medicatie heeft bij overactieve blaas met urine-incontinentie een plaats na falen van blaastraining. Duloxetine en systemische oestrogenen worden bij inspanningsincontinentie afgeraden.

Aanpak van voorkamerfibrillatie

- Een cohortstudie onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van een combinatie van een antiaggregans en een vitamine K-antagonist bij patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronairlijden³⁷. Er waren niet minder coronaire *events* of trombo-embolieën met de combinatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur of van een vitamine K-antagonist + clopidogrel, dan met een vitamine K-antagonist alleen. De combinaties verhogen daarentegen het risico van ernstige bloeding. In een recente Schotse richtlijn wordt de combinatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur bij patiënten met VKF en coronair lijden afgeraden, wat in lijn ligt met hoger vermelde en andere studies³⁸.

- Een meta-analyse onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) in verschillende indicaties bij ouderen >75 jaar^{39, 40}. De auteurs includeerden gerandomiseerde studies waarin rivaroxaban, apixaban of dabigatran werden vergeleken met conventionele behandeling (vitamine K-antagonisten, heparines met laag moleculair gewicht of acetylsalicylzuur). Met de NOAC's is het risico van majeure bloeding of klinisch relevante bloeding niet hoger dan met conventionele behandeling. Het risico van CVA en systemisch embol is met de NOAC's lager. Niet alle studies rapporteerden bloedingen en geen enkele studie rapporteerde nierfunctie of lichaamsgewicht. Een beperking van deze gerandomiseerde studies is het feit dat de geïncludeerde patiënten in relatief goede gezondheid verkeerden (weinig comorbiditeit, weinig polyfarmacie). De gegevens van deze meta-analyse staan in contrast met eerder gepubliceerd observationeel onderzoek dat wel een verhoogd risico van bloeding aantoonde. De auteurs van de meta-analyse suggereren dat het risico van bloedingen meer beïnvloed wordt door comorbiditeit dan door hogere leeftijd, en manen toch aan tot voorzichtigheid bij ouderen met gedaalde nierfunctie of laag lichaamsgewicht, wat in de lijn ligt van andere bevindingen.

- Een systematische review vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende therapeutische opties die het sinusritme herstellen of de ventrikelfrequentie vertragen⁴¹. Bij oudere patiënten met geen of slechts beperkte klachten van voorkamerfibrillatie is medicamenteus vertragen van het ventriculaire ritme (*rate control*) even werkzaam op de eindpunten sterfte en CVA als medicamenteus herstel-

len van het ritme (*rhythm control*). De studies die antiaritmica onderling vergeleken, zijn te beperkt om een bepaald antiaritmicum boven een ander te verkiezen. Wel waren diltiazem en verapamil werkzaamere dan digoxine in het vertragen van het ventriculaire ritme. Uit deze systematische review blijkt eveneens dat bij jonge patiënten (in deze review "gemiddeld 55 jaar") met paroxismale voorkamerfibrillatie herstel van het sinusritme met pulmonale vene-isolatie (PVI), een vorm van ablatie, werkzaamere is dan antiaritmica op vlak van recidief van voorkamerfibrillatie na 12 maanden. De auteurs stelden dat geen conclusie mogelijk was over andere ablatietechnieken en over oudere populaties.

- Een recente gerandomiseerde studie vergeleek katheterablatie (PVI) met antiaritmica bij patiënten met symptomatische paroxismale VKF die nog geen eerdere behandeling hadden gekregen⁴². In de medicatiegroep trad bij 72,1% van de patiënten binnen de 2 jaar een recidief op, in de ablatiegroep bij 54,5%. Op het eindpunt levenskwaliteit was er geen verschil tussen beide groepen. Bij 9% van de ablatie-ingrepen traden er ernstige complicaties op waarvan cardiale tamponade de meest frequente was. Ablatie als eerste stap moet zeker verder bestudeerd worden om een genuanceerdere selectie mogelijk te maken.

Aanpak van hooikoorts, aanpak van vaginale fluor: over deze onderwerpen verschenen in het afgelopen jaar waren er geen gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota van de redactie

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

- **Riociguat (Adempas®▼)**; hoofdstuk 1.13.1.) is een stimulator van oplosbaar guanylaatcy-clase en heeft vasodilerende eigenschappen. Het is aanvaard voor behandeling van bepaalde vormen van pulmonale hypertensie. De voor-naamste ongewenste effecten van riociguat zijn hoofdpijn, duizeligheid, hypotensie, gastro-intestinale last en perifeer oedeem. Teratogeniteit werd gerapporteerd bij het dier. Riociguat is een substraat van CYP3A4 en van P-glycoproteïne (P-gp)(zie tabellen Ib en Id in de Inleiding van het Repertorium). Gelijktijdige toediening van nitraten of fosfodiësterase type 5-inhibitoren is gecontra-indiceerd omwille van het verhoogde risico van hypotensie. Er zijn geen vergelijkende gegevens met geneesmiddelen van andere klas-sen die gebruikt worden in deze indicatie. De doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn van riociguat zijn nog niet bekend.¹

- **Teriflunomide (Aubagio®▼)**; hoofdstuk 12.3.2.14.) is een immunomodulator voor oraal gebruik, aanvaard als monotherapie voor recidi-verende en herstellende multiple sclerose. Teriflu-nomide is de actieve metabool van leflunomide, een immunomodulator gebruikt bij reumatoïde artritis (zie hoofdstuk 9.2.2.). Het profiel van ongewenste effecten van teriflunomide is verge-lijikbaar met dat van leflunomide: vooral gastro-intestinale last, alopecie, hepatotoxiciteit, hema-tologische stoornissen, hypertensie en verhoogde gevoeligheid voor infecties. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap om-wille van een mogelijk risico van teratogeniteit. De resultaten van de beschikbare studies tonen een statistisch significante vermindering van het

jaarlijkse aantal opstoten met teriflunomide ten opzichte van placebo, maar het klinische voor-deel is beperkt, en een effect op de verergering van de handicap werd niet aangetoond. Er is geen bewijs van superioriteit van teriflunomide ten opzichte van interferon. Hoewel terifluno-mide, zoals fingolimod [zie Folia maart 2012], het voordeel heeft van een behandeling langs orale weg, dient men rekening te houden met de be-perkte doeltreffendheid, de potentieel ernstige ongewenste effecten, de hoge kostprijs en de be-perktere ervaring met deze nieuwe geneesmid-delen. Deze geneesmiddelen zijn dan ook geen eerste keuze in deze indicatie [in verband met de behandeling van recidiverende en herstellende multiple sclerose, zie Folia maart 2009].²

- **Aflibercept (Zaltrap®▼)**; hoofdstuk 13.6.) is een inhibitor van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), die reeds beschikbaar was als oplossing voor intravitreale injectie voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (Eylea®▼; zie 16.10). Aflibercept is nu aanvaard, aan hogere doses, voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom, in as-sociatie met chemotherapie. De winst in overle-vingsduur in studies was hooguit enkele weken. Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar met bevacizumab, een andere VEGF-inhibitor ge-bruikt bij de behandeling van gemetastaseerd co-lorectaal carcinoom. De ongewenste effecten van aflibercept zijn deze van de VEGF-inhibitoren: arteriële hypertensie, arteriële trombo-embolie, bloedingen, intestinale perforaties. De plaats van aflibercept bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom is nog niet duidelijk.³

1 *Australian Prescriber* 2014;37:1-2

2 *Australian Prescriber* 2013;36:1-2 ; *La Revue Prescrire* 2014;34:808-12 ; *Pharma Selecta* 2014;30:29-31

3 *La Revue Prescrire* 2014;34:258 1 à 4

GEEN ARGUMENTEN VOOR SPIRONOLACTON BIJ HARTFALEN MET BEWAARDE EJECTIEFRACTIE

In de Folia van maart 2014 werd aandacht besteed aan de behandeling van chronisch hartfalen. We meldden dat de behandeling van hartfalen met bewaarde ejection fraction (linkerventrieklejection fraction > 50%) slechts in beperkte mate onderzocht is en dat tot nog toe voor geen enkele behandeling een gunstig effect op harde eindpunten werd aangetoond.

Recent werden de resultaten van de TOPCAT-studie met spironolacton bij personen met hartfalen met bewaarde ejection fraction gepubliceerd¹. In deze dubbelblinde studie werden 3.445 patiënten met licht tot matig ernstig hartfalen (NYHA-klasse II-III) en bewaarde ejection fraction gerandomiseerd naar spironolacton 15 tot 45 mg daags of placebo. Alle patiënten kregen reeds de standaardbehandeling met een kaliumverliezend diureticum, een ACE-inhibitor of sartaan en een β -blokker. Na 3,3 jaar was

het primaire eindpunt (een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, succesvol gereanimeerde hartstilstand en hospitalisatie omwille van hartfalen) opgetreden bij 18,6% van de patiënten behandeld met spironolacton en bij 20,4% in de placebogroep, een niet-significant verschil. Hyperkaliëmie trad vaker op bij patiënten behandeld met spironolacton, ondanks het feit dat patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie uitgesloten werden uit de studie.

Bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejection fraction wordt aanbevolen behandeling met een kaliumverliezend diureticum in te stellen om de klachten zoals longoedeem tegen te gaan; toevoegen van een ACE-inhibitor of een β -blokker kan overwogen worden. Op dit moment zijn er geen argumenten om een behandeling met spironolacton op te starten bij deze patiënten.

1 N Engl J Med 2014;370:1383-92 (doi: 10.1056/NEJMoa1313731) met editoriaal 1453-4 (doi: 10.1056/NEJMe1401231)

VALPROÏNEZUUR: EUROPESE HEREVALUATIE VAN HET RISICO TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Het teratogene karakter van valproïnezuur, met o.a. risico van neuraalbuisdefecten, is reeds lang bekend. Daarenboven is er een sterk vermoeden dat, bij blootstelling in utero, valproïnezuur het risico van autisme verhoogt, en de cognitieve vermogens op lange termijn negatief beïnvloedt.

Deze gegevens worden bevestigd in een recente evaluatie, na de publicatie in 2013 van nieuwe studies over deze risico's, door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* of PRAC) van het *European Medicines Agency* (EMA)¹. Het PRAC benadrukt dat er bij kinderen die *in utero* blootgesteld zijn aan valproïnezuur, een risico bestaat van misvormingen (zoals neuraalbuisdefecten en gespleten gehemelte) van ongeveer 11%, tegenover een achtergrondrisico van 2 tot 3%. Recente observationele studies versterken eveneens het vermoeden van een verhoogd risico van ontwikkelingsstoornissen (o.a. problemen met leren lopen of spreken, geheugen-

stoornissen, spraak- en taalstoornissen) bij kinderen in de voorschoolse leeftijd die in utero blootgesteld waren aan valproïnezuur, en van een verhoogd risico van autisme.

Op basis van deze gegevens beveelt het PRAC aan om valproïnezuur niet te gebruiken voor de behandeling van epilepsie en bipolaire stoornissen bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare leeftijd of vrouwen die zwanger zijn, behalve bij gebrek aan een doeltreffend en goed verdragen alternatief. Indien valproïnezuur bij een vrouw in de vruchtbare periode de enige mogelijke optie is, moet een doeltreffende anticonceptie gestart worden.

Het gebruik van valproïnezuur voor de preventie van migraine is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd is anticonceptie strikt noodzakelijk.

In een van de volgende nummers van de Folia zal meer uitgebreid aandacht worden besteed aan het teratogene risico van anti-epileptica.

1 www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm: "valproate", documenten van 10/10/14 en 14/11/14. zie ook www.fagg.be (bericht van 13/10/14)

