

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Februari 2016
Volume 43
Nummer 2

Behandeling van diarree door
Clostridium difficile

> **blz. 10**

Recente informatie januari 2016:
apremilast, siltuximab, dibotermine
alfa, methysergide, pizotifeen,
efedrine nasaal

> **blz. 13**

Goed om te weten

- Moet de plaats van
methylfenidaat bij kinderen en
adolescenten met ADHD opnieuw
geëvalueerd worden ?

> **blz. 14**

- Striktere controle van de
systolische bloeddruk
(<120 mmHg): nuttig voor
sommige patiënten?

> **blz. 16**

Geneesmiddelenbewaking:
risico van subacute cutane *lupus*
erythematosus, zij het zeer laag, met
protonpompinhibitoren

> **blz. 18**

**VANAF 2017:
GEEN FOLIA MEER OP PAPIER**

> **blz. 12**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het is belangrijk te beseffen dat het vinden van *Clostridium difficile* in de darm, op zich geen reden is om een behandeling in te stellen. *Clostridium difficile* is een van die kiemen waarbij het belangrijk is te beseffen dat de aanwezigheid ervan (in de darm) geen reden is om deze uit te roeien. Behandeling van een darminfectie met *Clostridium difficile* is slechts nodig als er naast duidelijke klinische tekenen van infectie (diarree, ileus of toxisch megacolon), ook toxines worden aangetoond in de feces. Meer informatie over preventie en behandeling van diarree door *Clostridium difficile* wordt in deze Folia gegeven.

2016 is het laatste jaar dat de Folia in een gedrukte vorm worden verdeeld. Vanaf 2017 zal er enkel nog een elektronische versie van de Folia gepubliceerd worden. Dit lijkt een logische evolutie in een tijd dat de kosten (financieel, maar ook invloed op het milieu) te zwaar worden ten opzichte van elektronische alternatieven die ook meer mogelijkheden bieden. Onze grootste uitdaging bij deze omschakeling is om u, lezers, proactief informatie te kunnen blijven aanbieden. Daarvoor hebben we uw hulp nodig! In deze Folia meer informatie hierover. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijft na 2016 wel nog in gedrukte vorm verschijnen.

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 Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; 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 Repertorium)

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 Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), H. Marsily, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, 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 of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

BEHANDELING VAN DIARREE DOOR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

De behandeling van diarree door *Clostridium difficile* is enkel gerechtvaardigd bij een bewezen diagnose die berust zowel op het klinisch beeld als op het aantonen van toxines in de feces. Bij lichte tot matige vormen blijft metronidazol de eerstekeuzebehandeling. Bij ernstige vormen of in geval van multipelere recidieven is vancomycine langs orale weg te verkiezen. Bij hoog risico van recidieven kan fidaxomycine een alternatief zijn. Wat betreft transplantatie van fecale microbiota zijn de gegevens nog zeer beperkt en de ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend.

Diarree door *Clostridium difficile* is een frequente nosocomiale infectieziekte die meestal het gevolg is van inname van antibiotica zoals clindamycine, cefalosporines, penicillines en chinolonen. Andere risicofactoren zijn gevorderde leeftijd, langdurige hospitalisatie, behandeling met PPI's of antitumorale middelen, de aanwezigheid van comorbiditeit zoals een chronische nieraandoening of een inflammatoire darmziekte. De diarree is het gevolg van de productie van toxines ten gevolge van de proliferatie van toxinogene stammen.

De infectie wordt overgebracht door sporen die zeer lang persisteren, ook in het externe milieu. *Clostridium difficile* is geen invasieve kiem, en asymptomatische kolonisatie is niet geassocieerd aan een verhoogd risico van diarree door *Clostridium difficile*. Recidieven van infectieuze diarree door *Clostridium difficile* treden frequent op na stoppen van de behandeling, vooral bij ouderen en immuungedepriëerde patiënten, en als er vooraf reeds multipelere recidieven waren. De behandeling van diarree door *Clostridium difficile* werd reeds besproken in de Folia van november 2006; sindsdien werden nieuwe behandelingen voorgesteld en in dit artikel wordt een update gegeven op basis van

twee recente systematische reviews, verschenen in de *JAMA*¹ en de *New England Journal of Medicine*².

Diagnose

De diagnose van diarree door *Clostridium difficile* berust op het aantonen van toxines in de feces bij een symptomatische patiënt, d.w.z. bij aanwezigheid van diarree of radiologische tekenen van ileus of toxisch megacolon. Het aantonen van *Clostridium difficile* bij coprocultuur laat niet toe een diagnose van diarree door *Clostridium difficile* te stellen. Het is ook niet nuttig na de behandeling een fecesanalyse uit te voeren om eradicatie van *Clostridium difficile* na te gaan.

Preventie

De preventie van diarree door *Clostridium difficile* berust in de eerste plaats op het rationele gebruik van antibiotica en op de hygienische maatregelen om de verspreiding van de sporen te vermijden. De sporen kunnen niet vernietigd worden met alcoholische oplossingen, en aan het verzorgend personeel wordt aanbevolen de handen grondig te wassen met water en zeep [zie ook Folia september 2008]. De rol van probiotica in de preventie van diarree door *Clostridium difficile*

1 *JAMA* 2015; 313: 398–408 (doi:10.1001/jama.2014.17103)

2 *N Engl J Med* 2015; 372:1539–48 (doi:10.1056/NEJMra1403772)

is niet duidelijk aangetoond; sommige gegevens suggereren wel een preventief effect van probiotica ten aanzien van een eerste episode of van recidieven van diarree door *Clostridium difficile*. Probiotica worden in het algemeen goed verdragen, maar voorzichtigheid is geboden bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met ernstige comorbiditeiten, aangezien bij deze risicopatiënten gevallen van systemische infecties tijdens gebruik van probiotica werden gerapporteerd.

Behandeling

De behandeling bestaat er in de eerste plaats in de vocht- en elektrolytenbalans te corrigeren en de inname van het antibioticum verantwoordelijk voor de kolonisatie met *Clostridium difficile* indien mogelijk te stoppen. Transitinhibitoren zoals loperamide zijn te vermijden. Antibiotherapie dient gegeven te worden.

Eerste episode

De behandeling van een eerste episode van diarree door *Clostridium difficile* bestaat uit antibiotherapie met metronidazol of vancomycine. Bij lichte tot matig ernstige vormen van diarree door *Clostridium difficile* is de werkzaamheid van beide antibiotica vergelijkbaar in termen van genezingspercentage en risico van recidieven; metronidazol langs orale weg (500 mg 3 x/dag gedurende 10-14 dagen) blijft de eerstekeuzebehandeling. Bij contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende respons op metronidazol is vancomycine langs orale weg³ (125 mg 4x/dag gedurende 10 tot 14 dagen) een alternatief, maar de kostprijs is hoger. Indien het verantwoordelijk antibioticum niet kan worden gestopt omwille van een ernstige

infectie, moet de behandeling met metronidazol of vancomycine voortgezet worden tot één week na stoppen van het verantwoordelijk antibioticum.

Bij ernstige vormen van diarree door *Clostridium difficile* (d.w.z. bij aanwezigheid van systemische symptomen, hyperleukocytose, tekenen van colitis op scan of bij endoscopie), is vancomycine langs orale weg³ (125 à 500 mg 4x/dag gedurende 10 tot 14 dagen) doeltreffender dan metronidazol, en daarom te verkiezen. Indien de behandeling niet langs orale weg kan toegediend worden (bv. in geval van ileus of toxisch megacolon) wordt vancomycine soms gebruikt langs rectale weg in associatie met metronidazol intraveneus, maar de gegevens hierover zijn beperkt.

Recidieven

Er wordt aanbevolen het eerste recidief van diarree door *Clostridium difficile* op dezelfde manier te behandelen als de initiële episode. Bij verdere recidieven wordt behandeling met vancomycine aanbevolen. Fidaxomicine (200 mg langs orale weg 2x/dag gedurende 10 dagen), een antibioticum verwant met de macroliden, is een alternatief. Fidaxomicine lijkt even doeltreffend als vancomycine, maar er zijn minder recidieven. Er zijn geen gegevens over de doeltreffendheid van fidaxomicine bij zeer ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door de hypervirulente stam (ribotype 027) van *Clostridium difficile* [zie Folia september 2014]. Bovendien moet er rekening worden gehouden met de zeer hoge kostprijs van fidaxomicine. Transplantatie van fecale microbiota, d.w.z. inoculatie van darmbacteriën uit feces van

3 In België bestaan er geen specialiteiten meer op basis van vancomycine voor oraal gebruik, maar het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.

gezonde donors, zou doeltreffend zijn bij recidiverende vormen van diarree door *Clostridium difficile* resistent aan de andere behandelingen. De gegevens hierover zijn echter nog zeer beperkt en de ongewenste

effecten van deze aanpak op lange termijn zijn niet bekend. Voorzichtigheid is dus geboden, vooral bij immuungedeprimeerde patiënten of patiënten met een inflammatoire darmaandoening.⁴

4 DTB 2014; 52: 141-4

VANAF 2017: STOPZETTING GEDRUKTE FOLIA

Vanaf 2017 zal er enkel nog een elektronische versie van de Folia gepubliceerd worden. De grootste uitdaging bij deze omschakeling is om een efficiënte wijze onze farmacotherapeutische informatie door een zo breed mogelijk publiek gelezen te krijgen. De redactie van het BCFI onderzoekt nog volop hoe we dit best kunnen bereiken. Elke tip van u, lezer, is hierbij welkom (via redactie@bcfi.be)!

Het blijft de bedoeling van de redactie om maandelijks een Folia-nummer te bundelen, dat dan via mail in plaats van via de post zal verspreid worden aan wie hiervoor ingeschreven is. Sommige artikels en flashes zullen op onze website reeds *early online* te raadplegen zijn. Belangrijk farmacotherapeutisch nieuws waarvan de redactie oordeelt dat het snel moet verspreid worden (bv. belangrijke nieuwe studies, recent gedetecteerde ongewenste effecten, belangrijke

aanpassingen van reglementering, Recente informatie), zal op de website “in de kijker” geplaatst worden als een “Goed om te weten”-bericht, en wie hiervoor ingeschreven is zal hiervan via een mail verwittigd worden: voor een online-inschrijving wordt momenteel een applicatie ontwikkeld die via onze website toegankelijk zal zijn in de loop van maart 2016.

PS. Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium blijft ook na 2016 beschikbaar op papier. De editie 2016 van het Repertorium zal op papier verdeeld worden in de maanden mei-juni, en zal op de BCFI-website beschikbaar zijn in de loop van maart, samen met de update “maart 2016” van het Repertorium. Op dat ogenblik zal ook de vernieuwde BCFI-website gelanceerd worden. Meer details daarover en over de belangrijkste wijzigingen in de editie 2016 volgen in de Folia van maart.

IN VERBAND MET ONZE ZUSTERORGANISATIES

- De nieuwe editie van het "Formularium Ouderenzorg", uitgegeven door Farmaka, is beschikbaar, en dit in een nieuwe lay-out: zie www.farmaka.be

- Het maandblad Minerva is sinds dit jaar alleen nog online beschikbaar en niet meer als

gedrukte versie: zie www.minerva-ebm.be. Om de nieuwsbrief van Minerva ("Alert") via mail te ontvangen, kunt u zich inschrijven op de website van Minerva: www.minerva-ebm.be.

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

- **Apremilast (Otezla®▼)**; hoofdstuk 12.3.2.20.), een fosfodiësterase type 4-inhibitor, is een immunomodulator met als indicatie de behandeling van psoriatische artritis en matige tot ernstige psoriasis. Naast de ongewenste effecten eigen aan de immunomodulators (infecties, verhoogd risico van maligniteiten), kan apremilast leiden tot gastro-intestinale stoornissen (diarree, nausea) en gewichtsverlies. Apremilast is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ib in de Inleiding van het Repertorium*). Er zijn geen vergelijkende gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid van apremilast ten opzichte van andere behandelingen van psoriasis. Gezien de nog zeer beperkte ervaring mag een behandeling met apremilast slechts overwogen worden bij onvoldoende antwoord op of contra-indicatie voor de conventionele behandelingen bij ernstige gevallen van psoriasis en psoriatische artritis.¹

- **Siltuximab (Sylvant®▼)**; hoofdstuk 12.3.2.21.), een monoklonaal antilichaam dat interleukine-6 inhibeert, is een immunomodulator met als indicatie de behandeling van de ziekte van Castleman (zeldzame lymfoproliferatieve ziekte). Naast de ongewenste effecten eigen aan de immunomodulators (infecties, verhoogd risico van maligniteiten), kan siltuximab leiden tot soms ernstige allergische reacties, mond-aandoeningen en huidreacties. Het gaat om een weesgeneesmiddel.²

- De specialiteit **Inductos®** (hoofdstuk 9.6.), op basis van **dibotermine alfa**, die gebruikt werd bij orthopedische chirurgie, is geschorst, op vraag van het *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*, omwille van fabricageproblemen.

- De specialiteiten **Deseril®**, op basis van **methysergide**, en **Sandomigran®**, op basis van **pizotifeen**, die gebruikt werden bij migraineprofylaxis (hoofdstuk 10.9.2.) zijn uit de markt genomen. De plaats van deze geneesmiddelen bij migraineprofylaxis was beperkt. De β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol) hebben een gunstigere risico-batenverhouding en zijn bij de meeste patiënten de eerste keuze bij migraineprofylaxis. De anti-epileptica valproïnezuur en topiramaat, alsook flunarizine en amitriptyline, zijn een alternatief voor migraineprofylaxis wanneer β -blokkers onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

- De specialiteit **Endrine®** (hoofdstuk 17.3.2.2.) is uit de markt genomen; er bestaat geen specialiteit meer op basis van **efedrine voor nasaal gebruik**. Efedrine is nog beschikbaar in inspuitable vorm voor de behandeling van acute hypotensie (hoofdstuk 1.9.1.).

1 *Australian Prescriber* 2015;38:177-8; *DTB* 2015;53:105-7

2 *La Revue Prescrire* 2015;35:890-5

MOET DE PLAATS VAN METHYLFENIDAAT BIJ KINDEREN EN ADOLESCENTEN MET ADHD OPNIEUW GEËVALUEERD WORDEN ?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 14/12/15]

De resultaten van een recente *Cochrane Review* wijzen op een matig tot groot effect van methylfenidaat op de symptomatologie van kinderen en adolescenten met ADHD, volgens het oordeel van leerkrachten. Dit effect wordt volgens de auteurs wel overschat, omdat vrijwel alle studies een hoog risico van bias vertoonden. Bij gebrek aan voldoende kwaliteitsvolle studiegegevens in een domein dat zich moeilijk leent tot gerandomiseerd klinisch onderzoek, moet de arts voor de keuze van een behandeling voor een groot deel terugvallen op expertervaring. Methylfenidaat blijft, ook na deze *Cochrane Review*, het best onderzochte geneesmiddel en een goede keuze bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD. Het is echter niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is, en de grootte van het effect is onzeker. Er zijn weinig gegevens over de effecten op lange termijn en er zijn onvoldoende vergelijkende studies met andere behandelingsopties. De frequentie van ongewenste effecten zoals slapeloosheid en verminderde eetlust is hoog. Om al deze redenen wordt niet aanbevolen om buiten een formele diagnose van ADHD een behandeling met methylfenidaat op te starten, en moet de nood aan behandeling regelmatig herbekeken worden.

Er is belangstelling in de media voor de risico-batenverhouding van methylfenidaat (Rilatine®, Concerta®, Equasym® en generieken) bij kinderen en adolescenten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* of ADHD). Aanleiding hiervoor is onder andere het verschijnen van een *Cochrane Review* (publicatie in *The BMJ*¹ met bijhorend editoriaal²).

De *Cochrane Review*

- De *Cochrane Review* includeerde 185 gerandomiseerde klinische studies over methylfenidaat. Er werden voornamelijk kinderen jonger dan 18 jaar met ADHD en een normale ontwikkeling (zonder menta-

le retardatie) bestudeerd. De mediane duur van de studies was korter dan 2 maanden.

- De resultaten van de meta-analyse wijzen op een statistisch significant effect van methylfenidaat op de symptomatologie van patiënten met ADHD. Zo was er een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (*standardized mean difference*) van -0,77 (95%-BI van -0,90 tot -0,64) op de symptomen van ADHD volgens het oordeel van de leerkrachten (19 studies, n=1698). Dit wordt als een matig tot groot effect beschouwd en komt overeen met een daling van 9,6 punten op de *ADHD rating scale* (maximumscore 72 punten; vanaf een daling van 6,6 punten spreekt men van een klinisch relevant verschil). Dit gunstig effect van methylfenidaat wordt volgens de

1 *BMJ* 2015;351:h5203 doi:10.1136/bmj.h5203

2 *BMJ* 2015;351:h5875 doi:10.1136/bmj.h5875

auteurs overschat, omdat vrijwel alle studies een hoog risico van bias vertoonden. Dit was meestal te wijten aan belangenconflicten, onvoldoende blinding van de patiënten of de personen die de beoordelingsschalen invulden, het selectief rapporteren van resultaten, of selectiebias (het selectief includeren van testpersonen). Dit verlaagt volgens de auteurs de kwaliteit van de studies en maakt de resultaten onbetrouwbaar.

- Het gebruik van methylfenidaat gaf bij een belangrijk deel van de patiënten (ongeveer 25%) aanleiding tot ongewenste effecten zoals slapeloosheid en verminderde eetlust; het risico van zeldzame maar ernstige ongewenste effecten zoals plotse cardiale dood was niet verhoogd. Dit moet echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd: de studie had onvoldoende power wat betreft deze ongewenste effecten, en de mediane studieduur was korter dan 2 maanden.

Enkele commentaren

- Methylfenidaat blijft, ook na deze *Cochrane Review*, het best onderzochte geneesmiddel en een goede keuze bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD. Het is echter niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is en de grootte van het effect is onzeker gezien de methodologische tekortkomingen van de studies. Studies uitvoeren met geneesmiddelen voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen, zeker bij kinderen, is moeilijk.³ De te beoordelen veranderingen zijn vaak niet in objectieve criteria te vatten en worden dan ook dikwijls verschillend geïnterpreteerd door ouders, leerkrachten of behandelende artsen. Een van de bijkomende problemen is het blinderen, omdat de kin-

deren op methylfenidaat opvallende (ongewenste) effecten ervaren zoals slapeloosheid. Een van de alternatieve onderzoeksmethodes zou kunnen bestaan uit observationeel onderzoek op basis van nauwkeurig geregistreerde dossiergegevens door specialisten, in combinatie met gegevens over het medicatieverbruik van ADHD-patiënten.

- De mediane duur van de studies was korter dan 2 maanden. Aangezien het vaak over jongere patiënten gaat die langdurig zullen behandeld worden, is het belangrijk dat er meer kennis is over de langetermijneffecten van methylfenidaat, onder andere op de psychosociale ontwikkeling van kinderen met ADHD. Daarnaast is er nood aan gegevens over de subgroepen die het meest baat hebben bij therapie, en zijn meer vergelijkende studies tussen verschillende behandelingen noodzakelijk.³

- Het moeilijke debat over de plaats van methylfenidaat bij kinderen wordt met deze meta-analyse niet makkelijker. Bovendien wensen patiënten en artsen steeds vaker ADHD bij volwassenen te behandelen, een gebied waar nog veel minder degelijke studies beschikbaar zijn.

- Bij gebrek aan voldoende kwaliteitsvolle studiegegevens, moet de arts voor de keuze van een behandeling van ADHD voor een groot deel terugvallen op expertervaring. De frequentie van mineure ongewenste effecten is hoog; ernstige ongewenste effecten zijn vermoedelijk zeer zeldzaam maar de frequentie is niet precies te bepalen met de huidige gegevens [zie ook Folia mei 2012]. Er zijn weinig gegevens over de effecten op lange termijn, en over vergelijkende studies met andere behandelingsopties. Om al deze redenen wordt niet aanbevolen om

3 *BMJ* 2015;350:h2168 (doi:10.1136/bmj.h2168)

buiten een formele diagnose van ADHD starten en moet de noodzaak tot behandeling met methylfenidaat op te behandeling regelmatig geëvalueerd worden.

STRIKTERE CONTROLE VAN DE SYSTOLISCHE BLOEDDRUK (<120 mmHg): NUTTIG VOOR SOMMIGE PATIËNTEN?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 01/12/15]

In de huidige richtlijnen voor de behandeling van hypertensie wordt als streefwaarde, zowel bij patiënten met laag risico als bij patiënten met hoog risico (o.a. diabetici, patiënten met chronisch nierlijden), < 140 mmHg systolische bloeddruk voorgesteld, en 140 à 150 mmHg bij 80-plussers. Striktere controle van de systolische bloeddruk (streefwaarde < 120 mmHg) bleek in de recente SPRINT-studie geassocieerd aan een daling van de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit, reden waarom de studie voortijdig werd afgebroken. De studie gebeurde bij een sterk geselecteerde populatie (o.a. exclusie van diabetici en patiënten met antecedenten van CVA) en de resultaten ervan kunnen niet zomaar veralgemeend worden naar alle personen met hypertensie. De gunstige sterftecijfers moeten ook afgewogen tegenover een hoger risico van ernstige ongewenste effecten zoals syncope of acute nierinsufficiëntie. In afwachting van het zorgvuldig afwegen van de resultaten van de SPRINT-studie ten opzichte van eerdere gegevens, is er momenteel geen reden om van de bestaande richtlijn af te wijken.

In de afgelopen weken was er in de medische wereld veel aandacht voor de SPRINT-studie, waarvan de resultaten recent verschenen in *The New England Journal of Medicine*¹. In deze, door de Amerikaanse overheid gesubsidieerde, gerandomiseerde studie werd het effect van intensieve bloeddrukverlagende behandeling (streefwaarde <120 mmHg systolisch) vergeleken met standaardbehandeling (streefwaarde < 140 mmHg systolisch). Criteria voor deelname aan de studie waren: leeftijd minstens 50 jaar, systolische bloeddruk 130 tot 180 mmHg (behandeld of niet behandeld) en verhoogd cardiovasculair risico. Personen met diabetes, hartfalen of voorgeschiedenis van CVA en personen verblijvend in een

rusthuis werden uitgesloten van deelname. De geplande studieduur bedroeg 6 jaar.

De studie werd voortijdig gestopt na een mediane opvolgingsduur van 3,26 jaar omwille van gunstiger resultaten in de intensief behandelde groep. Het primair eindpunt (een samengesteld eindpunt van myocardiinfarct en andere acute coronaire syndromen, CVA, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit) trad significant minder vaak op in de intensief behandelde groep, vergeleken met standaardbehandeling: 5,2% versus 6,8% events; dit komt overeen met een *Number Needed to Treat* of NNT= 61 over 3 jaar, d.w.z. dat 61 patiënten gedurende 3 jaar intensief moeten behandeld worden om 1 ex-

1 *N Engl J Med* 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1511939) met editoriaal (doi: 10.1056/NEJMe1513991 en doi: 10.1056/NEJMe1513301), online publicatie op 09/11/2015

tra event te vermijden. De totale mortaliteit was ook significant lager in de intensief behandelde groep: 3,3% versus 4,5%; NNT= 90. Ernstige ongewenste effecten zoals hypotensie, syncope en acute nierinsufficiëntie traden significant vaker op in de intensief behandelde groep. Voor syncope bedroeg de *Number Needed to Harm* of NNH 90, voor acute nierinsufficiëntie was dit 56.

Enkele commentaren en aanvullingen

Verhoogd cardiovasculair risico als inclusie criterium
Zoals hoger vermeld, was “verhoogd cardiovasculair risico” een belangrijk inclusie criterium van de SPRINT-studie. “Verhoogd cardiovasculair risico” betekent dat minstens één van volgende factoren aanwezig was:

- symptomatisch of asymptomatisch (bv. verminderde enkel-arm index) cardiovasculair lijden, maar geen CVA;
- chronische nierinsufficiëntie (eGFR 20 - 59 ml/min/1,73m²);
- Framingham-risicoscore op fataal of niet-fataal cardiovasculair event binnen de 10 jaar \geq 15% (deze score komt niet overeen met het in Europa gebruikte SCORE-model dat het risico op fataal cardiovasculair event rapporteert);
- leeftijd \geq 75 jaar.

Onderzoekers die niet verbonden zijn aan de SPRINT-studie schatten op basis van een grote nationale gegevensbank dat ongeveer 8% van alle volwassen Amerikanen en ongeveer 17% van de volwassen Amerikanen met hypertensie voldoen aan de inclusiecriteria van de SPRINT-studie². Dit betekent meteen ook dat de resultaten van de SPRINT-studie niet zomaar te veralgemenen zijn naar de totale populatie van hypertensiepatiënten.

Onderzoekspopulatie

- De personen opgenomen in de SPRINT-studie (n= 9.361) waren gemiddeld ongeveer 68 jaar oud, 28 % was 75 jaar of ouder. De gemiddelde BMI bedroeg 30 en de eGFR als maat voor de nierfunctie bedroeg bij aanvang van de studie 72 ml/min/1,73m². Ongeveer de helft van de patiënten werd behandeld met acetylsalicylzuur, 43% met een statine en 90% nam reeds antihypertensiva voor de start van de studie. Bij aanvang van de studie had een derde van de patiënten een systolische bloeddruk \leq 132 mmHg, een derde een bloeddruk van 132-145 mmHg en een derde een bloeddruk \geq 145 mmHg.

- Zoals hoger vermeld werden patiënten met diabetes, hartfalen of voorgeschiedenis van CVA uitgesloten uit deze studie. Een eerder gepubliceerde grote studie, de ACCORD-studie³, had hetzelfde onderzoeksopzet als de huidige SPRINT-studie, maar dan wel bij patiënten met diabetes en verhoogd cardiovasculair risico. In de ACCORD-studie werd geen significante winst vastgesteld met intensieve bloeddrukbehandeling (streefwaarde $<$ 120 mmHg systolisch). De reden van deze tegenstrijdige resultaten is momenteel niet duidelijk.

Studiemedicatie

De keuze van het geneesmiddel werd vrij overgelaten aan het oordeel van de behandelende arts: thiazidediuretica, ACE-inhibitoren en sartanen, β -blokkers en dihydropyridinecalciumantagonisten werden gebruikt. In de intensief behandelde groep kregen de patiënten gemiddeld 2,8 antihypertensiva, in de groep met standaardbehandeling was dit 1,8. Patiënten werden zeer strikt opgevolgd, met controle om de 3 maanden.

2 *J Am Coll Cardiol* (doi : 10.1016/j.jacc.2015.10.037), online publicatie 31/10/2015

3 *N Engl J Med* 2010 ;362 :1575-85 (doi : 10.1056/NEJMoa1001286)

Uitkomsten

Zoals hoger vermeld bleek de intensievere behandeling superieur voor het samengesteld primair eindpunt en voor de totale mortaliteit. De winst voor het primair eindpunt werd voornamelijk bepaald door een winst qua hartfalen en cardiovasculaire mortaliteit; het aantal myocardinfarcten of CVA's verschilde echter niet significant.

Besluit

In afwachting van het zorgvuldig afwegen van de resultaten van de SPRINT-studie ten opzichte van eerdere gegevens, is er momenteel geen reden om van de bestaande richtlijnen af te wijken. Bovendien blijkt in de dagelijkse praktijk het streefdoel van minder dan 140 mmHg systolische bloeddruk zeer moeilijk te halen⁴.

4 *Heart Metab* 2011 ;50 :32-5.

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

RISICO VAN SUBACUTE CUTANE LUPUS ERYTHEMATOSUS, ZIJ HET ZEER LAAG, MET PROTONPOMPINHIBITOREN

In de SKP en de bijsluiters van alle protonpompinhibitoren (PPI) zal toegevoegd worden dat er een zeer laag risico is van subacute cutane *lupus erythematosus* (*subacute cutaneous lupus erythematosus* of SCLE), al dan niet met artralgie.¹ Er zal aanbevolen worden om bij optreden van SCLE, de rol van het PPI te overwegen, en, zoals bij elke vorm van cutane *lupus erythematosus*, blootstelling aan de zon te vermijden. De beslissing van deze SKP-aanpassing werd genomen door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) naar aanleiding van de analyse van spontane meldingen in de Europese Unie, gepubliceerde gevallen en de resultaten van een *case-control* studie². De resultaten van de *case-control* studie suggereren dat het risico van SCLE bij patiënten onder PPI's driemaal hoger is dan het risico dat gezien wordt in de algemene populatie.

Gezien het veelvuldig gebruik van PPI's en het geringe aantal gevallen, lijkt het risico echter zeer laag. SCLE kan weken, maanden of zelfs jaren na het begin van de inname van de PPI optreden. De lesies verdwijnen meestal spontaan na stoppen van de PPI.

Commentaar van het BCFI

Hoewel dit risico van SCLE zeer laag is, voegt het zich bij de andere ongewenste effecten van PPI's, zoals hypomagnesiëmie [zie Folia juli 2013], interstitiële nefritis [zie Folia maart 2007], fracturen [zie Folia april 2009], infecties door *Clostridium difficile*, *Salmonella* en *Campylobacter* [zie Folia juni 2012] en *community-acquired pneumonia*. Dit maakt dat bij patiënten onder langdurige behandeling met een PPI, de behandeling regelmatig moet herzien worden.

1 www.gov.uk/drug-safety-update/proton-pump-inhibitors-very-low-risk-of-subacute-cutaneous-lupus-erythematosus ; *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015;53:125

2 *Br J Dermatol* 2010;167:296-305

