

DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Aanpak van ADHD

- De evidentie over de mogelijk positieve invloed van omega-3- en omega-6-vetzuren op de ADHD-symptomen bij kinderen met ADHD is tegenstrijdig en moeilijk te interpreteren vanwege de verschillen in onderzochte dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur. Waar een gunstig effect gevonden wordt, is de winst beperkt¹⁻³.
- Methylfenidaat en atomoxetine hebben een vergelijkbaar effect op de ADHD-symptomen. Studies tonen dat de langwerkende vorm van methylfenidaat wel een beter resultaat geeft dan atomoxetine. De methodologische tekortkomingen van de beschikbare studies vragen om bevestiging in verder onderzoek^{4,5}.
- Bij volwassenen met ADHD kan psychotherapie de ADHD-symptomen verminderen. Methylfenidaat, amfetamines en atomoxetine zijn werkzaam dan placebo, maar geven ook meer ongewenste effecten⁶. Over de veiligheid van langdurig medicatiegebruik zijn er nog onvoldoende gegevens.

Aanpak van angststoornissen

- Twee nieuwe meta-analyses bevestigen de boodschap in de vorige update van de Transparantiefiche: antipsychotica verminderen de symptomen van veralgemeende angst op korte termijn (studieduur max. 8 weken), maar hebben geen bijkomend effect als ze toegevoegd worden bij patiënten resistent aan de basisbehandeling met antidepressiva (met of zonder benzodiazepines). In deze studies worden de antipsychotica vaak stopgezet wegens ongewenste effecten. Antipsychotica zijn bij veralgemeende angst niet werkzaam dan antidepressiva en zijn niet aan te bevelen vanwege de fre-

quente en mogelijk ernstige ongewenste effecten⁷⁻¹⁰.

- Bij kinderen met depressie is een verhoogd risico van zelfmoordgedachten gesignaleerd na het gebruik van SSRI's. De Amerikaanse FDA stelt dat een hoger risico voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten is¹¹. Een nieuwe meta-analyse van placebogecontroleerde RCT's over fluoxetine, gebaseerd op individuele patiëntengegevens, kon geen significant verhoogd risico van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag bij jongeren met depressie aantonen^{12,13}. Er zijn wel een aantal bedenkingen bij deze meta-analyse. De meeste geanalyseerde gegevens waren afkomstig van studies gesponsord door de producent van fluoxetine, en het is niet duidelijk of ook niet-gepubliceerde studies werden opgenomen. De analyses hebben voornamelijk betrekking op de eerste 8 weken van behandeling omdat de gegevens over langere termijn schaars waren. De meta-analyse biedt dus geen definitief antwoord op de controverse omtrent de veiligheid van antidepressiva bij jongeren met depressie.
- Volgens een RCT bij adolescenten met angststoornissen is cognitieve gedragstherapie via internet even werkzaam als *face-to-face* cognitieve gedragstherapie door een psycholoog (beide na 12 weken ongeveer 30% succes t.o.v. 4% in de controlegroep). Zowel de adolescent als zijn ouders kregen therapie. Therapie via internet biedt interessante mogelijkheden in deze leeftijdsgroep omdat de meeste adolescenten geen hulp zoeken voor hun angststoornis^{14,15}.

Aanpak van benigne prostaathypertrofie

Voor tadalafil 5 mg, een fosfodiësterase type 5-inhibitor voor de behandeling van

erectiestoornissen, hebben de FDA en het EMA de indicatie “behandeling van benigne prostaathypertrofie” aanvaard. Twee gerandomiseerde studies konden een statistisch significante verbetering van de *International Prostate Symptom Score* (I-PSS, een gevalideerde vragenlijst) aantonen in vergelijking met placebo. Het verschil met placebo bedroeg 2,6 punten op een schaal van 0 tot 35, waar een minimumverschil van 4 punten als klinisch betekenisvol wordt beschouwd¹⁶⁻¹⁸. Deze studies leveren geen informatie over eventuele combinaties met andere geneesmiddelen voor behandeling van benigne prostaathypertrofie zoals α -blokkers of 5- α -reductase-inhibitoren.

Aanpak van slapeloosheid

In de Transparantiefiche werd reeds gewezen op een verhoogd risico van parasomniën, amnesie en hallucinaties bij gebruik van zolpidem en zaleplon (dit laatste is niet op de markt in België). Er blijven bij geneesmiddeleninstanties meldingen komen over het optreden van deze potentieel ernstige ongewenste effecten¹⁹. Artsen die overwegen om zolpidem voor te schrijven, moeten hun patiënten over dit risico informeren.

Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

- In de lokale behandeling van hooikoorts zijn de nasale corticosteroïden het best bestudeerd en het meest werkzaam, maar het kan meerdere dagen duren voordat een goed resultaat wordt bekomen. In studies van korte duur bij patiënten met matige tot ernstige hooikoortsklachten bleek het associëren van azelastine (een intranasaal antihistaminicum) aan fluticason nasaal meer doeltreffend dan elk van beide producten in monotherapie. De behandeling

bleek werkzaam vanaf de eerste dag. Er zijn geen gegevens over behandeling langer dan 2 weken^{20,21}. Een vaste associatie van deze twee middelen is in België niet beschikbaar.

- Een allergeenextract van 5 verschillende grassoorten voor sublinguale desensibilisatie werd onderzocht bij 633 volwassen patiënten gedurende 3 jaar. Opstarten van de behandeling 2 of 4 maanden vóór het begin van het pollenseizoen werd vergeleken met placebo. Het primair eindpunt was een symptoomscore van 0 tot 18, waarin ook rekening werd gehouden met het gebruik van andere hooikoortsmedicatie. Na 3 jaar behandeling bedroeg deze score 5,3 punten in de placebogroep en 3,5 punten in de actief behandelde groepen, een statistisch significant maar klinisch beperkt verschil. Er was geen significant verschil tussen de kortere en de langere behandelingsduur. De voornaamste ongewenste effecten waren jeuk in de mond en irritatie van de keel^{22,23}.

Aanpak van voorkamerfibrillatie

- In de Folia van maart 2012 werd de plaats van de nieuwe orale anticoagulantia (dabigatran en rivaroxaban) reeds besproken. De conclusie was dat een vitamine K-antagonist de eerste keuze blijft bij vele patiënten, maar dat dabigatran en rivaroxaban alternatieven kunnen zijn bij patiënten bij wie een behandeling met een vitamine K-antagonist moeilijk te regelen is. Ondertussen is ook apixaban Europees geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie bij VKF. Er werden nog steeds geen vergelijkende studies tussen de verschillende nieuwe orale anticoagulantia gepubliceerd.

- In enkele kleine studies werd gezocht naar een antidoot voor de nieuwe orale anticoagulantia. Protrombinecomplexconcentraat (PCC) zou het antitrombotisch effect van ri-

varoxaban neutraliseren, maar niet dat van dabigatran^{24,25}. De concentratie van dabigatran in het bloed kan door dialyse verminderd worden en theoretisch zou dit het antitrombotisch effect kunnen verminderen²⁶. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van stollingsfactoren of vers bevroren plasma als antidoot voor dabigatran²⁷.

- Een update van een Cochrane-review over anti-aritmica voor het behouden van het sinusritme na cardioversie wijzigt een eerder besluit. Na inclusie van 11 nieuwe RCT's besluiten de auteurs van de meta-analyse dat de β -blokker metoprolol significant de kans op recidief van voorkamerfibrillatie vermindert en dat met sotalol, net als met de anti-aritmica van klasse IA (disopyramide en kinidine), er een toename is van de mortaliteit: in deze studies ging behandeling met sotalol van 166 patiënten gedurende 1 jaar, gepaard met 1 extra overlijden²⁸.

Aanpak van type 2-diabetes

- Exenatide s.c. 2 mg 1x/week is Europees geregistreerd, maar momenteel is deze hooggedoseerde vorm niet beschikbaar in België. De werkzaamheid qua glykemische controle is vergelijkbaar met deze van andere antidiabetica; gegevens van studies met harde eindpunten zijn nodig om de juiste plaats van deze middelen bij de aanpak van type 2-diabetes te situeren. In een studie bij patiënten die niet eerder behandeld waren voor type 2-diabetes werd exenatide voor wekelijkse toediening vergeleken met metformine, pioglitazon of sitagliptine. Na 26 weken behandeling waren er geen relevante verschillen tussen de groepen wat betreft glykemische controle. Met pioglitazon nam het gewicht toe, met de andere middelen was er een daling van het lichaamsgewicht. Er waren geen

meldingen van majeure hypoglykemie^{29,30}. In een andere studie werd bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met orale antidiabetica, toevoegen van exenatide wekelijks, vergeleken met toevoegen van insuline glargine eenmaal daags. Na 84 weken behandeling was de daling van het HbA1c in beide groepen vergelijkbaar. Met exenatide daalde het gewicht, met insuline glargine nam het gewicht toe. Er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie^{31,32}.

- De werkzaamheid van de DPP-4-inhibitoren (syn. gliptines) wat betreft glykemische controle is vergelijkbaar met deze van andere orale antidiabetica; gegevens van studies met harde eindpunten zijn nodig om de juiste plaats van deze middelen bij de aanpak van type 2-diabetes te situeren. Een recente meta-analyse bundelde de studies waarin de gliptines werden vergeleken met andere antidiabetica. In monotherapie bleek de werkzaamheid van gliptines en metformine vergelijkbaar. In associatie met metformine, bleken de gliptines even werkzaam op het HbA1c als pioglitazon of sulfamiden, maar met een groter gewichtsverlies³³. In een studie verschenen na de zoekdatum van de meta-analyse bleek toevoegen van linagliptine aan een behandeling met metformine even werkzaam als toevoegen van het sulfamide glimepiride³⁴.
- Patiënten met een goede glykemische controle hebben geen baat bij het toevoegen van insuline in de vroege fase van type 2-diabetes. In een studie met patiënten met recent gediagnosticeerde, goed geregelde type 2-diabetes, bleek het toevoegen van insuline aan de behandeling gedurende 6 jaar niet te leiden tot een daling van het aantal micro- en macrovasculaire incidenten³⁵.
- Er wordt algemeen aanbevolen om, bij het opstarten van insuline omwille van

het falen van een behandeling met metformine, de behandeling met metformine verder te zetten. In een meta-analyse bleek de associatie van metformine met insuline ietwat werkzaamere dan insuline alleen wat betreft glykemische controle, gewichtsverlies en nood aan insuline; wat betreft het optreden van ernstige hypoglykemie waren de resultaten niet eenduidig. Er werd echter geen significant voordeel gevonden voor de associatie met betrekking tot totale en cardiovasculaire mortaliteit. De meeste studies waren echter van korte duur (< 1 jaar), en de auteurs stellen dat studies van langere duur nodig zijn om de eventuele meerwaarde van de associatie van insuline en metformine te evalueren³⁶.

Aanpak van urine-incontinentie

- Bij mannen met overactieve blaas zonder obstructieve symptomen is blaastraining even werkzaam als oxybutynine onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling (niet beschikbaar in België). Het aantal micties per dag was na 8 weken blaastraining evenveel verminderd als met medicatie. De blaastraining bestond uit onder begeleiding aanleren van bekkenbodemoefeningen, uitstellen van de mictie, technieken om het urge-gevoel te onderdrukken en beperken van de vochtinname 's avonds^{37,38}.

- Twee recente systematische reviews over de medicamenteuze aanpak van urine-incontinentie bevestigen de conclusie van de Transparantiefiche: anticholinergica hebben een statistisch significant, maar klinisch beperkt effect. Tussen de verschillende anticholinergica is er geen relevant verschil in werkzaamheid. Kortwerkend oxybutynine geeft, vergeleken met preparaten met vertraagde vrijstelling en nieuwere anti-

cholinergica, vaker aanleiding tot mond-droogte^{39,40}.

- In een kleinschalige studie (n=58) bij postmenopauzale vrouwen met overactieve blaas werd geen verschil gevonden tussen lokale toediening van lage doses oestrogenen via vaginale ring en oxybutynine oraal 5 mg tweemaal per dag. Na 12 weken bleek de vermindering van het aantal micties in beide groepen even groot (3 tot 4,5 micties minder per dag). In België is er geen vaginale ring met alleen oestrogenen op de markt^{41,42}.

- Een Cochrane-review over botulinetoxine werd recent geüpdatet en de auteurs hebben na inclusie van 14 nieuwe studies hun besluit gewijzigd. Ze besluiten dat botulinetoxine werkzaam is bij patiënten met overactieve blaas, maar benadrukken dat er nog te weinig gegevens zijn over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, over de ideale dosis en over het toedieningsinterval. De patiënten in de studies hadden vóór de studie onvoldoende respons op anticholinergica of verdroegen deze niet⁴³.

Geneesmiddelen bij dementie

- De Domino-studie onderzocht wat de beste behandelingsstrategie is bij thuiswonende patiënten die behandeld worden met een cholinesteraseremmer, en progressie vertonen naar matige tot ernstige dementie. Voortzetten van donepezil resulteert in minder achteruitgang in het cognitief functioneren en de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) dan overschakelen naar placebo, maar er was geen verschil in levenskwaliteit. De studie geeft geen antwoord op de cruciale vraag of voortzetten van de behandeling de opname van de patiënt in een instelling kan uitstellen. Toe-

voegen van memantine aan de behandeling met donepezil is niet zinvol; overschakelen van donepezil naar memantine gaf ietwat betere resultaten dan stopzetten van de behandeling, maar de winst ten opzichte van placebo was beperkt^{44,45}.

- Cholinesterase-inhibitoren hebben ten opzichte van placebo een beter effect op de uitkomsten cognitief functioneren, ADL en algemeen oordeel van de behandelaar, bij patiënten met parkinsondementie. Anderzijds geven ze meer kans op het stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten. Over hun waarde bij patiënten met lewy-body-dementie zijn er slechts weinig studies en de bevindingen zijn niet eenduidig⁴⁶⁻⁴⁸.

- Nieuwe evidentie bevestigt dat antipsychotica slechts een beperkt effect hebben

op de gedragsstoornissen bij dementie, en gepaard gaan met een verhoogd risico van overlijden. Voorzichtigheid blijft geboden bij het voorschrijven van gelijk welk antipsychoticum^{7,8,49,50}.

- Wat betreft de doeltreffendheid van antidepressiva bij depressieve patiënten met dementie, blijft de evidentie ontoereikend^{51,52}.

Aanpak van **dermatomycosen** en **fluor vaginalis**: over dit onderwerp verschenen in het afgelopen jaar geen nieuwe gegevens die een vermelding in deze update vereisen.

Nota

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

Flash

- Sinds 1 juli 2012 zijn de **terugbetalingsmodaliteiten van zuurstoftherapie gewijzigd** (details via www.riziv.be/drug/nl/other-pharmaceutical-supplies/oxygen/index.htm). Deze wijzigingen volgen op de aanbevelingen van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg over “Zuurstoftherapie thuis” (KCE reports 156A, via www.kce.fgov.be). Een van de wijzigingen betreft het onderscheid tussen kortetermijnzuurstoftherapie en langetermijnzuurstoftherapie. De officina-apotheker komt enkel nog tussen in de *kortetermijnzuurstoftherapie*, die door een huisarts of specialist kan voorgeschreven worden in volgende indicaties: acute hypoxemie (bv. ten gevolge van COPD of chronisch hartfalen), hypoxemie bij palliatieve patiënten en clusterhoofdpijn. De apotheker kan, afhanke-

lijk van de indicatie, zuurstof als gas of in een oxyconcentrator afleveren; vloeibare zuurstof, een duurder vorm, wordt voorbehouden voor de langetermijnzuurstoftherapie. De terugbetaling van kortetermijnzuurstoftherapie is beperkt tot 3 maanden per jaar, en een machtiging van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling is nodig, behalve voor patiënten die bij hun verzekeringsinstelling geregistreerd zijn als palliatief patiënt waarvoor de melding op het voorschrift “derdebetalersregeling van toepassing” volstaat. Voor de *langetermijnzuurstoftherapie* wordt de patiënt systematisch doorverwezen naar de dienst pneumologie of pediatrie van een ziekenhuis; de terugbetaling gebeurt binnen het kader van een revalidatie-overeenkomst tussen het RIZIV en deze diensten.