

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
November 2016
Volume 43
Nummer 10

Moet de plaats van paracetamol bij artrosepijn herbekeken worden?

> **blz. 82**

Recente informatie oktober 2016: acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril, edoxaban, mepolizumab, dapagliflozine, tolvaptan, lumacaftor + ivacaftor, fyto-oestrogenen

> **blz. 86**

Ongewenste effecten van protonpompinhibitoren (PPI's): recente publicaties en stand van zaken

> **blz. 88**

Geneesmiddelenbewaking: cardiovasculaire risico's van methylfenidaat

> **blz. 90**

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

> **Inschrijven voor de elektronische versie via www.bcfi.be**

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

www.bcfi.be

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Is paracetamol nog eerste keuze bij artrosepijn? Recent is de prominente plaats die in de meeste richtlijnen aan paracetamol werd gegeven bij de aanpak van artrosepijn in vraag gesteld. Het BCFI is van mening dat paracetamol nog steeds een eerste keuze is bij artrosepijn. Inderdaad, de studies die de aanleiding vormen tot de twijfel voldoen niet om met genoeg zekerheid paracetamol naar het achterplan te verwijzen.

Protonpompinhibitoren worden op grote schaal en dikwijls voor lange periodes gebruikt. Deze middelen worden over het algemeen goed verdragen, wat te frequent gebruik in de hand werkt. Naast de algemeen bekende ongewenste effecten zoals nausea, diarree, hoofdpijn, rash en verhoogd risico van gastro-intestinale infecties en pneumonie, zijn er echter ook aanwijzingen voor een aantal zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten. Een reden te meer om de risico-batenverhouding van elk PPI-gebruik regelmatig opnieuw te evalueren. Meer hierover in deze Folia.

Dit is het voorlaatste nummer van de Folia dat op papier verschijnt. Vergeet niet u op onze elektronische versie te abonneren via onze website!

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 Paep (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), 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.

MOET DE PLAATS VAN PARACETAMOL BIJ ARTROSEPIJN HERBEKEKEN WORDEN?

In twee recente meta-analyses van gecontroleerde gerandomiseerde studies, werd voor de behandeling met paracetamol (3 à 4 g per dag) bij knie- en heupartrose geen klinisch relevante winst gevonden op pijn en functioneren ten opzichte van placebo, ongeacht de behandelingsduur. De auteurs van de meta-analyses, alsook van bijhorende editoriaalen, stellen paracetamol als eerste keuze bij artrosepijn in vraag. Zij suggereren dat bewegingstherapie, alleen of gecombineerd met lokale NSAID's of met kortdurend en intermitterend gebruik van orale NSAID's, rekening houdend met het individuele risico van gastro-intestinale en cardiovasculaire complicaties, de beste aanpak is.

Het BCFI is van oordeel dat de twee meta-analyses niet toelaten om de plaats van paracetamol en NSAID's bij artrosepijn fundamenteel te wijzigen. Een verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's lijkt zeer risicovol, gezien het risico van ernstige gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire ongewenste effecten, zeker bij de (meestal oudere) artrosepatiënten met vaak een hoger risico van deze ongewenste effecten. Opvallend is dat er in de studies niet alleen voor paracetamol, maar ook voor vaak gebruikte NSAID's zoals ibuprofen, naproxen en celecoxib, geen klinisch relevant effect werd gevonden. Op het terrein is er ook controverse ontstaan omtrent het verlaten van paracetamol als eerste keuze. Wel zetten de resultaten van deze studies aan tot een weloverwogen gebruik van paracetamol en vormen ze een aanleiding tot regelmatige (her)evaluatie van elke behandeling. Over de veiligheid van paracetamol schreven we in de Folia van april 2015 dat er nog geen kwaliteitsvolle evidentie is voor een causaal verband tussen de inname van normale doses paracetamol en ernstige ongewenste effecten.

Huidige aanbevelingen over de aanpak van artrosepijn

Momenteel berust de aanpak van artrosepijn volgens het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium [zie hoofdstuk 9.4. Artrose] en de meeste andere bronnen¹ in de eerste plaats op niet-medicamenteuze maatregelen zoals specifieke fysieke oefeningen en vermijden van overbelasting en, in geval van overgewicht, zorgen voor gewichtsverlies. Indien de pijn hinderlijk blijft, kan medicamenteuze behandeling nodig zijn; bij voorkeur wordt gestart met paracetamol of,

bij artrose ter hoogte van knieën of handen, met een lokaal niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Orale NSAID's worden enkel aanbevolen bij onvoldoende pijncontrole (bv. in geval van een inflammatoire component) en worden omwille van de gastro-intestinale en cardiovasculaire ongewenste effecten best zo kort mogelijk gebruikt; een maagbeschermende behandeling is in dit laatste geval te overwegen bij risicopatiënten. Opioiden hebben een heel beperkte plaats wegens het gebrek aan evidentie, het potentieel optreden van afhanke-

1 www.nice.org.uk/guidance/cg177

lijkheid en andere belangrijke ongewenste effecten (o.a. sedatie, obstipatie, duizeligheid, euforie, nausea,...), zeker bij ouderen [zie ook Folia september 2016].

Recente meta-analyses met betrekking tot de werkzaamheid van paracetamol

De auteurs van recente meta-analyses verschenen in *The BMJ*² en *The Lancet*³, rapporteren dat paracetamol bij pijn ten gevolge van heup- of knieartrose niet werkzaam is dan placebo: in beide meta-analyses werd voor paracetamol slechts een zeer gering, niet klinisch relevant effect gevonden op pijn en functioneren. Niet alleen voor paracetamol, maar ook voor vaak gebruikte NSAID's zoals ibuprofen, naproxen en celecoxib, werd geen klinisch relevant effect gevonden.

Meer details

In de meta-analyse van Machado et al in *The BMJ*² werd de werkzaamheid van paracetamol ten opzichte van placebo geëvalueerd bij artrosepijn (heup- en knieartrose). Er werden 10 gecontroleerde, gerandomiseerde studies (RCT's) geïncludeerd (n= 3.541 patiënten) waarin de werkzaamheid van paracetamol (3 à 4 g per dag) werd bestudeerd bij behandeling van artrosepijn op onmiddellijke (0-2 weken) tot korte termijn (2-12 weken). De auteurs besloten dat er een gering statistisch significant, maar niet klinisch relevant effect was op pijn en functioneren. Zo verminderde ten opzichte van placebo de globale pijnscore op onmiddellijke en korte termijn met slechts 3,3 en 3,7 mm op een pijnschaal met gradatie van 0 tot 100 mm, wat ruim onder het klinisch relevant beschouwde minimum van 9 mm ligt.

Da Costa et al publiceerden de resultaten van een netwerkmeta-analyse in *The Lancet*.³ De meta-

analyse includeerde 74 gerandomiseerde studies (n= 58.556) en vergeleek verschillende doseringen NSAID's (ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en rofecoxib), paracetamol en placebo onderling. Bij netwerkmeta-analyse wordt voornamelijk gebruik gemaakt van een indirecte vergelijkingsmethode. Bijvoorbeeld bij gebrek aan een rechtstreeks vergelijkende studie tussen diclofenac en paracetamol, worden deze middelen indirect vergeleken op basis van studies die diclofenac versus placebo en paracetamol versus placebo onderzochten.

Voor 3 g of 4 g paracetamol per dag werd een klein statistisch significant, maar klinisch niet relevant effect gevonden op pijn (effect overeenkomend met een verbetering met 4 mm op een pijnschaal gaande van 0 tot 100 mm), wat vergelijkbaar is met de resultaten uit de eerste meta-analyse. De resultaten varieerden niet in functie van de behandelingsduur (1 week à 12 maanden). Ook voor veel NSAID's werd geen significant effect gevonden: ibuprofen 1.200 of 2.400 mg/dag, naproxen 750 of 1.000 mg/dag en diclofenac aan 100 mg/dag. Enkel voor diclofenac 150 mg/dag en etoricoxib 60 mg/dag was er een klinisch relevant effect op pijn en functioneren (14 mm verbetering op de pijnschaal), ongeacht de behandelingsduur.

De auteurs van de meta-analyses, alsook van bijhorende editorialem, stellen paracetamol als eerste keuze bij artrosepijn in vraag.⁴⁻⁶ Ze suggereren dat bewegingstherapie⁶, al dan niet in combinatie met lokale NSAID's of kortdurend en intermitterend gebruik van orale NSAID's, rekening houdend met het individuele risico van gastro-intestinale en cardiovasculaire complicaties^{4,5}, de beste aanpak is.

2 *BMJ* 2015; 350:h1225; doi: 10.1136/bmj.h1225

3 *Lancet* 2016; doi:10.1016/S0140-6736(16)30002-2

4 *Lancet* 2016, editorial; doi: 10.1016/S0140-6736(15)01170-8

5 *BMJ* 2016;352;i1609; doi: 10.1136/bmj.i1609

6 *BMJ* 2015; 350:h1352; doi: 10.1136/bmj.h1352

Meta-analyse met betrekking tot de veiligheid van paracetamol

Er verscheen een systematisch overzicht van observationele studies naar de ongewenste effecten van paracetamol⁷ waarin een dosisafhankelijke toename van totale mortaliteit en van ernstige cardiovasculaire, gastro-intestinale en renale ongewenste effecten werd beschreven. De oorspronkelijke studies vertoonden echter te veel beperkingen om te kunnen besluiten dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen de inname van paracetamol en de beschreven ongewenste effecten. [Zie Folia april 2015]

Enkele commentaren bij de meta-analyses

- Studies met betrekking tot artrosepijn hebben te kampen met een aantal problemen: de symptomen zijn heel variabel in de tijd, er is heterogeniteit binnen de patiëntengroepen, er is vaak een groot placebo-effect en het eindpunt is moeilijk te standaardiseren.

Artrose is een heterogene aandoening waarbij pijnklachten bij dezelfde patiënt sterk kunnen variëren in de tijd, waardoor de effecten over een bepaalde studieperiode moeilijk kunnen geëvalueerd worden. Ook de klinische tekenen zijn erg variabel. De artrosepatiënten kunnen dan ook binnen een klinische studie een zeer heterogene groep vormen. Bovendien is het zeer moeilijk de pijnbeoordeling te standaardiseren en de verschillende pijnschalen te vergelijken.

- De patiëntenpopulatie en de behandelingsduur in de studies zijn vaak niet representatief voor de situatie in de klinische praktijk: studies bij relatief jonge en gezonde patiënten.

De patiënten die in de meta-analyses geïnccludeerd werden, waren relatief jong (gemiddeld

jonge zestigers) en vertoonden enkel heup- of knie-artrose. De studieduur bij de netwerkmeta-analyse varieerde tussen 6 weken en een jaar (mediane duur van 12 weken) met een vast doseringsschema, terwijl patiënten in de praktijk vaker kortdurend (≤ 2 weken) NSAID's gebruiken.⁴

- De betrouwbaarheid van de resultaten van meta-analyses wordt, naast de kwaliteit van de geïnccludeerde studies, ook beïnvloed door de grootte van de patiëntengroep (het aantal studies en het aantal geïnccludeerde patiënten); oudere producten zijn daardoor vaak ondervertegenwoordigd.

Opvallend aan de netwerkmeta-analyse is de grote variabiliteit in effectgrootte voor de verschillende geneesmiddelen en de verschillende doses. De meest betrouwbare resultaten werden bekomen met de recentere geneesmiddelen (zoals bv. coxibs), terwijl andere, vaak oudere middelen, ondervertegenwoordigd zijn (paracetamol in 9 versus celecoxib in 39 van de 74 geïnccludeerde studies).

- Bij netwerkmeta-analyse worden verschillende geneesmiddelen en doseringen op een kunstmatige wijze onderling vergeleken.

Er zijn weinig rechtstreeks vergelijkende studies over verschillende geneesmiddelen bij de behandeling van pijn bij artrosepatiënten. Bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkende studies tussen verschillende geneesmiddelen bij eenzelfde patiëntengroep, probeert men deze vergelijking op een kunstmatige wijze te maken met behulp van een indirecte vergelijking (netwerkmeta-analyse). De resultaten van een netwerkmeta-analyse moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, aangezien de oorspronkelijke studies niet werden uitgevoerd op patiëntengroepen met identieke eigenschappen en in dezelfde studiecontext.

- De doseringsschema's van de verschil-

7 *Ann Rheum Dis* 2016; 75:552-559; doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

lende geneesmiddelen in de netwerkmeta-analyse zijn niet vergelijkbaar.

De grotere werkzaamheid van diclofenac ten opzichte van andere NSAID's uit de netwerkmeta-analyse zou eventueel kunnen verklaard worden door het feit dat diclofenac, één van de meest potente NSAID's, relatief overgedoseerd werd ten opzichte van andere geneesmiddelen.⁴

- In de preliminaire versie van de meest recente NICE-aanbeveling (februari 2014) werd het routinematig voorschrijven van paracetamol (3 à 4 g per dag) reeds in vraag gesteld bij artrose van de knie en andere gewrichten. Gezien de controversie die hierover ontstond, zal men de aanbeveling pas herzien na een globale herevaluatie van alle farmacotherapeutische opties.

Conclusies van het BCFI

- De resultaten van deze recente meta-analyses laten niet toe om algemeen toepasbare conclusies te trekken, of om aanbevelingen te herzien in verband met het gebruik van paracetamol en NSAID's bij patiënten met artrosepijn. Studies met betrekking tot artrosepijn hebben vele beperkingen; de (netwerk)meta-analyses waarin ze geïnccludeerd worden, moeten met nog grotere voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

- Paracetamol blijft, dankzij zijn relatief gunstig veiligheidsprofiel, voorlopig nog steeds een rationele eerste keuze bij artrosepijn, wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende zijn. Een verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's lijkt zeer risicovol, zeker bij de (meestal oudere)

artrosepatiënten met vaak een hoger risico voor gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire complicaties.⁸ Volgens de resultaten van deze netwerkmeta-analyse zijn hoge doses diclofenac en etoricoxib doeltreffend tegen artrosepijn. Diclofenac en etoricoxib zijn echter geassocieerd aan een belangrijk risico van ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct, cerebrovasculair accident, cardiovasculaire mortaliteit, hartfalen) en, vooral voor diclofenac, gastro-intestinale complicaties (maagulcus, gastro-intestinale bloedingen) [zie Folia september 2014] waardoor ze niet geschikt zijn om als eerste keuze te worden gebruikt. Ook opioïden bieden noch een onderbouwd, noch een veilig alternatief.

- Voor patiënten met artrosepijn is zelfmanagement van pijnklachten essentieel, waarbij de patiënt mee moet beslissen of er nood is aan pijnmedicatie.

- Het risico van ongewenste effecten met paracetamol is gering maar hepatotoxiciteit bij overdosering is een ernstig probleem. Voorzichtigheid is zeker geboden bij patiënten bij wie de drempel voor levertoxiciteit door paracetamol is verlaagd: zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en personen met volgende risicofactoren: alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie Folia april 2011].

- De resultaten van deze recente meta-analyses zetten aan om, bij elk gebruik van paracetamol bij artrosepijn, de effecten regelmatig te evalueren en bij onvoldoende gunstig effect de behandeling te stoppen.

8 *Age Ageing*, 2013 Mar;42 Suppl 1:i1-57. doi: 10.1093/ageing/afs200

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

- **Trinomia®** (hoofdstuk 1.16.) is een eerste vaste associatie met in eenzelfde harde capsule zowel **acetylsalicylzuur** (100 mg), **atorvastatine** (20 mg) en **ramipril** (2,5 mg, 5 mg of 10 mg). De indicatie in de SKP van Trinomia® is de secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die goed gecontroleerd zijn met elk van de individuele bestanddelen. De strategie van vaste combinatie van meerdere actieve bestanddelen of *poly pill* verhoogt waarschijnlijk de therapietrouw maar er is geen evidentie dat hiermee betere resultaten bekomen worden dan met een meer klassieke strategie waarbij de voornaamste risicofactoren individueel behandeld worden, met aanpassing van de doses. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen.¹

- **Edoxaban (Lixiana®▼)**; hoofdstuk 2.1.2.3.) is een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC), vroeger aangeduid als *Novel (non-vitamin K) Oral Anticoagulant* (NOAC). Het betreft een factor Xa-inhibitor, zoals rivaroxaban en apixaban. Edoxaban heeft als indicaties

- de trombo-embolische preventie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie bij patiënten met één of meerdere risicofactoren;
- de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie.

De aanbevolen dosering bedraagt 60 mg per dag in één dosis (in geval van diepe ve-

neuze trombose of longembolie, na toediening gedurende minstens 5 dagen van een heparine). Zoals voor de andere factor Xa-inhibitoren zijn de voornaamste ongewenste effecten van edoxaban: bloedingen, anemie, gastro-intestinale problemen en stijging van de leverenzymen. Leverinsufficiëntie is een contra-indicatie en voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie. Edoxaban is een substraat van P-gp.

In de vergelijkende *non-inferiority*-studies (ENGAGE AF-TIMI48² en Hokusai-VTE³) was edoxaban even doeltreffend als warfarine in termen van preventie van cerebrovasculair accident, systemische embolie of trombo-embolisch recidief. Edoxaban was geassocieerd aan een lager risico van intracraniele bloedingen maar aan een verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen. De klinische ervaring met edoxaban is nog beperkt en er zijn geen vergelijkende studies met de andere DOAC's. Er is dus geen bewijs dat edoxaban een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere orale anticoagulantia.⁴

- **Mepolizumab (Nucala®▼)**; hoofdstuk 4.1.9.), een gehumaniseerd monoklonaal anti-lichaam gericht tegen interleukine-5, heeft als indicatie de behandeling van ernstig persistent eosinofiel astma bij volwassenen. Hoewel de meeste astmapatiënten goed reageren op de klassieke onderhoudsbehandeling van astma, heeft een minderheid van de patiënten (< 5%) persistentere symptomen ondanks hoge doses

1 PLOS Medicine 2015;12:e1001862 (doi:10.1371/journal.pmed.1001862)

2 N Engl J Med 2013;369:2093-104 (doi:10.1056/NEJMoa1310907)

3 N Engl J Med 2013;369:1406-15 (doi:10.1056/NEJMoa1306638)

4 La Revue Prescrire 2016;393:486-7; Pharm Sel 2016;32:14-17

inhalatiecorticosteroiden. Toediening van corticosteroiden per os is in dat geval noodzakelijk. Bij een belangrijk aantal van deze patiënten wordt een persisterende ontsteking met een hoog eosinofielgehalte gezien. Mepolizumab, in subcutane injectie om de 4 weken, kan in dit geval gebruikt worden als onderhoudsbehandeling in associatie met andere geneesmiddelen. In de klinische studies leidde mepolizumab tot een geringe vermindering van het aantal jaarlijkse exacerbaties (1 exacerbatie minder/patiënt/jaar) en een statistisch significante vermindering van de doses orale corticosteroiden die nodig waren. De ongewenste effecten van mepolizumab zijn vergelijkbaar met deze van omalizumab (vooral reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, gewrichtspijn, onmiddellijke of later optredende overgevoelighedsreacties). Rekening houdend met het beperkte aantal betrokken patiënten, de onzekerheden omtrent zijn werkzaamheid en veiligheid op lange termijn, en zijn zeer hoge kostprijs, lijkt de plaats van mepolizumab bij de aanpak van astma zeer beperkt. Het RIZIV voorziet een terugbetaling onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).⁵

- **Dapagliflozine (Forxiga®▼**; hoofdstuk 5.1.9.) is een inhibitor van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren, zoals canagliflozine en empagliflozine. Het hypoglykemiërend effect van gliflozinen is gebaseerd op vermindering van de reabsorptie van glucose in de nieren, wat resulteert in glucosurie. Gliflozinen worden gebruikt bij type 2-diabetes, alleen of in associatie met andere antidiabetica. De ongewenste effecten van dapagliflozine zijn vergelijkbaar met deze van de andere gliflozinen (vooral urogenitale infecties, candida-vulvovaginitis, polyurie met risico

van dehydratie en van hypotensie). Een risico van diabetische ketoacidose werd gerapporteerd met dapagliflozine, zoals met de andere gliflozinen. Gegevens over een effect van dapagliflozine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontbreken. Langetermijnstudies zijn nodig om de veiligheid op lange termijn te evalueren. Vergelijkende studies met de andere gliflozinen ontbreken en het is niet bewezen dat dapagliflozine een meerwaarde heeft. Rekening houdend met de beperkte werkzaamheid op het HbA1c-gehalte, de onzekerheden over de veiligheid en de nog beperkte ervaring, is dapagliflozine, zoals de andere gliflozinen, geen eerstekeuze-antidiabeticum.⁶

- **Tolvaptan (Jinarc®▼**; hoofdstuk 7.4.), een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, is het eerste geneesmiddel dat voorgesteld wordt voor de aanpak van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte. De indicatie in de SKP is als volgt: “vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen met chronische nierziekte en tekenen van snelle progressie van de ziekte”. De voornaamste ongewenste effecten zijn hepatotoxiciteit en risico van dehydratie. Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie, en de leverfunctie dient vóór en tijdens de behandeling gecontroleerd te worden. In een klinische studie was er met tolvaptan na 3 jaar een vermindering van het totale niervolume (gemeten op MRI), maar de groei van de cysten was niet verhinderd, en er was geen regressie. Het gunstig effect verdwijnt na stoppen van de behandeling, wat een chronische behandeling met tolvaptan vereist, terwijl de veiligheid van tolvaptan op lange termijn onzeker is. De risico-batenverhouding van tolvaptan is dus nog onduidelijk.⁷

5 *La Revue Prescrire* 2016;36:647-9 ; *Pharm Sel* 2016;32:37-9

6 *La Revue Prescrire* 2013;33:813; *Pharm Sel* 2012;28:81-3; *Aust Prescr* 2013;36:174-9 (doi:10.18773/austprescr.2013.071);

- **Orkambi®**▼ (hoofdstuk 20.3.) is een vaste associatie van **ivacaftor** (reeds beschikbaar in monotherapie onder de specialiteitsnaam Kalydeco®) en **lumacaftor** voor de behandeling van mucoviscidose veroorzaakt door bepaalde mutaties van het gen dat codeert voor CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), betrokken bij de aanmaak van mucus. De voornaamste ongewenste effecten zijn dyspneu, diarree, nausea en hepatotoxiciteit. In de klinische studies leidde de associatie ivacaftor + lumacaftor ten opzichte van placebo tot een verbetering van de longfunctie

(gemeten met de ESW), en tot een vermindering van ongeveer 30 à 40% van de bronchiale exacerbaties waarbij ziekenhuisopname of intraveneuze antibiotherapie nodig was. Het is echter niet duidelijk in welke mate deze associatie een meerwaarde betekent ten opzichte van ivacaftor alleen.⁸

- De specialiteit **Gynosoya®** (hoofdstuk 6.3.1.4.) die gebruikt werd voor de behandeling van warmte-opwellingen tijdens de menopauze, is uit de markt genomen. Er bestaat geen geneesmiddelen-specialiteit meer op basis van **fyto-oestrogenen**.

7 www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrad/

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) met editoriaal *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

ONGEWENSTE EFFECTEN VAN PROTONPOMPINHIBITOREN (PPI'S): RECENTE PUBLICATIES EN STAND VAN ZAKEN

Uit steeds meer observationele gegevens blijkt dat regelmatig gebruik van PPI's kan leiden tot zeldzame, maar mogelijk ernstige ongewenste effecten. Nierlijden, dementie, gastro-intestinale infecties, pneumonie, botfracturen en malabsorptie van magnesium en vitamine B12 zijn beschreven. Hoewel een causaal verband tussen gebruik van PPI's en deze ongewenste effecten niet eenduidig is aangetoond en de frequentie ervan waarschijnlijk laag is, is het belangrijk de risico-batenverhouding van elke behandeling met PPI's o.a. in het licht van deze ongewenste effecten regelmatig te evalueren. Het is aangewezen PPI's enkel voor te schrijven voor onderbouwde indicaties, in de laagst mogelijke dosis en de nood voor behandeling regelmatig te herzien.

Protonpompinhibitoren (PPI's) worden in België, zoals ook in andere landen, vaak en langdurig voorgeschreven. Onderbouwde indicaties van PPI's zijn voornamelijk refluxoesofagitis en preventie en behandeling van gastroduodenaal ulcus; er bestaan weinig studies over het gebruik bij dyspepsie die niet op reflux berust of bij andere gastro-intestinale klachten [zie Transparantiefiche Maagklachten]. De decennialange ervaring met

deze middelen geeft aan dat PPI's over het algemeen goed verdragen worden. De meest frequente ongewenste effecten zijn nausea, diarree, hoofdpijn en rash; rebound reflux na stoppen van de behandeling treedt ook vaak op, wat kan leiden tot onterecht hervatten van de behandeling. Anderzijds zijn er steeds meer signalen over zeldzame, maar mogelijk ernstige, ongewenste effecten bij regelmatig gebruik van PPI's. De meeste gegevens

over deze ongewenste effecten berusten op observationeel onderzoek, een onderzoeksdesign dat heel gevoelig is aan verstorende variabelen en waaruit weliswaar een associatie, maar geen causaliteit kan afgeleid worden.

- **Nierlijden:** uit 2 recent gepubliceerde prospectieve cohortstudies blijkt regelmatig gebruik van PPI's het risico van *chronische nierinsufficiëntie* met 30-50% te verhogen vergeleken met niet-gebruik of gebruik van H₂-antihistaminica^{1,2}. Het was eerder al gekend dat gebruik van PPI's kan leiden tot *acute interstitiële nefritis* [zie Folia maart 2007], wat recent werd bevestigd in een aantal studies³.

- **Dementie:** in een recent gepubliceerde prospectieve cohortstudie bleek regelmatig gebruik van PPI's bij ouderen geassocieerd aan een ongeveer 40% verhoogd risico van het ontwikkelen van dementie, vergeleken met niet-gebruik⁴. Er is geen plausibel mechanisme bekend voor het ontstaan hiervan.

- **Gastro-intestinale infecties:** in een meta-analyse van observationele studies

bleek het gebruik van PPI's het risico van gastro-intestinale infecties, o.a. door *Clostridium difficile*, met 70% te verhogen, vergeleken met niet-gebruik³³ [zie ook Folia mei 2012].

- **Pneumonie:** de gegevens rond PPI-gebruik en risico van *community acquired pneumonia* (CAP) zijn niet eenduidig: in sommige studies werd een verhoogd risico van CAP vastgesteld, in andere studies niet³.

- **Osteoporose en fractuurrisico:** in een meta-analyse van observationele studies bleek regelmatig gebruik van PPI's het risico van osteoporotische fracturen te verhogen met ongeveer 30%³ [zie ook Folia april 2009].

- **Malabsorptie van magnesium en vitamine B₁₂:** voornamelijk bij langdurig gebruik van PPI's is hypomagnesiëmie [zie ook Folia juli 2013] en vitamine B₁₂-deficiëntie beschreven³.

- **Subcutane lupus erythematosus:** behandeling met PPI's zou in zeldzame gevallen leiden tot het ontwikkelen van subcutane lupus erythematosus [zie Folia februari 2016].

1 *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46 (doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193)

2 *J Am Soc Nephrol* 2016 (doi : 10.1681/ASN.2015121377), online publicatie 14/04/2016

3 *JAMA Intern Med* 2016;176:172-4 en *CMAJ* 2015 (doi: 10.1503 /cmaj.150570)

4 *JAMA Neurology* 2016 Feb 15 (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791) met editoriaal (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4931), online publicatie 01/04/2016

CARDIOVASCULAIRE RISICO'S VAN METHYLFENIDAAT

Er is al langer ongerustheid over de cardiovasculaire risico's (plotse hartdood, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hartfalen, hartritmestoornissen, hypertensie) bij chronisch gebruik van de centrale stimulantia methylfenidaat en atomoxetine. De gegevens uit retrospectieve cohortstudies bij kinderen met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder* of ADHD) zijn geruststellend, maar deze studies hebben hun beperkingen, en een geringe risicotename is niet uit te sluiten [zie Folia mei 2012 en februari 2016]. Een nieuwe retrospectieve cohortstudie in *The BMJ* includeerde kinderen met ADHD waarbij een cardiovasculair probleem werd vastgesteld tijdens een behandeling met methylfenidaat (atomoxetine werd niet bestudeerd). De studie onderzocht de timing van het optreden van cardiovasculaire ongewenste effecten bij deze patiënten. Het ging in deze studie over een geselecteerde populatie van kinderen met o.a. een hogere prevalentie van aangeboren hartafwijkingen (x 5) en een hoger gebruik van antipsychotica (x 2,5). Om deze reden zijn de resultaten niet zomaar te extrapoleren naar de algemene populatie.

De studie toont dat er, vergeleken met de behandelingsvrije periodes, kort na de start (in de eerste 3 dagen) van een behandeling met methylfenidaat een verdubbeling is van het risico van hartritmestoornissen (bv. paroxysmale tachycardie, AV-blok, VKF en flutter) en na 1 tot 8 weken ook een verhoging van het risico van myocardinfarct (x 2 tot 2,5). De toename van het risico van hartritmestoornissen is significant over de volledige behandelingsperiode (mediane behandelingsduur 6 maand) en wordt voornamelijk gedragen door de subgroep van kinderen met aan-

geboren hartafwijkingen. Bij deze laatste verhoogt het risico op hartritmestoornissen tijdens behandeling met een factor 3,5. Daarentegen blijft het absolute risico voor een patiënt zonder hartafwijkingen heel erg laag, hoewel er een kleine statistisch significante toename is. Er was verder geen verhoogd risico van hypertensie, CVA of hartfalen.

Rationeel gebruik van methylfenidaat en atomoxetine bij kinderen met ADHD

- Methylfenidaat en atomoxetine mogen slechts gebruikt worden nadat een formele diagnose van ADHD werd gesteld door een gespecialiseerd team, en dit voor zover een niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende is.

- Vooraleer een behandeling te starten, dient men via anamnese en klinisch onderzoek hypertensie of (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen op te sporen. Dit zijn immers contra-indicaties voor het gebruik van methylfenidaat en atomoxetine.

- Men moet waakzaam zijn bij het voorschrijven van methylfenidaat en atomoxetine in associatie met andere geneesmiddelen die hartritmestoornissen kunnen veroorzaken, bijvoorbeeld geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals bepaalde antidepressiva en antipsychotica [zie Inleiding 6.2.2. van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium].

- Men dient alert te zijn voor het optreden van hartritmestoornissen, vooral kort na de start van de behandeling.

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

