

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
December 2012
Volume 39
Nummer 11

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

Flash: wijziging van de
terugbetalingsmodaliteiten van
zuurstoftherapie
> **blz. 95**

Voorkamerfibrillatie: herstel van
het sinusritme of vertragen van het
ventrikelantwoord?
> **blz. 96**

Goed om te weten: hormonale
substitutie therapie kort na het begin
van de menopauze
> **blz. 97**

Recente informatie november 2012
> **blz. 98**

Geneesmiddelenbewaking:
materiovigilantie
> **blz. 99**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

In dit nummer van de Folia wordt het tweede deel van de updates 2012 van de Transparantiefiches gepubliceerd. Deze updates bieden de mogelijkheid om op enkele bladzijden geïnformeerd te worden over recente gegevens rond heel wat belangrijke topics. Omdat deze teksten vrij veel referenties naar originele artikels bevatten, worden de referenties weergegeven op www.bcfi.be, en niet in de gedrukte versie.

De aanpak van voorkamerfibrillatie blijft in de actualiteit. Enerzijds is er de vraag wat de plaats is van de nieuwe orale anticoagulantia, en anderzijds voor wie herstel van sinusritme (*rhythm control*) en voor wie vertragen van het ventrikelantwoord (*rate control*) de beste optie is. In dit nummer van de Folia trachten we in te spelen op de actualiteit door nogmaals in te gaan op de discussie *rate control* versus *rhythm control*.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

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

B.C.F.I.

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen
en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping
Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

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

administratie@bcfi.be (betreffende 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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Verantwoordelijke uitgever:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

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

Een bijgewerkte index van de laatste jaren wordt meegestuurd met dit nummer van de Folia.

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.

VOORKAMERFIBRILLATIE: HERSTEL VAN HET SINUSRITME OF VERTRAGEN VAN HET VENTRIKELANTWOORD?

In een recente observationele studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie werd na 8 jaar een geringe afname van de mortaliteit gezien bij patiënten behandeld met medicamenteuze cardioversie (*rhythm control*), in vergelijking met patiënten behandeld met medicamenteuze vertraging van het ventriculair antwoord (*rate control*). De resultaten van deze observationele studie moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en wijzigen de aanbevelingen in verband met de aanpak van voorkamerfibrillatie niet.

In gecontroleerde, gerandomiseerde studies is gebleken dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die weinig subjectieve hinder ondervinden van de aritmie, herstel van het sinusale ritme (*rhythm control*, meestal met elektrische of medicamenteuze cardioversie) niet superieur is aan verlagen van de ventrikelfrequentie (*rate control*). Bij patiënten met of zonder hartfalen bleken in deze gerandomiseerde studies beide interventies evenwaardig wat betreft mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit [zie ook Transparantiefiche “Aanpak van voorkamerfibrillatie” en Folia januari 2004]. Verlagen van de ventrikelfrequentie, meestal met een β -blokker, wordt bijgevolg vaak toegepast bij oudere patiënten met weinig of geen subjectieve last.

In een recente observationele studie bij 26.130 ouderen met voorkamerfibrillatie [*Arch Int Med* 2012;172:997-1004 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2266)] wordt evenmin een verschil gevonden tussen *rate control* en *rhythm control* met anti-aritmica gedurende de eerste 4 jaar van de behandeling, wat overeenstemt met de duur van de gerandomiseerde studies. Bij opvolging tot 8 jaar werd wel een lagere mortaliteit gevonden bij herstellen van het sinusritme: in de groep behandeld met *rhythm control* was 47,4% overleden, vergeleken met 50,1% van

de patiënten behandeld met *rate control*, een statistisch significant verschil.

Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. De auteurs van een bijbehorend editoriaal [*Arch Int Med* 2012;172:983-4 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2332)], met als titel “*Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. Can observational data trump randomized trial results?*” trachten te verklaren waarom de resultaten van deze observationele studie afwijken van de resultaten van de gerandomiseerde studies. Een observationele studie is een onderzoeksdesign dat heel gevoelig is aan versturende variabelen (zgn. *confounding factors*). Een *confounding factor* heeft invloed op zowel de blootstelling (bv. de inname van een geneesmiddel) als op de uitkomst (bv. een gewenst of ongewenst effect), en kan daardoor het verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken [zie ook Folia oktober 2005]. In dit geval, bij de keuze tussen *rate control* en *rhythm control*, is het grootste risico van vertekening van de resultaten het zgn. *confounding by indication*. Dit betekent dat patiënten met een ernstigere vorm van een aandoening meer kans hebben een bepaalde behandeling te krijgen. Hierdoor kan ten onrechte een slechtere uitkomst toegeschreven worden aan deze behandeling. In deze observationele studie waren de patiënten

die behandeld werden met *rate control* ouder dan deze met *rhythm control*; ze hadden meer comorbiditeit en werden minder vaak behandeld met warfarine. Dit kan de studie-resultaten ernstig vertekend hebben. Door studies gerandomiseerd uit te voeren (d.w.z. dat het toeval beslist welke patiënt in welke studie-arm terecht komt), wordt de problematiek van *confounding factors* grotendeels vermeden; gerandomiseerde studies zijn de

gouden standaard om de effecten van een interventie te evalueren.

Deze observationele studie vormt dan ook geen reden om de aanbevelingen rond de aanpak van voorkamerfibrillatie te herzien: *rate control* is voor veel patiënten een goede aanpak, *rhythm control* kan aangewezen zijn bij personen met subjectieve last en bij jongere patiënten met een eerste episode van voorkamerfibrillatie.

Goed om te weten

HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE KORT NA HET BEGIN VAN DE MENOPAUZE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/10/12]

In de Folia van november 2002 verscheen een artikel getiteld “Cardioprotectie is geen indicatie voor hormonale substitutietherapie” waarin de resultaten van de *Women’s Health Initiative*-studie werden besproken. Ter herinnering, de *Women’s Health Initiative*-studie is een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij 16.000 menopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 63 jaar) die voortijdig gestopt werd omwille van een verhoogd risico van invasieve borstkanker en coronaire accidenten bij de vrouwen die hormonale substitutietherapie hadden gekregen [zie Folia november 2002 en oktober 2003]. Sinds de publicatie van de *Women’s Health Initiative*-studie blijft er nog steeds veel aandacht voor en veel discussie over de risico-batenverhouding van hormonale substitutietherapie. De resultaten van de *Women’s Health Initiative*-studie contrasteren inderdaad met deze van eerdere observationele studies die wel een cardioprotectief effect suggereerden. Een van de vooropgestelde hypothesen was dat de verschillen tussen de gerandomiseerde studies en som-

mige observationele studies in verband met het cardiovasculaire risico, zouden kunnen te maken hebben met het tijdstip waarop de hormonale substitutietherapie gestart wordt na het begin van de menopauze (*timing hypothesis*): wanneer de hormonale substitutiebehandeling gestart wordt rond de menopauze of snel na het begin van de menopauze, zou hormonale substitutietherapie een cardioprotectief effect hebben, terwijl bij vrouwen die reeds lang in de menopauze zijn hormonale substitutietherapie het risico van cardiovasculaire events zou verhogen.

In de *British Medical Journal* [2012;345:e6409 (doi:10.1136/bmj.e6409)] werden onlangs de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie waarin de langetermijneffecten werden onderzocht van hormonale substitutietherapie (op basis van alleen oestradiol bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan, en oestradiol in associatie met norethisteron bij vrouwen met baarmoeder ter plaatse) bij 1.000 vrouwen kort na het begin van hun menopauze en jonger dan 60 jaar. De resultaten na 10 jaar

randomisatie en 6 bijkomende follow-up-jaren tonen een statistisch significante daling met ongeveer 50% van het primair eindpunt (een combinatie van mortaliteit, hartfalen en myocardinfarct) bij de vrouwen die hormonale substitutietherapie kregen kort na het begin van de menopauze, en dit blijktbaar zonder verhoging van het risico van kanker, veneuze trombo-embolie of cerebrovasculair accident, t.o.v. de vrouwen die geen hormonale substitutietherapie kregen. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, gezien een aantal beperkingen van deze studie. Zoals door de auteurs benadrukt, gaat het inderdaad om een open, niet-placebogecontroleerde en niet-dubbelblinde studie; ook de randomisering gebeurde niet optimaal (de vrouwen in de controlegroep waren gemiddeld 4,7 maanden ouder dan de vrouwen in de behandelde groep). Daarenboven was het oorspronkelijk objectief van de studie het effect van hormonale substitutietherapie te evalu-

eren in de primaire preventie van osteoporotische fracturen, en was het aantal gerapporteerde cardiovasculaire events gering (16 gerapporteerde gevallen op de 500 vrouwen die hormonale substitutietherapie hadden gekregen, en 33 gerapporteerde gevallen op de 500 vrouwen in de controlegroep). Het gaat dus om een post-hocanalyse, d.w.z. een analyse die werd uitgevoerd nadat de studie beëindigd was en die niet voorzien was in het studieprotocol; dit verzwakt de bewijskracht van de studie.

Hoewel deze gegevens op het eerste zicht geruststellend lijken wat betreft de veiligheid van hormonale substitutietherapie kort na het begin van de menopauze, laten ze niet toe om de aanbevelingen te wijzigen: wanneer een hormonale substitutiebehandeling wordt gestart, is de huidige aanbeveling nog steeds om de behandeling niet langer voort te zetten dan nodig is om de menopauzale klachten te behandelen (vasomotorische symptomen, genitale atrofie).

Recente informatie november 2012

Voor de “Recente Informatie” van december 2012, zie de rubriek “Goed om te weten” op onze website en de Folia van januari 2013.

– Er zijn geen nieuwigheden op basis van een nieuw actief bestanddeel.

– De specialiteit **Tetabuline S/D®** (hoofdstuk 12.2.3.) op basis van specifieke immunoglobulinen tegen tetanus is van de markt teruggetrokken om commerciële redenen. Antitetanus-immunoglobulinen zijn aangewezen in geval van een wonde met risico van tetanus bij niet-immune personen of bij twijfel over de immuniteit (zie tabel 12b in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium), en bij bewezen tetanus.

Specialiteiten op basis van antitetanus-immunoglobulinen kunnen vanuit het buitenland ingevoerd worden door de apotheker op basis van een artsverklaring (zie www.fagg-afmps.be/fr/binaries/AR-KB-2006-12-14-ANNEXE-VI_tcm291-27195.pdf), volgens de geldige regelgeving (koninklijk besluit van 14/12/2006; artikel 105). De modaliteiten inzake voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn, zullen besproken worden in een volgend nummer van de Folia.

MATERIOVIGILANTIE

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) is verantwoordelijk voor het verzamelen en evalueren van ongewenste effecten van geneesmiddelen (geneesmiddelenbewaking), maar ook voor het verzamelen en evalueren van incidenten die optreden met medische hulpmiddelen (materiovigilantie). Recente voorbeelden van incidenten met medische hulpmiddelen zijn gescheurde borstimplantaten van de firma PIP (zie mededeling van het FAGG via www.fagg-afmops.be/nl/news/news_implant_pip_02_2012.jsp) en metallose na plaatsing van metaal-metaal heupprothese (zie mededeling van het FAGG via www.fagg-afmops.be/nl/news/

[news_protheses_hanche.jsp](#)). De melding van incidenten laat toe kwaliteitsproblemen op te sporen en de nodige maatregelen te treffen: terugtrekking of wijziging van het hulpmiddel, wijziging van de gebruiksaanwijzing...; dit laat een continue verbetering van de beschikbare medische hulpmiddelen toe.

Artsen, apothekers, tandartsen en het verzorgend personeel worden gevraagd om incidenten met medische hulpmiddelen te melden aan het FAGG via het op hun website beschikbaar specifiek formulier, via www.fagg-afmops.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/materiovigilantie/hoe_melden/index.jsp

Dankwoord aan experts

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De drie hoofdredacteuren 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. Wij danken in het bijzonder volgende experts die in 2012 hun commentaren zonden:

Y. Antonissen, W. Buylaert, J. Bosmans, V. Chartier, P. Chevalier, G. De Backer, T. De Backer, H. Decat, M. Decramer, A. De Geest, J. De Hoon, E. Delmée, M. De Meyere, T. De Potter, A. De Sutter, P. Durez, F. Froyman, P. Geelen, A. Geubel, M. Goethals, H. Habraken, J. Hamdani, C. Hermans, A. Jeanjean, M. Laloup, J. Lasudry, G. Liistro, N. Maenhaut, C. Mathieu, L. Muylle, P. Neels, F. Nobels, W. Peetermans, C. Pilette, B. Pirotte, A. Persu, M. Ponchon, M. Raes, K. Roelens, P. Santens, M. Temmerman, G. Top, S. Vanackere, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, G. Vandermeiren, C. Vandermeulen, F. Van Gompel, K. Vantieghem, R. Verbeeck, J. Verhaegen, A. Verstraete, M. Vroenhove, J. Warlin, J.C. Yombi, D. Zegers de Beyl.

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

