



geneesmiddelen**brief**

FORMUL & INFO

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 4 x per jaar
[februari, mei, september, november]

nr 2

Nieuwigheden 2011

1 INLEIDING

Ook dit jaar een brief quasi integraal gewijd aan wat voor nieuws op farmacotherapeutisch gebied te rapen viel in het voorbije jaar. Objectieve en kritische bronnen werden hiervoor aangeboord onder meer overzichtsartikelen verschenen in *La Revue Prescrire*, *Annals of Internal Medicine*, *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, *Geneesmiddelenbulletin*, *Minerva* en *Folia Pharmacotherapeutica*. Opvallend ook dit jaar is de afwezigheid van echte 'nieuwigheden' in de vooruitgang van farmacotherapeutische behandelingen. Anderzijds, ook zoals de voorbije jaren, moeten we veel aandacht besteden aan gevaren die bepaalde behandelingen met zich meebrengen, hetzij inherent aan de betrokken geneesmiddelen, hetzij tengevolge van medicamenteuze interacties. In aansluiting op het onderdeel nieuwigheden kunt u enkele korte berichten terugvinden: over de overdracht van kiemen via de stethoscoop en hoe dit te voorkomen, over de invloed van pijn op gedragsstoornissen bij demente personen, over instabiliteitsproblemen van de blaas bij mannen en tot slot over de keuze van compressiekousen in de preventie van het posttrombotisch syndroom.

2 CARDIOVASCULAIRE AANDOENINGEN

Warfarine blijft de antithrombotische referentiebehandeling bij voorkamerfibrillatie¹. De trombine-inhibitor *dabigatran* is een alternatief, zo bleek uit de RE-LY-studie uit 2009². Over de reële waarde van deze studie worden sterke twijfels geuit, onder meer door mogelijke bias wegens het niet-geblindeerde karakter van de vergelijking tussen warfarine en dabigatran. Aan de optimale dosis van dabigatran wordt eveneens getwijfeld³. Bij gebruik van dabigatran moet ook de nierfunctie van dicht bij gevolgd worden: bij gedaalde nierfunctie is er een verhoogd risico op overdosering en bloedingen. Er bestaat geen antidotum⁴. *Recent werd ook de factor Xa-inhibitor rivaroxaban geregistreerd voor de trombo-embolische preventie bij voorkamerfibrillatie; ook over een andere factor Xa-inhibitor, apixaban, werd voor dezelfde indicatie onderzoek gedaan, maar het middel is voor deze indicatie (nog) niet geregistreerd.*

Middelen die gebruikt worden voor het scleroseren van venen kunnen ischemische accidenten 'op afstand' veroorzaken: migraineaanvallen en visuele stoornissen, cardiale stoornissen, peri-

fere arteriële trombosen, cerebrovasculaire accidenten en longembolen⁵.

Een systematisch literatuuroverzicht van RCT's (totaal 2272 patiënten) onderzocht de streefbloeddrukwaarde bij personen met chronisch nierlijden en de invloed van de bloeddruk op de evolutie van proteïnurie. Patiënten met diabetes werden niet geïncludeerd. Een streefwaarde van 125-130 mmHg/75-80 mmHg bleek niet superieur aan een bloeddruk van 140 mmHg/90 mmHg. *De afwezigheid van patiënten met diabetes en de relatief korte duur van de ingesloten studies (respectievelijk gemiddeld 2,2, 3,8 en 1,6 jaar) bemoeilijkt extrapolatie van de bevindingen naar alle patiënten met nierlijden⁶.*

Een literatuuroverzicht van RCT's over antihypertensieve behandeling van diabetici en personen met een gestegen nuchtere glykemie of verstoorde glucosetolerantie tracht duidelijkheid te brengen over de na te streven bloeddruk bij deze patiënten⁷. In de geïncludeerde onderzoeken werd een vergelijking gemaakt tussen een intensieve (systolische RR \leq 135 mmHg) versus een 'standaard' bloeddrukcontrole (systolische RR \leq 140 mmHg). Hier bleek winst op de incidentie van

totale mortaliteit en van CVA bij een intensieve systolische bloeddrukcontrole in vergelijking met standaard bloeddrukcontrole (een relatieve risicoreductie (RRR) van de mortaliteit van 10% [OR = 0,90; 95% BI: 0,83 – 0,98], een RRR van 17% voor CVA, maar 20% relatieve risicotoename van ernstige ongewenste effecten. Bij streven naar nog lagere bloeddrukwaarden (tot < 120 mmHg) zag men een nog verdere daling van het risico op CVA maar een uitgesproken toename van ernstige ongewenste effecten). *Streven naar een systolische bloeddruk niet lager dan 130 mmHg lijkt verdedigbaar.*

3 GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN

Prucalopride is een agonist van de serotonine 5HT₄-receptoren en is een aan cisapride chemisch verwant middel. Het stimuleert de intestinale motiliteit en wordt voorgesteld als behandeling van hardnekkige obstipatie. Het heeft een bescheiden werkzaamheid: uit placebo-gecontroleerd onderzoek blijkt een respons op placebo van 10 tot 12%, en op prucalopride van 20 tot 35%⁸. De risico's zijn evenwel slecht geëvalueerd. In het bijzonder is er, naar analogie van middelen met gelijkaardige chemische structuur, ongerustheid over de cardiovasculaire veiligheid. *We kunnen concluderen dat gezien de geringe klinische winst bij een vervelende maar toch zeker niet levensbedreigende aandoening en de onzekerheid over mogelijk ernstige ongewenste effecten er geen plaats is voor prucalopride*⁹.

Bij chronische diarree moet steeds gedacht worden aan geneesmiddelen als mogelijke oorzaak. Min of meer langdurig gebruik van sommige middelen kunnen microscopische colitis uitlokken: SSRI's, PPI's, flavonoïden, het antiparkinsonmiddel *entacapone*¹⁰.

4 RESPIRATOIRE AANDOENINGEN

Indacaterol, een nieuw langwerkend inhalatie β_2 -mimeticum, is in België geregistreerd voor de symptomatische behandeling van COPD¹¹. Het biedt op klinisch gebied geen voordeel t.o.v. de bestaande bronchodilatoren. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met deze van de andere β_2 -mimetica: hoest, hyperglykemie, respiratoire infecties, tremoren. Er zijn aanwijzingen dat ongewenste effecten op cardiovasculair vlak wat frequenter zouden voorkomen dan bij *formoterol* (en *tiotropium*)^{12,13}.

Een 1-jaar durend RCT vergeleek de werkzaamheid van *tiotropium* met deze van *salmeterol* in de preventie van acute exacerbaties van COPD bij personen met matig tot zeer ernstig COPD. Tiotropiumgebruik verlengde de tijd tot het optreden van een eerste exacerbatie op statistisch significante wijze t.o.v. salmeterolgebruik, alsook de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie en deed het aantal matige en ernstige exacerbaties dalen. Mortaliteit en ongewenste effecten waren vergelijkbaar¹⁴. *De auteurs van dit onderzoek suggereren in hun besluit dat deze resultaten van deze studie een duidelijke aanwijzing moeten geven voor welk langwerkend bronchodilatator de keuze moet gemaakt worden bij de symptomatische behandeling van (matig tot zeer ernstig) COPD. Een kritische kijk leert echter dat er geen enkele reden is om tiotropium de voorkeur te geven*¹⁵. *Belangrijke methodologische beperkingen (de primaire uitkomstmaat blijkt niet geëvalueerd zoals oorspronkelijk voorzien, in de tiotropiumgroep konden twee vormen van bronchodilatatie gebruikt worden versus 1 soort in de salmeterolgroep) doen ernstige twijfelen aan de waarde van dit onderzoek.*

Welke startbehandeling, een β_2 -mimeticum of een anticholinergicum, bij ouderen met COPD geeft de langste

overlevingsduur? Een retrospectieve cohortstudie onderzocht deze vraag. Er werd alleen gekeken naar het effect van langwerkende middelen. De mortaliteit bleek hoger bij de patiënten die in eerste instantie een anticholinergicum kregen t.o.v. de patiënten die eerst met een β_2 -mimeticum werden behandeld. Ook waren er meer hospitalisaties en bezoeken aan spoedopnames bij de gebruikers van een anticholinergicum¹⁶. *De reden voor het kleine verschil is onduidelijk: doet een β_2 -mimeticum de overlevingsduur toenemen of verhoogt een anticholinergicum de mortaliteit? De resultaten van observationeel onderzoek blijven hoe dan ook aan twijfel onderhevig.*

5 ENDOCRINOLOGISCHE AANDOENINGEN

Strontiumranelaat is in de behandeling van osteoporose niet efficiënter dan *alendronaat*. Er zouden wel ernstigere, sommige dodelijke, ongewenste effecten optreden: diepe veneuze trombose, longembolen, Stevens-Johnson syndroom, pancreatitis, convulsies, pancytopenie, ...^{17,18}.

Wat te doen als *metformine* niet meer volstaat bij de behandeling van diabetes type II? Dit werd onderzocht in een systematisch literatuuroverzicht van RCT's. Voor patiënten die niet voldoen aan een HbA_{1c} streefwaarde van < 7% blijkt het toevoegen van hypoglykemiërende sulfamiden en insuline de best gevalideerde optie. Ongeveer de helft van de patiënten die deze behandeling krijgen bereikt een HbA_{1c} van 7% of minder. Minder efficiënt in het bereiken van deze streefwaarde (en tevens gebaseerd op minder overtuigende evidentie) zijn respectievelijk de incretinemimetica (*exenatide*, *liraglutide*), de gliniden (*repaglinide*), glitazonen (*pioglitazon*), de DPP-4-inhibitoren (*sitagliptine*, *saxagliptine*, ...) en *acarbose*. *Voor alle resultaten was er een breed betrouwbaarheidsinterval, waaruit*

de auteurs besluiten dat de verschillende onderzochte antidiabetica mogelijk gelijkwaardig zijn in wat het effect op de HbA1c-waarde aangaat¹⁹.

Via een netwerk meta-analyse werd gelijkaardig onderzoek verricht over wat toe te voegen aan een gecombineerde behandeling van metformine met hypoglykemiërende sulfamiden. Ook hier hebben de verschillende hypoglykemiërende middelen hetzelfde effect op HbA1c²⁰.

Een onafhankelijke studie bekeek via studies met directe vergelijkingen de voor- en nadelen van monotherapie en combinatietherapieën bij diabetes type-II. Alle combinatietherapieën waren nagenoeg even werkzaam in het verlagen van de HbA1c-waarde, met uitzondering van de therapieën met *metformine* in combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden, *pioglitazon* of de DPP-4-inhibitoren die alle wat efficiënter bleken. De meeste monotherapieën waren eveneens vergelijkbaar werkzaam en verlaagden de HbA1c met gemiddeld 1%, behalve metformine dat werkzamer was dan DPP-4-inhibitoren. Een behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden hield in vergelijking met metformine een 4 tot 5 maal groter risico in op milde tot matige hypoglykemie. Diarree kwam significant meer voor met metforminegebruik²¹. *Het belang van metformine zowel in mono- als combinatietherapie wordt door dit onderzoek nogmaals onderstreept.*

De recent gepubliceerde klinische richtlijn van de American College of Physicians over de orale behandeling van diabetes type II spreekt zich in dezelfde zin uit zoals in voormelde onderzoeken²².

In een meta-analyse van 3 prospectieve observationele studies werd aan de hand van botdensiteitsmeting en WHO 'Fracture Risk Algorithm' (FRAX) het fractuurrisico bij diabetes-

patiënten onderzocht. Uit de analyse bleek dat de T-score die gebruikelijk is om een verhoogd fractuurrisico aan te duiden [-2,5] voor diabetici zou meten bijgesteld worden tot -1,9 voor vrouwen en -2,1 voor mannen. Ook zou in het FRAX-algorithme een aanpassing voor diabetici moeten gebeuren, omdat het fractuurrisico bij deze patiënten bij gebruik van de huidige FRAX-criteria wordt onderschat. De reden voor deze verhoogde fractuurincidentie bij diabetici is onbekend²³.

Een epidemiologisch case-control onderzoek zocht naar een mogelijk verband tussen een behandeling met *levothyroxine* (T4) en een verhoogd fractuurrisico bij personen ouder dan 70 jaar [gemiddeld 82 jaar]. In vergelijking met vroeger gebruik gaat actueel gebruik van T4 gepaard met een significant hogere fractuurincidentie (OR = 1,88; 95%BI: 1,75-2,05). Hogere (> 93 µg/dag) en middelmatige (44 – 93 µg/dag) doses geven een hogere incidentie dan lage (< 44 µg/dag) doses²⁴. De auteurs van de studie wijzen er op dat hogere doses T4 geassocieerd kunnen zijn met iatrogeen geïnduceerde hyperthyroïdie. Dit kan de botkwaliteit verminderen en de botdensiteit doen dalen, waardoor het fractuurrisico verhoogt. *De studie geeft geen informatie over de resultaten van schildkliertests (meer in het bijzonder de TSH-waarde), noch van radiologisch onderzoek bij de geïncludeerde patiënten. De resultaten pleiten toch voor een strikte monitoring van de behandeling met T4 bij een oudere populatie.*

Gewoonlijk wordt het advies gegeven om bij schildklierhormoonsubstitutie het schildklierpreparaat 's morgens in te nemen, en dan nog liefst 20 tot 30 minuten voor voedselname of ander geneesmiddelengebruik. Dit zou de absorptie optimaliseren. Onderzocht werd of een alternatieve inname de schildklierhormoonspiegels en schildklierfunctie zou kunnen verbeteren. Een kleine groep patiënten

[90 beëindigden het onderzoek] kreeg dubbelblind *levothyroxine* 's morgens of 's avonds toegediend. Na 3 maanden werd deze wijze van toediening omgekeerd. De primaire uitkomstmaat was het resultaat van de schildklierfunctietest. Vergeleken met inname 's morgens bleek inname 's avonds geassocieerd met een significante daling van de TSH-waarde en met een significante stijging van de vrij T4-spiegel²⁵. *Deze gegevens kunnen een aanzet zijn om het advies van nuchtere inname, zoals ook in het WZC-Formularium aanbevolen, te versoepelen.*

6 NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

De CATIE-Ad studie onderzocht het effect van atypische antipsychotica versus een placebobehandeling bij Alzheimerpatiënten met psychotisch of agressief gedrag of agitatie²⁶. De primaire uitkomstmaat was de tijd tot wanneer de behandeling werd stopgezet (wat als een maat voor de werkzaamheid ervan kan worden beschouwd). Behandeling met atypische antipsychotica bleek geen winst t.o.v. placebo op te leveren. Een nieuwe analyse van deze studie verscheen in 2011²⁷. In de totaliteit van de groep was er gedurende de duur van het onderzoek een globale achteruitgang van de cognitieve functies. Deze achteruitgang bleek bij de groep die (twee weken of langer) een actieve behandeling had gekregen (en van wie twee derde aan anticholinesteraseremmer inname) echter statistisch en klinisch significant hoger dan bij de placebogroep. *Niet alleen blijken antipsychotica geen nut te hebben bij de aanpak van gedragsstoornissen of psychose bij Alzheimerpatiënten, maar werken ze ook de cognitieve achteruitgang in de hand. Lapidair uitgedrukt: gedurende twee weken een antipsychoticum toedienen aan patiënten met de ziekte van Alzheimer lokt een achteruitgang van de cognitieve functies uit die overeenkomt met een spontane evolutie van één jaar²⁸.*

7 ONGEWENSTE EFFECTEN

Het gebruik van hoge doses *citalopram* (40 mg en meer) is in verband gebracht met een verlenging van het QT-interval, met kans op ventriculaire aritmie en optreden van torsades de pointes. Dit ongewenste effect lijkt tevens dosisafhankelijk. In het bijzonder vraagt de combinatie met andere factoren die torsades de pointes in de hand kunnen werken (bradycardie, hypokaliëmie,...) bijzondere omzichtigheid. Gelijktijdig gebruik van *cimetidine* verhoogt eveneens het risico²⁹.

Zeer recent kwam het bericht dat ook gebruik van *escitalopram* is geassocieerd met dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval³⁰. *Voor beide moleculen wordt aanbevolen om de maximale dosis bij ouderen te beperken: voor citalopram tot maximum 20 mg, voor escitalopram 10 mg.*

Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutische marge. Het veranderen van de ene specialiteit naar een andere kan een ontregeling van de hormoonspiegel voor gevolg hebben. Geadviseerd wordt om, indien er een goede regeling is van de hormoonspiegel met een bepaald preparaat om dit niet te veranderen. Indien veranderen toch nodig is, zijn extra controles aangewezen³¹. *In het algemeen wordt het overschakelen van het ene geneesmiddel naar het andere met eenzelfde samenstelling afgeraden bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte ('no switch'). Het voorschrijven op stofnaam wordt hier eveneens niet aanbevolen³².*

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat *paracetamol*gebruik, ook zonder dat er sprake is van overdoses, fulminante hepatitis kan uitlokken. Paracetamol is een OTC-product en is ook aanwezig in veel geneesmiddelencombinaties zonder dat dit van de benaming is af te leiden. Vooral hier

moet men oog hebben voor overdosering (dit is: maximaal 4 g per dag, en minder bij verminderde leverfunctie)^{33,34}.

Ook het FDA waarschuwt voor overdosering met *paracetamol* en dringt er bij de producenten op aan om de dosering per tablet terug te brengen tot 325 mg. Tussen 1998 en 2003 was paracetamol in de USA de belangrijkste oorzaak van acuut leverfalen (waarvan de helft te wijten aan accidentele overdosering). Een rapport van het Center of Disease Control uit 2007³⁵ bevestigt deze gegevens. De FDA hoopt door het verminderen van de dosis per tablet vooral het aantal accidentele overdoseringen terug te schroeven³⁶. *Dit in acht genomen blijft paracetamol de veiligste pijnstillers en koortsremmers en is de eerste keuze bij deze indicaties.*

Chloorfenamine is een HI-antihistaminicum (met sederende en anticholinerge eigenschappen). Het wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van verkoudheden. Het heeft echter veel mogelijke ongewenste effecten: slaperigheid, verwardheid, acuut glaucoom en zeer zelden agranulocytose. *Geneesmiddelen die dit bestanddeel bevatten zijn in België vrij verkrijgbaar³⁷.*

Nogmaals werd de cardiovasculaire veiligheid van NSAID's onderzocht. Dit keer via een netwerk meta-analytische database (op basis van gepubliceerd onderzoek, FDA-berichtgeving, conferenties, gegevens van producenten van farmaceutica en bibliografische databases van studies die NSAID's onderling of met placebo vergeleken). In vergelijking met placebo werd het grootste risico op acuut myocardinfarct beschreven met rofecoxib, gevolgd door (*het in België niet beschikbare*) lumiracoxib. *Ibuprofen*gebruik ging met hoogste risico op CVA gepaard, hier gevolgd door *diclofenac*. *Etoricoxib* en *diclo-*

fenac gingen met de grootste cardiovasculaire sterfte gepaard. Het veiligste product bleek *naproxen* maar ook hier was het risico op cardiovasculaire voorvallen verhoogd t.o.v. placebo³⁸. Een eveneens recent literatuuroverzicht van 'community-based' gecontroleerde, observationele studies over het cardiovasculaire risico bij gebruik van NSAID's, kwam tot gelijkaardige bevindingen, met de vermelding dat naproxen het veiligste middel blijkt, naast laag gedoseerd *ibuprofen*³⁹.

8 VARIA

Het innemen van *tamoxifen* kan bij bepaalde vormen van borstkanker de kans op recidief doen verminderen. Het middel wordt door het iso-enzyme CYP2D6 omgezet in een actieve metaboliet. Geneesmiddelen die het iso-enzyme CYP2D6 inhiberen, kunnen de werkzaamheid van tamoxifen verminderen, waardoor het risico op recidief van het mammacarcinoom weer toeneemt. Verschillende geneesmiddelen kunnen hierin een rol spelen, denk in de eerste plaats aan de SSRI's *paroxetine* en *fluoxetine*. Deze middelen kunnen de vorming van de actieve metaboliet van tamoxifen met 50% verminderen⁴⁰.

Een open cohort-, observationeel onderzoek bekeek de eventuele gevolgen van de interactie tussen protonpompinhibitoren (PPI's) en bisfosfonaten (meer specifiek *alendronaat*). Bij gebruikers van alendronaat (zonder PPI) was er een significante reductie van het risico op heupfractuur (relatieve reductie: 39%), terwijl er bij gebruikers van alendronaat én een PPI een niet-significante relatieve reductie (19%) werd vastgesteld. Deze vermindering van de relatieve risicoreductie op heupfractuur was afhankelijk van de totale duur van het PPI-gebruik (duidelijk vanaf een "daily defined dose" (DDD) van 360) en van de leeftijd (duidelijk vanaf 70 jaar). Gelijktijdig gebruik van een H2-receptor antagonist had geen impact op de

werkzaamheid van alendronaat. Ook bleek gelijktijdige inname van een PPI en alendronaat geen invloed te hebben op het risico van fracturen van de wervels, boven- of onderarm⁴¹.

Een retrospectieve case-control analyse evalueerde het verloop van de eerste 30 dagen na een acuut myocardinfarct in functie van het al dan niet gebruik van een PPI in combinatie met aspirine. Bij PPI-gebruikers bleek het risico op een cardiovasculair voorval (recidief infarct, CVA, dood wegens cardiovasculaire redenen) significant hoger dan bij deze die alleen aspirine innamen (HR = 1,46 [1,33 – 1,61]; $p < 0,001$. Dit wil zeggen een 46% hoger risico op samengesteld eindpunt van eerder vermelde cardiovasculaire voorvallen). Alle PPI's bleken hiertoe in dezelfde mate bij te

dragen. Het risico op optreden van een gastro-intestinale bloeding t.g.v. aspirine-inname was niet lager bij de PPI-gebruikers⁴². *Een mogelijke verklaring voor deze bevindingen is een verlaagde opname van aspirine als gevolg van de pH-stijging in de maag door de inname van een PPI.*

In een commentaar op dit onderzoek⁴³ wordt gewezen op de afwezigheid in dit onderzoek van patiënten die *clopidogrel* kregen toegediend, nochtans een routinebehandeling na acuut myocardinfarct. Waarom deze patiënten geen *clopidogrel* kregen wordt in het onderzoek niet duidelijk gemaakt.

Een beperkt en niet-geblindeerd onderzoek suggereert dat het vroegtijdig opstarten van omvangrijke palliatieve

benadering (symptoombestrijding, steun bij advanced care planning, het mobiliseren van hulp vanuit de omgeving, ...) bij personen met een slechte prognose (in dit geval bij patiënten met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker) de levenskwaliteit en levensduur ten goede komt. Dit in vergelijking met het slechts in een latere fase van de ziekte ingrijpende palliatieve steun aan te bieden⁴⁴. *Deze bevindingen kunnen een aanzet zijn om weerstanden die bij de zorgverleners bestaan om in een 'vroeg' stadium van een zeer ernstige, levensbedreigende aandoening reeds de hulp van een palliatief hulpteam aan te bieden, te overwinnen.*

De lijst met referenties kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be.

LIJST STOFNAMEN EN BIJHORENDE SPECIALITEITSNAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN VERMELD IN DEZE GENEESMIDDELENBRIEF

<i>Acarbose</i>	Glucobay®	<i>Liraglutide</i>	Victoza®
<i>Alendronaat</i>	Fosamax® en verscheidene generieken	<i>Metformine</i>	Glucophage®, Metformax® en verscheidene generieken
<i>Apixaban</i>	Eliquis®	<i>Naproxen</i>	Aleve®, Apranax®, Naprosyne® en verscheidene generieken
<i>Chloorfenamine</i>	Kelargine®	<i>Paracetamol</i>	Dafalgan® en verscheidene generieken
<i>Cimetidine</i>	verscheidene generieken	<i>Paroxetine</i>	Seroxat® en verscheidene generieken
<i>Citalopram</i>	Cipamil® en verscheidene generieken	<i>Pioglitazon</i>	Actos®
<i>Clopidogrel</i>	Plavix® en verscheidene generieken	<i>Prucalopride</i>	Resolor®
<i>Dabigatran</i>	Pradaxa®	<i>Repaglinide</i>	Novonorm® en verscheidene generieken
<i>Diclofenac</i>	Voltaren®, Polyflam®, Motifene®, Cataflam® en verscheidene generieken	<i>Rivaroxaban</i>	Xarelto®
<i>Dutasteride</i>	Avodart®	<i>Salmeterol</i>	Serevent®
<i>Entacapon</i>	Comtan®	<i>Saxagliptine</i>	Onglyza®
<i>Escitalopram</i>	Sipralaxa®	<i>Sitagliptine</i>	Januvia®
<i>Etoricoxib</i>	Arcoxia®, Ranacox®	<i>Strontiumranelaat</i>	Protelos®
<i>Exenatide</i>	Byetta®	<i>Tamoxifen</i>	Nolvadex® en verscheidene generieken
<i>Fluoxetine</i>	Prozac® en verscheidene generieken	<i>Tiotropium</i>	Spiriva®
<i>Formoterol</i>	Foradil®, Formagal®, Formoair®, Novolizer Formoterol®, Oxis®	<i>Warfarine</i>	Marevan®
<i>Ibuprofen</i>	Brufen® en verscheidene generieken		
<i>Indacaterol</i>	Onbrez Breezhaler®		
<i>Levothyroxine</i>	Elthyron®, Euthyrox®, L-Thyroxine®		

KORT NIEUWS

TRANSMISSIE VAN MRSA EN CLOSTRIDIUM DIFFICILE VIA DE STETHOSCOOP

In het WZC-Formularium wordt er op gewezen dat transmissie van MRSA en Clostridium difficile vooral via de handen kan gebeuren en worden preventieve maatregelen voorgesteld. Vroeger was al gewezen op mogelijke transmissie van MRSA (en van enterobacter of enterococci) via inert materiaal, bv. het klavier van een PC op een afdeling van intensieve zorgen¹.

Ook stethoscopen kunnen een vehiculum zijn voor de overdracht van kiemen. Amerikaanse onderzoekers hebben op kwantitatieve wijze dit risico onderzocht, met inbegrip van het effect van verschillende desinfectiemethodes².

In een experimenteel model zetten stethoscopen 100% van de op een oppervlakte geïnoculeerde sporen van Clostridium over. Voor MRSA is dit verhoudingsgewijs minder (2log₁₀ CFU [colony forming unity] minder, d.w.z. op een logaritmische schaal 2 log₁₀ CFU minder op de kweekbodem dan op de stethoscoop). Het uitroeien van sporen van Clostridium met isopropylalcohol swaps is minder werkzaam dan gebruik van gaasjes die met gesteriliseerd water of 70° ethanol werden bevochtigd. Deze vaststelling leunt aan bij de adviezen die zijn opgenomen in het WZC-Formularium i.v.m. het verwijderen van de handen van sporen van Clostridium: zorgvuldig en langdurig wassen met zeep, i.p.v. het eenvoudig aanbrengen van een hydro-alcoholische oplossing.

Om MRSA te verwijderen daarentegen zijn alcoholswaps gaasjes en reinigen met door alcohol doordrenkte gaasjes doeltreffender dan reinigen met steriel water bevochtigde gaasjes.

We kunnen dus besluiten dat het belangrijk is het membraan van de stethoscoop na elk onderzoek van een patiënt die besmet is door MRSA of Clostridium (of mogelijk een andere kiem) te desinfecteren. Dit gebeurt best door (al wrijvend) reinigen met een gaasje doordrenkt met alcohol.

Referenties

- 1 Anonymous. Des microbes sur les claviers d'ordinateur. *Revue Prescrire* 2001;218:458.
- 2 Vajravelu RK, Guerrero DM, Jury LA, et al. Evaluation of stethoscopes as vectors of Clostridium difficile and methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Jan;33:96.

PIJN EN BPSD

BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) komt frequent voor bij dementie, vooral in gevorderde stadia. BPSD heeft een belangrijke invloed op het functioneren en de levenskwaliteit van de patiënt. Bovendien leidt BPSD tot (over)belasting van de verzorgers met opname in een WZC als gevolg.

BPSD wordt multifactorieel bepaald (door neurobiologische, fysische en omgevingsfactoren) en is meestal gerelateerd aan 'unmet needs' (onvervulde behoeften) van de patiënt, waaronder een inadequate aanpak van pijn.

In een cross-sectionele studie¹ over 4156 rusthuisbewoners in 57 rusthuizen in 7 Europese landen plus Israël, werd het verband nagegaan tussen het voorkomen van pijn en BPSD. Deze studie werd uitgevoerd in het kader van de Shelter-studie. Deze werd opgezet om het interRAI-LTC (Long Term Care) instrument te va-

liden. De interRAI is een evaluatie-instrument dat diverse domeinen van het functioneren van de rusthuisbewoner in kaart brengt en potentiële en actuele zorgproblemen signaleert. Pijn werd nagegaan in de 3 dagen voor de registratie (zowel op basis van pijnklachten als op basis van non-verbale signalen), evenals het gedrag en psychiatrische symptomen.

De leeftijd was gemiddeld 84,1 jaar en 74,8% waren vrouwen. 19,1% vertoonden pijn, 36,6% gedragsstoornissen en 21,3% psychiatrische symptomen. Pijn was geassocieerd met sociaal onaanangepast gedrag (OR:1,37; 95% BI: 1,04-1,80), weerstand bij verzorging (OR:1,41; 95% BI:1,08-1,83), abnormale gedachten (OR:1,48; 95% BI:1,16-1,90) en wanen (OR:1,48; 95% BI:1,07-2,03). Dwalen en dolen werd echter minder gezien bij pijn (OR:0,74; 95% BI:0,55-1,00). De associatie tussen pijn en ronddolen, weerstand tegen verzorging en wanen werd duidelijker bij toename van de intensiteit van de pijn. Deze progressieve toename werd niet gezien voor sociaal onaanangepast gedrag of abnormale gedachten.

De associatie tussen pijn en BPSD suggereert dat demente personen pijn uiten d.m.v. gedragsstoornissen. Een uitzondering vormt het dwalen en dolen, dat minder frequent voorkomt bij pijnsymptomen. De behandeling van pijn met analgetica verminderde agitatie zoals blijkt uit een eerder besproken RCT^{2,3}.

Referenties

- 1 Tosato M, Lukas A, van der Roest HG et al. Association of pain with behavioral and psychiatric symptoms among nursing home residents with cognitive impairment: Results from the Shelter study. *PAIN* (2011), doi:10.1016/j.pain.2011.10.007.

- 2 Husebo BS, Ballard C, Sandvik R et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomized clinical trial *BMJ* 2011;343:d4065.
- 3 Systematische pijnbehandeling kan gedragsstoornissen bij personen met dementie verminderen. *Geneesmiddelenbrief* 2012;19:8.

BEHANDELING VAN BLAASINSTABILITEIT BIJ MANNEN: ALFA-BLOKKER OF SPASMOLYTIUM?

In het WZC-Formularium wordt het beperkte nut van spasmolytische anticholinergica (oxybutinine of recentere middelen) bij de aanpak van stressincontinentie beschreven. Stressincontinentie is een mogelijk, maar niet obligaat, symptoom van het instabiele blaassyndroom, waarbij doorgaans ook pollakisurie en nycturie voorkomen. Er is, zoals in het WZC-Formularium staat vermeld, slechts zwak bewijs voor de werkzaamheid van blaasoefeningen voor deze indicatie. Burgio en medewerkers¹ onderzochten het effect van oefentherapie (bekkenbodemspieroefeningen, technieken om het gevoel van urgency te onderdrukken, het maken van mictierapport, dit alles na het aangeleerd te krijgen, 3 sessies per dag) versus het toedienen van een langwerkende vorm van oxybutinine (opgetitreerd van 5 tot 30 mg/dag), dit alles gedurende 8 weken. Initieel werden 203 mannen geïncludeerd (gemiddeld 64 jaar oud) met klachten van een instabiele blaas gepaard met pollakisurie, urgency en met of zonder incontinentie. Patiënten met dysurie (moeilijke blaasleiding) werden uit het onderzoek geweerd, indien deze symptomatisch gunstig reageerden op een proeftherapie met een alfa-blokker (tamsulosine). De behandeling met deze alfa-blokker werd verder aan alle overgebleven deelnemers gegeven tijdens de duur van het onderzoek. Deze studie toont aan dat wat betreft het primaire eindpunt (het aantal micties) er geen verschil bestaat tussen

beide behandelingen ($p=0,006$ in de per-protocol analyse; $p=0,003$ bij de 'intention to treat' en de 'last observation carried forward' analyse). Ook voor de 46 patiënten met incontinentie is er geen verschil tussen beide toegepaste behandelingen.

De resultaten van deze studie laten niet toe om besluiten te trekken over de behandeling van mannen met een instabiele blaas die geen alfa-blokker innemen.

Referenties

- 1 Burgio KL, Goode PS, Johnson TM, et al. Behavioral versus drug treatment for overactive bladder in men : the male overactive bladder treatment in veterans (MOTIVE) trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2209-16.

Verklaring EBM-begrippen (zie www.Minerva-ebm.be)

- Per-protocol analyse en intention-to-treat analyse: Bij een analyse per-protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.
- Last observation carried forward-analyse: Bij een LOCF-analyse beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als het eindpunt, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het einde van de studie.

COMPRESSIEKOUSEN: BOVENBEEN- VS. KNIEMKOUSEN TER PREVENTIE VAN PTS

Elastische compressiekoosen bieden bescherming tegen de ontwikkeling van het posttrombotisch syndroom (PTS) bij patiënten met een diepe veneuze trombose (DVT). Recente internationale richtlijnen¹ bevelen het gebruik van dergelijke koosen

aan bij patiënten met een proximale DVT en dit gedurende ten minste twee jaren na het ontstaan ervan. In de praktijk hebben veel artsen een voorkeur voor het gebruik van bovenbeenkousen ten opzichte van kniekoosen, voornamelijk bij patiënten met een uitgebreide proximale DVT. Ze nemen aan dat bovenbeenkousen een hogere mate van bescherming bieden tegen het ontwikkelen van een PTS². In een gerandomiseerde studie³ bij 267 patiënten met een eerste episode van proximale DVT werd gedurende drie jaren de invloed van bovenbeenkousen op de preventie van PTS vergeleken met die van kniekoosen. Bovendien werd aan de patiënten gevraagd om het aantal uren per dag dat ze de compressiekoosen droegen alsook de ongewenste effecten (jeuk, irritatie, allergie) te noteren.

De gemiddelde leeftijd was 68 jaar en er waren iets meer mannen onder de deelnemers. Aanvankelijk werd iedereen behandeld met anticoagulantia: heparines met laag moleculair gewicht overlappend en gevolgd door vitamine K-antagonisten gedurende minstens 3 maanden, met INR tussen 2 en 3. De onderzoekers konden geen voordeel aantonen van bovenbeenkousen in vergelijking met kniekoosen. Na drie jaren ontwikkelde 32,6% van de patiënten in de groep die bovenbeenkousen droeg en 35,6% van de patiënten met kniekoosen, PTS (aangepaste HR= 0,93; 95% BI: 0,62-1,41). Niet geheel onverwacht, werden de bovenbeenkousen slechter verdragen door de patiënten dan de kniekoosen. 40,7% van de patiënten met bovenbeenkousen ten opzichte van 27,3% van de patiënten met kniekoosen, ontwikkelden ongewenste effecten ($p= 0,017$) die in 21,5% (bovenbeenkousen) en 13,6% (kniekoosen) leidden tot het vroegtijdig stopzetten van de behandeling ($p= 0,11$). Slechts twee derden van de patiënten toegewezen aan de groep met bovenbeenkousen droegen hun koosen gedurende het merendeel van de dag. Patiënten met

kniekousen droegen die kousen in 83% van de gevallen ($p=0,003$). Zelfs rekening houdend met het verschil in therapietrouw, zijn bovenbeenkousen niet beter dan kniekousen ter preventie van PTS (aangepaste HR= 1,1; 95% BI: 0,69-1,76).

Kniekousen moeten beschouwd worden als de eerste keuze elastische compressiekousen ter preventie van PTS bij patiënten met proximale DVT. Ze hebben dezelfde

doeltreffendheid als bovenbeenkousen, maar worden beter getolereerd en zijn goedkoper.

Referenties

- 1 Guyatt. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: Evidence-based Clinical Practice Guidelines. American College of Chest Physicians. 2012;(141): p. 7S-47S.
- 2 Kahn. Use of elastic compression stockings after deep venous thrombosis: a comparison of practices and perceptions of thrombosis physicians and patients. J Thromb Haemost. 2003; 1(3): p. 500-506.
- 3 Prandoni. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. Blood. 2012;(119).

Hoofd- en eindredactie: J.P. Sturtewagen

Adjunct-hoofdredacteur: P. Chevalier

Redactie: T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

Medewerkers: D. Boudry, T. Gilliet, S. Vanderdonck

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.

