

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
December 2010  
Volume 37  
Nummer 12

De Transparantiefiches: een update  
> **blz. 100**

---

Lezersbrieven

Nierfunctie en geneesmiddelen

> **blz. 105**

Keuze van een anticonceptieve  
behandeling

> **blz. 106**

---

Aankondiging: rationeel van gebruik  
van benzodiazepines

> **blz. 106**

---

Goed om te weten: paracetamol en  
astma bij het kind: geen argumenten  
voor een causaal verband

> **blz. 107**

---

Recente informatie november 2010

> **blz. 107**

---

Geneesmiddelenbewaking

Allopurinol en gingivostomatitis

> **blz. 108**

Calciumsupplementen: risico van  
myocardinfarct?

> **blz. 108**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

In de Folia van juni van dit jaar werd het eerste deel van de update van de Transparantiefiches gepubliceerd. Zoals toen aangekondigd vindt u in dit nummer het tweede deel. Deze halfjaarlijkse publicatie van updates van de Transparantiefiches in de Folia biedt de mogelijkheid om op enkele bladzijden geïnformeerd te worden over wijzigingen van evidentie rond heel wat belangrijke topics.

In dit nummer staan ook twee lezersbrieven. De redactie dankt de lezers die ons een reactie sturen. Het helpt ons om fouten recht te zetten of interessante bijkomende informatie aan te bieden.

---

## DANKWOORD AAN DE EXPERTEN

De Folia worden uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het B.C.F.I. De drie hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de Redactieraad en tal van anderen. Bij de voorbereiding van de artikelen 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 2010 hun commentaren zonden: Y. Antonissen, H. Beele, W. Betz, J. Bosmans, D. Boudry, R. Cauwels, K. Cauwerts, P. Chevalier, T. De Backer, J. De Hoon, F. De Keyser, J.J. Delaey, J. Delanghe, M. De Meyere, P. De Paepe, A. De Sutter, M. De Vos, M. Dhont, K. Elinck, R. Fiasse, E. Florence, F. Froyman, H. Habraken, P. Hainaut, J. Hamdani, A. Herchuelz, C. Hermans, M. Jadoul, R. Kinget, M. Marinello, C. Mathieu, M.A. Mouyart, P. Neels, F. Nobels, A. Persu, W. Peetermans, B. Pirotte, M. Ponchon, M. Temmerman, F. Toussaint, J. Van Bouchaute, P. Van Crombrugge, P. Van Damme, J. Vandenhoven, F. Van Gompel, J. Vanobbergen, M. Van Ranst, J. Verhaegen, G. Verpooten, H. Verstraelen, A. Verstraete, A.M. Vints, M. Vroenhove, J. Warlin.

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

De hoofdredacteurs

Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

---

## BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://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](mailto: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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in het Gemiddelderepertoire van Geneesmiddelen)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto: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, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, F. Froyman, 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), K. Vantieghem.

---

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 het redactie bureau. Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia van december.

## DE TRANSPARANTIEFICHES: EEN UPDATE

Hier worden enkel de aanvullingen vermeld die het meest relevant zijn voor de praktijk. Meer informatie is te vinden in de rubriek “Transparantiefiches” op onze website [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

### Aanpak van angststoornissen

- **Buspiron** werd in februari 2010 uit de handel genomen in België [zie Folia maart 2010].

- In Frankrijk werd de terugbetaling van **duloxetine** voor veralgemeende angst stopgezet vanwege een ongunstiger risico-profiel in vergelijking met SSRIs. Mogelijk zijn er meer ernstige ongewenste effecten. [La Revue Prescrire 2009;314:895]

### Aanpak van benigne prostaat-hypertrofie (BPH)

De associatie van tamsulosine en dutasteride biedt t.o.v. monotherapie met tamsulosine een beperkte winst wat betreft de complicaties van BPH; er is geen klinisch significante symptoomverbetering t.o.v. monotherapie.

- Bij mannen met een vergrote prostaat ( $\geq 30 \text{ cm}^3$ ) geeft de **associatie van tamsulosine en dutasteride** na 4 jaar behandeling een vermindering van het risico van acute retentie of BPH-gerelateerde heeldkunde in vergelijking met tamsulosine alleen: 13 patiënten moesten in deze studie 4 jaar lang behandeld worden met de associatie om in vergelijking met tamsulosine alleen, één extra acute retentie of ingreep te voorkómen. Vergeleken met dutasteride alleen kon er geen significant verschil aangetoond worden. De associatie geeft daarnaast een statistisch significante symptoomverbetering vergeleken met monotherapie met elk van deze middelen; het verschil is echter klein en klinisch waarschijnlijk niet relevant.

Met dutasteride waren er frequenter erectiele disfunctie, retrograde ejaculatie en verminderde libido. [Eur Urol 2010;57:123-31]

- Een recente studie bevestigt de beperkte plaats van het toevoegen van een **anticholinergicum** aan de behandeling bij mannen met klachten van overactieve blaas ondanks behandeling met een alfa-blokker. Na 12 weken behandeling met tolterodine in vertraagde vrijstelling wordt een minimale en klinisch weinig relevante verbetering vastgesteld op het vlak van de symptomen van overactieve blaas (bv. nachtelijke mictie met urge: 1 mictie minder per 5 nachten). [Eur Urol 2009;56:534-43]

### Aanpak van slapeloosheid

De bevindingen van een recente meta-analyse omtrent de afbouw van **benzodiazepines** bevestigen dat geleidelijke afbouw het meest kansen op slagen biedt, dat er geen overtuigend bewijs is voor de meerwaarde van hulpmedicatie, en dat psychologische ondersteuning de kans op slagen doet toenemen. Een minimale interventie door de huisarts (versturen van een stopbrief of brochure) kan tenminste bij sommige patiënten leiden tot succesvolle afbouw (tussen 8 en 40% naargelang de studie) [La Revue Prescrire 2010;319:372.].

### Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis (hooikoorts)

- De langstlopende studie over **sublinguale desensibilisatie** met een allergeenextract van graspollen bij volwassenen onderzocht

het effect van 3 jaar behandeling en vond een statistisch significante, maar klinisch beperkte meerwaarde voor wat betreft symptomen en medicatiegebruik. Een studie bij kinderen vond vergelijkbare resultaten. De patiënten in de studies hadden nog steeds nood aan bijkomende medicatie. Het middel is geregistreerd, maar in België niet beschikbaar (situatie op 01/12/2010). [*Drug Ther Bull* 2010;48:54-6]

- **Montelukast** vermindert, vergeleken met placebo, de nasale en conjunctivale symptomen van allergische rhino-conjunctivitis en verbetert de levenskwaliteit. Er is beperkte evidentie dat montelukast even werkzaam is als orale H<sub>1</sub>-antihistaminica of orale vasoconstrictoren. Montelukast is wel minder werkzaam dan nasale corticosteroiden voor het verlichten van de rhinitissymptomen. Recente studies bevestigen dat de associatie van leukotriëenreceptor-antagonisten en orale antihistaminica geen klinische meerwaarde biedt boven elk van beide behandelingen in monotherapie. [Hay fever in adolescents and adults. *BMJ Clin Evid* (online versie, geraadpleegd op 04/10/2010)]

### **Aanpak van voorkamerfibrillatie**

Bij voorkamerfibrillatie kan “rate control” (d.w.z. de ventrikelfrequentie verlagen, zonder sinusaal ritme te beogen) worden toegepast. Zeer strikte controle van de ventrikelfrequentie (met de bedoeling de hartslag in rust onder 80/minuut te houden) blijkt in een gerandomiseerde studie niet werkzamer dan minder strikte controle (hartslag in rust < 110/minuut) in de preventie van majeure cardiovasculaire events (mortaliteit, embolen, bloeding en aritmie) [zie Folia september 2010].

### **Aanpak van type 2-diabetes**

#### *Gliniden*

Bij niet-obese patiënten die reeds behandeld worden met insuline, blijkt het toevoegen van metformine even werkzaam als toevoeging van repaglinide m.b.t. de glykemische controle en de nood aan insuline. Bij de patiënten behandeld met metformine trad minder gewichtstoename op. [*BMJ* 2009;339:b4324]

#### *Incretinemimetica*

Exenatide in een vorm voor wekelijkse toediening is niet beschikbaar in België. Deze vorm heeft een mogelijk pro-aritmogeen effect.

Liraglutide (in associatie met orale anti-diabetica) bleek in studies iets werkzamer dan andere orale antidiabetica voor wat betreft de controle van de glykemie en het gewichtsverlies.

Gezien het gebrek aan gegevens op lange termijn in verband met doeltreffendheid op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes, en in verband met ongewenste effecten blijft de plaats van de incretinemimetica beperkt.

**Liraglutide** is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met orale antidiabetica [zie Folia september 2010]. In drie vergelijkende studies bleek liraglutide (in associatie met orale antidiabetica) iets werkzamer dan glimepiride, exenatide of sitagliptine (verschillen in HbA<sub>1c</sub> 0,3 - 0,6%). Vergeleken met andere antidiabetica was de gewichtsdaling telkens in het voordeel van liraglutide: patiënten behandeld met liraglutide verloren gemiddeld 3 kg lichaamsgewicht. Ernstige hypoglykemie was zeldzaam; de meest frequente ongewenste effecten waren nausea,

braken en diarree. [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55 ; *Drug Ther Bull* 2010;48:50-3 ; *Lancet* 2010;375:1447-56]

#### *DPP-4-inhibitoren*

Het effect van de DPP-4-inhibitoren op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet gekend, en hun plaats blijft dan ook beperkt.

Saxagliptine is, zoals sitagliptine en vildagliptine, geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes, in associatie met andere orale antidiabetica [zie Folia september 2010]. De indicatie van sitagliptine werd recent uitgebreid met gebruik in monotherapie bij contra-indicaties voor metformine. Afgelopen jaren werden veel studies met DPP-4 inhibitoren gepubliceerd. Ze zijn meestal van korte duur en rapporteren geen harde eindpunten. Hun effect op de glykemiecontrole en het gewicht, en hun ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met die van andere orale antidiabetica. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende DPP-4-inhibitoren onderling [*Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.].

#### *“Zeer intensieve” versus “intensieve” behandeling van diabetes*

Er zijn nog steeds geen argumenten dat “zeer intensieve” behandeling van type 2-diabetes voordelen biedt ten opzichte van “intensieve” behandeling voor wat betreft het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes.

Er zijn steeds meer argumenten dat “zeer strikte” controle van de glykemie (HbA1c < 6 tot 6,5%), de bloeddruk (lager dan 120 mmHg systolisch) en de lipiden, geen

bijkomend voordeel biedt ten opzichte van “strikte” controle van deze risicofactoren (HbA1c < 7% ; bloeddruk < 130/80 mmHg) voor wat betreft het optreden van majeure cardiovasculaire events [update Transparantiefiche 2009 en Folia november 2010]. In twee bijkomende publicaties over de ACCORD-studie werd het effect van “zeer intensieve” behandeling van diabetes op de microvasculaire complicaties van diabetes (retinopathie, nefropathie) onderzocht [*N Engl J Med* 2010;363:233-44; *Lancet* 2010;376:419-30]. De resultaten zijn niet eenduidig en leveren geen argumenten voor een systematische “zeer intensieve” behandeling van diabetes om het risico van microvasculaire complicaties te verminderen.

## **Geneesmiddelen bij dementie**

### *Preventie van dementie*

#### *Algemeen*

Een door de Amerikaanse *National Institutes of Health* bijeengeroepen consensusconferentie concludeerde op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek dat er momenteel voor geen enkele risicofactor of interventie (medicamenteus of niet-medicamenteus) voldoende evidentie is dat ze het risico van Alzheimerdementie of cognitieve achteruitgang gunstig beïnvloeden [<http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>; *Ann Intern Med* 2010;153:176-181].

#### *Niet-medicamenteus*

- In een recente observationele studie vonden de onderzoekers dat een **dieet** rijk aan groenten (tomaten, groene bladgroenten en groenten uit de koolfamilie) en fruit, vis, gevogelte, noten en dressings, en een dieet arm aan vette zuivelproducten, boter, rood

vlees en orgaanvlees, gepaard gingen met een lager risico van Alzheimer [Arch Neurol 2010;67:699-706].

- De tot op heden grootste en langstlopende gerandomiseerde studie met **voedingssupplementen met omega-3 vetzuren** kon geen preventief effect aantonen op de incidentie van Alzheimerdementie [Am J Clin Nutr 2010;91:1725-1732]. Zowel in de actief behandelde groep als in de placebogroep trad na 2 jaar follow-up nauwelijks cognitieve achteruitgang op.

#### *Medicamenteus*

- Reeds eerder bleek uit een grote gerandomiseerde studie dat **Ginkgo biloba** geen preventief effect had op het ontstaan van dementie (zie ook update 2009) [JAMA 2008;300:2253-2262]. Nu werden van deze studie ook de gedetailleerde gegevens over cognitieve achteruitgang gepubliceerd. Na een gemiddelde follow up van 6,1 jaar werd er voor geen enkel cognitief eindpunt een significant effect vastgesteld. [JAMA 2009;302:2663-2670]

- Een grote observationele studie met een follow up van gemiddeld 4 jaar bij mannelijke 65-plussers toont een gunstig effect van **sartanen** op de incidentie en progressie van Alzheimer. Zowel bij vergelijking met patiënten die lisinopril gebruiken, als bij vergelijking met patiënten op andere cardiovasculaire geneesmiddelen (maar niet ACE-inhibitoren en statines), hadden patiënten die sartanen gebruikten een significant lager risico van het ontstaan en de progressie van Alzheimer [BMJ 2010;340:b5465]. Tot op heden werd echter nog geen enkel gerandomiseerd onderzoek gerapporteerd waarbij het effect van sartanen op de incidentie van Alzheimer werd getest. Er is momenteel dan ook on-

voldoende evidentie om voor de behandeling van hypertensie sartanen te verkiezen boven ACE-inhibitoren of andere antihypertensiva, met een verlaagd dementierisico als argument. [Evid Based Ment Health 2010;13:75]

#### **Behandeling van dementie**

- In een observationeel onderzoek werd gevonden dat de combinatie van **cholinesterase-inhibitoren** met **memantine** significant de tijd tot opname in een instelling verlengt ten opzichte van behandeling met cholinesterase-inhibitoren alleen. Deze laatste zouden dan weer de tijd tot institutionalisering significant verlengen t.o.v. geen behandeling [J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:600-607]. De aangetoonde verschillen tussen de drie groepen (cholinesterase-inhibitoren alleen, cholinesterase-inhibitoren + memantine, geen behandeling) zijn onverwacht groot, worden niet bevestigd door andere observationele studies en staan sterk in tegenstelling tot de beperkte resultaten uit gerandomiseerde onderzoeken. Een mogelijke verklaring kunnen de grote verschillen zijn tussen de onderzochte groepen voor wat betreft demografische variabelen, comorbiditeit, scores op verschillende neuropsychiatrische en *activities of daily living* (ADL)-vragenlijsten en concomitant gebruikte medicatie. Het is echter niet duidelijk of deze verschillen oorzaak dan wel gevolg zijn van de aan-doening en/of de ingestelde behandeling. Dit observationeel onderzoek laat dan ook niet toe degelijke conclusies te trekken. Gerandomiseerd onderzoek met voldoende lange follow-up is noodzakelijk om de effecten van cholinesterase-inhibitoren en/of memantine op eindpunten als

tijd tot intuïtionalisering vast te stellen [Minerva 2010;9:48].

- Een Cochrane Review toonde aan dat er onvoldoende evidentie is voor **statines** in de behandeling van dementie [Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.].

### **Behandeling van gedragsproblemen bij dementie**

Een literatuuronderzoek op vraag van het Canadese Geneesmiddelenagentschap (CADTH) vond geen enkele studie waarin benzodiazepines vergeleken werden met andere interventies voor de behandeling van gedragsproblemen bij personen met dementie [www.cadth.ca/media/pdf/k0209\_managing\_agitation\_older\_patients\_htis\_1-5.pdf]. Het gebruik van benzodiazepines in deze indicatie, als alternatief voor niet-medicamenteuze maatregelen of antipsychotica, is onvoldoende onderbouwd.

### **Geneesmiddelen bij migraine**

Acetylsalicylzuur heeft een plaats in de eerstelijnsbehandeling van de acute migraine-aanval. Toevoegen van metoclopramide aan acetylsalicylzuur lijkt vooral een meerwaarde te hebben bij patiënten met nausea en braken.

Een Cochrane Review vergeleek **acetylsalicylzuur** (900 – 1000 mg) met andere geneesmiddelen en met placebo voor de

behandeling van een acute migraine-aanval. Ten opzichte van placebo was, op alle belangrijke pijn-eindpunten en op de geassocieerde symptomen, acetylsalicylzuur, zowel in monotherapie als in combinatie met metoclopramide, statistisch significant werkzamer. Toevoegen van metoclopramide aan acetylsalicylzuur leverde geen bijkomende pijnvermindering op, maar wel een significante bijkomende vermindering van nausea en braken. Acetylsalicylzuur en sumatriptan 50 mg gaven dezelfde scores voor de uitkomst “pijnvrij na 2 uur”. Sumatriptan 100 mg was wel meer werkzaam dan acetylsalicylzuur (in combinatie met metoclopramide) voor wat betreft deze uitkomst. De frequentie van geassocieerde symptomen verschilde niet tussen de acetylsalicylzuurgroepen en de sumatriptangroepen, behalve voor braken, waar de combinatie acetylsalicylzuur-metoclopramide beter scoorde dan sumatriptan. Vergeleken met placebo, traden met acetylsalicylzuur iets meer ongewenste effecten op. Sumatriptan 100 mg gaf significant meer ongewenste effecten dan acetylsalicylzuur.

[Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 4. Art. No.: CD008041. DOI: 10.1002/14651858.CD008041.pub2.; Minerva Online Besprekingen, 28/08/2010, www.minerva-ebm.be/nl/review.asp?id=32]

### **Dermatomycosen**

Er zijn geen meldenswaardige nieuwigheden voor de update van deze Transparantiefiche.

## NIERFUNCTIE EN GENEESMIDDELEN

Naar aanleiding van het artikel "Nierfunctie en geneesmiddelen", verschenen in de Folia van augustus 2010, ontvingen we meerdere lezerscommentaren over enerzijds de voorgestelde formules voor de berekening van de creatinineklaring (door een 24-uurs-urinecollecte) en de glomeru-

laire filtratiesnelheid volgens de MDRD-formule, en anderzijds over de beperkingen van de MDRD-formule.

Een aantal formules vermeld in het artikel van de Folia zijn inderdaad niet volledig correct. De correcte formules zijn de volgende.

$$\text{Creatinineklaring (in ml/min)} = \frac{U_{\text{creat}} \times V}{S_{\text{creat}} \times 1440}$$

$U_{\text{creat}}$  = creatinineconcentratie in de urine (mg/dl)

$V$  = 24-uurs-urinevolume (ml/24 uur)

$S_{\text{creat}}$  = serumcreatinine (mg/dl)

1440 = 24 uur, in minuten uitgedrukt

$$\text{Glomerulaire filtratiesnelheid (in ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times (S_{\text{creat}})^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203}$$

(x 0,742 bij de vrouw) (x 1,212 bij mensen van het zwarte ras)

$S_{\text{creat}}$  = serumcreatinine (mg/dl)

Hier volgen enkele commentaren in verband met de MDRD-formule.

Deze formule werd opgesteld op basis van gegevens uit de *Modification of Diet in Renal Disease*-studie, uitgevoerd bij patiënten met matige tot ernstige chronische nierinsufficiëntie.

De MDRD-formule heeft het voordeel een vermindering van de nierfunctie tamelijk snel te kunnen detecteren op basis van het serumcreatinine, de leeftijd, het geslacht en het ras, en dit zonder rekening te moeten houden met het lichaamsgewicht van de patiënt. De meeste laboratoria voor medische analyse berekenen en vermelden routinematig de glomerulaire filtratiesnelheid berekend volgens de MDRD-formule. Bij de interpretatie van deze resultaten dient men echter bewust te zijn van de beperkingen van de formule.

- Waarden boven 60 ml/min/1,73m<sup>3</sup> zijn minder betrouwbaar, en laten dus niet toe een lichte daling van de nierfunctie te detecteren.

- De schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid volgens de MDRD-formule vereist een stabiele toestand en de formule is dan ook slechts van toepassing in geval van stabiele chronische nierinsufficiëntie (dus niet in geval van acute nierinsufficiëntie of bij dialyse).

- De formule is niet gevalideerd bij patiënten jonger dan 18 jaar of ouder dan 75 jaar, patiënten met een extreem gewicht (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> of > 30 kg/m<sup>2</sup>), zwangere vrouwen, patiënten met een spierziekte, paraplegische of quadriplegische patiënten, ondervoede patiënten of patiënten die een vegetarisch dieet volgen, evenals bij andere etnische groepen dan Caucasiërs en mensen van het zwarte ras.



## KEUZE VAN EEN ANTICONCEPTIEVE BEHANDELING

Een arts schreef ons in verband met het artikel "Keuze van een anticonceptieve behandeling", verschenen in de Folia van juli 2010. Hij wijst op het belang van bepaalde niet-hormonale anticonceptieve methoden, meer in het bijzonder de NFP-methode (*Natural Family Planning*) [synoniemen: FAB (*Fertility Awareness Based Methods*) of STM (*symptothermal methods*)]<sup>1</sup>. De NFP-methode bestaat erin de vruchtbare en niet-vruchtbare dagen van de cyclus te detecteren door observatie van de lichaamstemperatuur ('s morgens gemeten) enerzijds, en van het baarmoederhalsslijm anderzijds. Indien beoordeling van het baarmoederhalsslijm moeilijk is, kan als alternatief de baarmoederhals zelf onderzocht worden (hoogte, consistentie, opening). Over de doeltreffendheid van natuurlijke anticonceptiemethoden bestaan er weinig degelijk uitgevoerde studies en er zijn veel vooroordelen i.v.m. hun doeltreffendheid in het algemeen. Wanneer strikt toegepast, lijkt de NFP-

methode echter nuttig voor anticonceptie of, integendeel, om de kans op zwangerschap bij fertiliteitsproblemen te verhogen. In een prospectieve cohortstudie uitgevoerd in Duitsland bij 900 vrouwen tussen 19 en 45 jaar die aan een aantal criteria beantwoordden (bv. regelmatige cyclus), bleek de NFP-methode even doeltreffend als hormonale anticonceptiva. Er was echter een hoog uitvalspercentage omwille van ontevredenheid over de methode [*Hum Reprod* 2007;22:1310-9].

Vergeleken met de hormonale anticonceptiva heeft deze methode het voordeel dat er geen ongewenste effecten zijn, maar ze impliceert naast een goede kennis van de cyclus, dat er rekening wordt gehouden met factoren (bv. geneesmiddelen) die de interpretatie van de parameters kunnen beïnvloeden, en onthouding van seksuele betrekkingen gedurende bepaalde dagen van de cyclus.

<sup>1</sup> Zie [www.nfp.be](http://www.nfp.be) (Nederlands) en [www.pfn.be](http://www.pfn.be) (Frans)

## RATIONEEL GEBRUIK VAN BENZODIAZEPINES

België is koploper in de wereld in het gebruik van benzodiazepines.

Vanuit de FOD Volksgezondheid en het Fonds tegen Verslaving lopen al enkele jaren initiatieven om de niet-medicamenteuze aanpak van angst en slaapstoornissen te bevorderen en het gebruik van benzodiazepines te verminderen.

Via LOK-groepen en navormingskringen kunnen artsen diverse sessies volgen. Hierbij benadert een duo (huisarts en psycholoog) heel praktijkgericht de verschillende problematieken. Informatie hierover

- voor Nederlandstalig België:  
Hanne Creupelandt 09/332.24.97  
[hanne.creupelandt@ugent.be](mailto:hanne.creupelandt@ugent.be)
- voor Franstalig België:  
Pascale Steinberg 02/650.33.42  
[psteinbe@ulb.ac.be](mailto:psteinbe@ulb.ac.be)

Vanaf 1 december 2010 is er voor Nederlandstalig België ook een elektronische leerlijn beschikbaar (de Franstalige e-learning module is voorzien voor 2011). Artsen kunnen zich gratis inschrijven via [benzoconsult@gmail.com](mailto:benzoconsult@gmail.com) (accreditering is voorzien).

### PARACETAMOL EN ASTMA BIJ HET KIND: GEEN ARGUMENTEN VOOR EEN CAUSAAL VERBAND

Op basis van observationele studies is gesuggereerd dat gebruik van paracetamol tijdens de eerste levensjaren mogelijk geassocieerd is aan het optreden van astma, eczeem of rhinoconjunctivitis tijdens de kinderjaren [zie Goed om te weten-bericht van 21/10/08 op onze website]. Uit geen van deze studies kon echter opgemaakt worden of de vastgestelde associatie tussen de inname van paracetamol en het verhoogde risico van astma te wijten was aan een reëel effect van paracetamol, of te verklaren was door de aandoeningen waarvoor paracetamol werd toegediend. Er is inderdaad evidentie dat antecedenten van respiratoire infecties – met name van de lage luchtwegen – een risicofactor zijn voor astma, en deze worden vaak behandeld met paracetamol.

In een recente prospectieve cohortstudie [*BMJ* 2010;341:c4616], uitgevoerd bij

kinderen met hoog risico van atopie (omwille van familiale antecedenten) werd onderzocht of het gebruik van paracetamol vóór de leeftijd van 2 jaar invloed had op latere ontwikkeling van astma. Na correctie van de "confounding factors" (verstorende variabelen) i.v.m. respiratoire infecties toonden de resultaten van deze studie geen associatie tussen het gebruik van paracetamol en het risico van latere ontwikkeling van astma. Een dergelijke associatie werd evenmin gezien bij kinderen die paracetamol innamen voor andere indicaties dan respiratoire infecties. Deze observationele studie, met opnieuw al zijn beperkingen, levert geen argumenten voor een causaal verband tussen de inname van paracetamol in de kinderjaren en het later optreden van astma. Paracetamol blijft dus de eerste keuze bij de aanpak van koorts bij het kind.

---

### RECENTE INFORMATIE NOVEMBER 2010

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

Twee nieuwe geneesmiddelen voor hospitalgebruik (**Beriner<sup>®</sup>**▼ en **Firazyr<sup>®</sup>**▼; hoofdstuk 14.11.) zijn beschikbaar voor de behandeling van acute aanvallen van **hereditair angio-oedeem**. Hereditair angio-oedeem (HAE) is een ziekte die veroorzaakt wordt door afwezigheid of disfunctie van de C1-esterase-inhibitor; de

angio-oedeemaanvallen gaan gepaard met een verhoogde bradykinine-vrijstelling, wat de klinische symptomen veroorzaakt. Beriner<sup>®</sup> is een C1-esterase-inhibitor van humane oorsprong, en Firazyr<sup>®</sup> (icatibant-acetaat) is een antagonist van sommige bradykininereceptoren. Firazyr<sup>®</sup> is een weesgeneesmiddel.

- Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking kreeg melding van een geval van **gingivostomatitis** met **afrose** en van **cheilitis** dat het gevolg kan zijn van de inname van **allopurinol**. Het betreft een man van 44 jaar met type 1-diabetes en nierinsufficiëntie. Het tijdelijke stoppen van de inname van allopurinol leidde tot een significante regressie van de tongletsels die opnieuw optraden na herstarten van dit geneesmiddel. Gezien met allopurinol stomatitis en mucocutane overgevoelighedsreacties beschreven zijn in de literatuur, en gezien het heroptreden van de symptomen bij opnieuw toedienen van allopurinol ("positieve rechallenge"), wordt een causaal verband mogelijk geacht.

Bij optreden van reacties ter hoogte van de mond, zoals aften, dient men aan een medicamenteuze oorzaak te denken. Er dient te worden opgemerkt dat aantasting van de mucosa in sommige gevallen een van de tekenen van Lyell-syndroom en Stevens-Johnsonsyndroom kan zijn, die ook gekenmerkt worden door een loslating van de huid en achteruitgang van de algemene toestand [zie Folia oktober 2009]. Voor allopurinol is het bekend dat het deze syndromen kan veroorzaken.

Het is nuttig goed gedocumenteerde casussen betreffende ongewenste effecten die niet als dusdanig worden vermeld in de bijsluiter, te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking [i.v.m. ongewenste effecten die belangrijk zijn te melden aan het Centrum, zie Folia april 2010].

- De mogelijkheid van een verhoogd **risico van myocardinfarct door calciumsupplementen** werd al in 2008 aangehaald [zie Folia juli 2008]. Ook een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies over calciumsupplementen (zonder toevoeging van vitamine D) in het kader van osteoporose, toont een hogere incidentie van myocardinfarct in de calciumsupplementgroep dan in de placebogroep (relatief risico 1,31; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,02 tot 1,67; mediane follow-up 3,6 jaar) [*Brit Med J* 2010;341:c3691, met editoriaal c3856]. Verder onderzoek is echter noodzakelijk vooraleer tot een conclusie te komen. Er zijn immers beperkingen bij de interpretatie van de resultaten: myocardinfarct was in geen van de geïncludeerde studies een primair eindpunt, en de gegevens over cardiovasculaire uitkomsten werden niet op een gestandaardiseerde manier verzameld. Meerdere kritische lezersbrieven werden gepubliceerd [*Brit Med J* 2010;341:c4993, c4995, c4997-8 en c5003]. De associatie van calcium met vitamine D werd tot op heden niet in verband gebracht met myocardinfarct.

Over het nut van calcium bij osteoporosepatiënten bestaat veel onduidelijkheid en discussie. Voorlopig blijft de aanbeveling dat calcium (1 à 1,2 g p.d.) in associatie met vitamine D (800 I.E. p.d.) te overwegen is bij personen met bewezen tekort en bij hoogbejaarden en ouderen die in een instelling verblijven, bij wie een tekort vrijwel onvermijdelijk is. Ook aan patiënten die osteoporosemedicatie gebruiken (bv. bisfosfonaten), moet steeds calcium en vitamine D worden gegeven.

