

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Februari 2011
Volume 38
Nummer 2

Goed om te weten: intensieve
cholesteroldaling met hoge doses
van een statine

> **blz. 10**

Flash: arteriële hypertensie bij het
kind

> **blz. 12**

Goed om te weten: acetylsalicylzuur
en primaire preventie van colorectale
kanker

> **blz. 13**

De JUPITER-studie: nog steeds
onderwerp van discussie

> **blz. 14**

Recente informatie januari 2011

> **blz. 15**

Goed om te weten:
hoofdluizen: opfrissen van de aanpak

> **blz. 15**

Hyperhomocysteinemie en vitamine
B-therapie

> **blz. 17**

Geneesmiddelenbewaking: bisfosfonaten:
risico van oesofagus kanker?

> **blz. 18**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Meer en meer gegevens tonen dat patiënten die het meest voordeel kunnen halen uit statines, deze vaak onvoldoende gebruiken. In de primaire preventie echter, waar de kosten-batenverhouding dikwijls ongunstig is, worden deze middelen al te vaak voorgeschreven. In deze Folia handelen twee artikels over statines. Het ene betreft nieuwe gegevens in verband met het gebruik van statines in de primaire preventie, het andere verduidelijkt de plaats van hoge doses van statines.

De plaats van acetylsalicylzuur in de preventie van colorectale kanker komt regelmatig, al dan niet genuanceerd, in de media. Daarom worden in deze Folia, naar aanleiding van een recente publicatie, een aantal zekerheden en onzekerheden hierover op een rijtje gezet.

Diagnose en behandelingsstrategie van hoofdluizen laat nogal eens te wensen over. Arts en apotheker hebben als belangrijke taak te zorgen voor een optimale aanpak. Daarvoor hebben ze de correcte informatie nodig die ze onder andere in deze Folia kunnen vinden.

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 Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

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 (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. Bouffioux (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.

INTENSIEVE CHOLESTEROLDALING MET HOGE DOSES VAN EEN STATINE

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op 14/12/2010 op onze website]

- Bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom kan gebruik van een hoge dosis van een statine een geringe vermindering van het aantal majeure cardiovasculaire events opleveren ten opzichte van gebruik van de standaarddosis. Niet alle studies kunnen dit echter aantonen. Indien bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico (antecedenten van cardiovasculaire events, acuut coronair syndroom) een hoge dosis van een statine wordt overwogen, moet, zoals vermeld in de Folia van september 2009, het eventuele bijkomende voordeel afgewogen worden tegen het verhoogde risico van ongewenste effecten en de hogere kostprijs.
- Patiënten met hoog cardiovasculair risico maar laag LDL-cholesterol kunnen toch voordeel hebben van een statine.

In de Folia van september 2009 werd besproken wat de evidentie is dat hoge doses van een statine voordelen bieden ten opzichte van de standaarddoses. In *The Lancet* verschenen recent de SEARCH-studie en een meta-analyse over hoge doses van een statine. Daarnaast verscheen in *The Lancet* nog een meta-analyse over statines, en werd een rapport van het Federaal Kenniscentrum (KCE) over statines gepubliceerd.

De SEARCH-studie en een meta-analyse over hoge doses van een statine

Tot op heden zijn 5 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin een hoge dosis van een statine werd vergeleken met de standaarddosis van een statine¹; deze werden allemaal uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom.

Slechts in 2 van de 5 studies (PROVE IT-TIMI 22- en TNT-studies, zie Folia september 2009) werd een statistisch significant bijkomend voordeel van de hoge dosis op het optreden van majeure cardiovasculaire events gevonden; de drie andere studies (de zopas verschenen SEARCH-studie [*The Lancet* 2010;376:1658-69, met editoriaal 1622-4], en de A to Z- en IDEAL-studies, zie Folia september 2009) toonden geen statistisch significant bijkomend voordeel van de hoge dosis.

Het poolen van de individuele gegevens van deze 5 studies in een meta-analyse [*The Lancet* 2010;376:1670-81, met editoriaal 1622-4], toont een statistisch significant bijkomend voordeel met de hoge dosis: bijkomende daling van het LDL-cholesterol met 0,5 mmol/l (19,3 mg/dl) en van het aantal majeure cardiovasculaire events met 15%. De meta-

¹ Als "standaarddoses" werden in deze 5 studies gebruikt: atorvastatine 10 mg per dag, pravastatine 40 mg per dag, simvastatine 20 mg per dag ; als "hoge doses": atorvastatine 80 mg per dag, simvastatine 80 mg per dag. Ter info, in de bijsluiter worden als "gebruikelijke doses" vermeld: atorvastatine 10 mg per dag, simvastatine 20 à 40 mg per dag, pravastatine 40 mg per dag.

analyse toont geen toename van de niet-vasculaire mortaliteit of van het risico van kanker met de lagere LDL-spiegels, wat geruststellend is. Meerdere ongewenste effecten werden niet in detail onderzocht (bv. diabetes, leverstoornissen). Rhabdomyolyse werd wel onderzocht, en was frequenter met de hoge doses dan met de standaarddosis: 4 extra gevallen per 10.000 patiënten.

Er is op het eerste zicht een tegenstrijdigheid tussen de resultaten van de individuele studies en van de meta-analyse. Mogelijke verklaringen zijn (1) het vergroten van de statistische power door het samenbrengen van een aantal studies en (2) de onverwacht geringe bijkomende cholesterol-daling met de hoge dosis zoals bv. in de SEARCH-studie. De onderzoekers van de SEARCH-studie hebben dus de hypothese dat “bijkomende daling van het LDL-cholesteroldaling, het cardiovasculaire risico verder doet dalen”, niet kunnen testen.

De meta-analyse levert misschien argumenten dat bij bepaalde hoogrisicopatiënten hoge doses van een statine voordeel kunnen bieden ten opzichte van de standaarddosis. De negatieve resultaten van een aantal van de individuele studies mogen echter niet uit het oog worden verloren.

Nota

- Terloops dient vermeld dat in dezelfde *The Lancet*-publicatie [*The Lancet* 2010;376:1670-81, met editoriaal 1622-4] ook een meta-analyse verscheen van 21 gerandomiseerde studies over de standaarddosis van een statine versus placebo of geen behandeling; het gaat om studies bij hoogrisicopatiënten in primaire of secundaire preventie.

Deze meta-analyse betreft in feite een update van een vroegere meta-analyse [zie Folia september 2009]. De geüpdate meta-analyse wijzigt de conclusie van de vorige meta-analyse niet: statines aan hun standaarddosis verminderen het LDL-cholesterol met gemiddeld 1,07 mmol/l (41,37 mg/dl), en dit is geassocieerd met een daling met 22% van het risico van majeure vasculaire events, of het nu een daling is van bijvoorbeeld 4 naar 3 mmol/l (154,68 naar 116 mg/dl), of van 3 naar 2 mmol/l (116 naar 77,34 mg/dl). Hoe hoger het basisrisico van de patiënt, hoe groter die 22% winst in absolute cijfers zal zijn. Deze gegevens bevestigen dat patiënten met hoog cardiovasculair risico maar laag LDL-cholesterol toch voordeel kunnen hebben van een behandeling met een statine. Er is op dit ogenblik geen evidentie dat de verschillende statines aan hun standaarddosis onderling verschillen in cardioprotectief effect. Het risico van rhabdomyolyse was met de standaarddosis licht verhoogd ten opzichte van placebo of geen behandeling: 1 extra geval per 10.000 patiënten.

- Volgens een recent **rapport van het Federaal Kenniscentrum (KCE)** (http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5260&CREF=18220) worden statines nog te weinig gebruikt in de secundaire preventie van cardiovasculaire events. Uit het rapport blijkt dat in België het gebruik van statines de laatste 12 jaar vertwintvoudig is, maar dat deze stijging vooral te wijten is aan een toename van het statinegebruik in primaire preventie, waar de winst veel kleiner is dan in secundaire preventie. Nog volgens het KCE is er geen evidentie dat statines aan hun standaarddoses verschillen in cardioprotectief effect. Het KCE be-

sluit dat statines moeten beschouwd worden als een element van globaal cardiovasculair preventiebeleid, en dat een wijziging van

de levensstijl, zoals stoppen met roken, meer lichaamsbeweging en gezonde voeding daarbij voorrang zouden moeten krijgen.

Flash

- Arteriële hypertensie bij het kind is relatief zeldzaam, en is frequenter dan bij volwassenen geassocieerd aan andere pathologieën (vooral renale, cardiale of endocriene). Vooraleer een behandeling te starten is het belangrijk om een onderliggende oorzaak uit te sluiten, maar de diagnose is vaak moeilijk. Bij secundaire hypertensie wordt zoveel mogelijk een oorzakelijke behandeling voorgesteld. Er is echter een toenemende frequentie van primaire (idiopathische, essentiële) hypertensie, partieel gerelateerd aan veranderde levensstijl, voedingsgewoontes en obesitas, naast de genetische predispositie. Zeker bij oudere kinderen en adolescenten zijn de klassieke aanpassingen van de levensstijl een logische eerste stap. De gevolgen van primaire hypertensie op lange termijn zijn slecht gekend, en er zijn daarenboven

bij het kind geen gegevens over het effect van antihypertensiva op morbiditeit of mortaliteit. Sommige antihypertensiva zijn bij het kind geëvalueerd op intermediaire eindpunten; het gaat vooral om bepaalde thiazidediuretica, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en calcium-antagonisten. Indien bij primaire hypertensie een chronische antihypertensieve medicatie noodzakelijk is, lijkt het erop dat de keuze kan gebeuren zoals bij volwassenen. De ongewenste effecten van de antihypertensiva bij het kind lijken gelijkaardig te zijn aan deze bij volwassenen. [*La Revue Prescrire* 2010;30:286-7] In 2009 verschenen de aanbevelingen van de *European Society of Hypertension* over de aanpak van hoge bloeddruk bij kinderen en adolescenten [*Journal of Hypertension* 2009;27:1719-42].

ACETYLSALICYLZUUR EN PRIMAIRE PREVENTIE VAN COLORECTALE KANKER

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op 10/12/2010 op onze website]

De resultaten van een analyse van gecontroleerde studies wijzen erop dat inname van acetylsalicylzuur gedurende meerdere jaren de incidentie van colorectale kanker en de daaraan gebonden mortaliteit vermindert. Hoewel deze resultaten bemoedigend zijn, blijven een aantal vragen onbeantwoord. Men weet evenmin bij welke hoogrisicogroepen de toediening van acetylsalicylzuur zou kunnen overwogen worden voor de primaire preventie van colorectale kanker.

De plaats van acetylsalicylzuur in de preventie van colorectale kanker werd besproken in de Folia van januari 2010. Er werd geconcludeerd dat, bij gebrek aan gecontroleerde en gerandomiseerde studies, en gezien het risico van ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale bloedingen), toediening van acetylsalicylzuur niet aanbevolen is ter preventie van colorectale kanker. Onlangs werd in de media de aandacht gevestigd op het feit dat lage doses acetylsalicylzuur de mortaliteit ten gevolge van colorectale kanker zouden kunnen verminderen. Deze berichten verschenen naar aanleiding van de recente publicatie in *The Lancet* van een studie over de langetermijneffecten van acetylsalicylzuur op de incidentie van colorectale kanker en de mortaliteit door colorectale kanker [*The Lancet* 2010;376:1741-50 met commentaar 376:1713-4]. De auteurs hebben de gegevens uit vijf gecontroleerde, gerandomiseerde studies samengebracht (uitgevoerd in het kader van cardiovasculaire preventie), en analyseerden het effect van acetylsalicylzuur in de preventie van colorectale kanker na een follow-up gedurende

20 jaar. De resultaten wijzen erop dat inname van acetylsalicylzuur gedurende meerdere jaren (gemiddeld 6 jaar) aan een dosis van minstens 75 mg p.d., de incidentie van colorectale kanker met 24 % en de aan colorectale kanker gebonden mortaliteit met 35 % vermindert. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, gezien de aanwezigheid van een aantal beperkingen van deze studie.

- Colorectale kanker was in geen van de geanalyseerde studies een primair eindpunt.
- De meeste patiënten die in deze studies geïnccludeerd waren, betroffen mannen met een hoog cardiovasculair risico.
- Er was een belangrijk uitvalspercentage in de studies.
- De vastgestelde vermindering van de mortaliteit had enkel betrekking op mortaliteit ten gevolge van colorectale kanker en niet op de totale mortaliteit. In de studie werd dus geen rekening gehouden met de mogelijke mortaliteit ten gevolge van ongewenste effecten van acetylsalicylzuur.

DE JUPITER-STUDIE: NOG STEEDS ONDERWERP VAN DISCUSSIE

De JUPITER-studie gaat over het gebruik van rosuvastatine (Crestor®) in de primaire preventie van cardiovasculaire events. Deze studie werd vroegtijdig gestopt omwille van de uitgesproken daling van het aantal cardiovasculaire events met rosuvastatine vergeleken met placebo [zie Folia januari 2009 en juli 2010]. De JUPITER-studie blijft onderwerp van discussie, en dit werd recent verwoord door de auteurs van twee artikels in *Archives of Internal Medicine* [2010;170:1032-36 en 1073-7].

- Er zijn aanwijzingen van belangenconflicten bij een aantal personen betrokken in de JUPITER-studie: de studie werd gesponsord door de producent van Crestor®, en negen van de veertien auteurs van de publicatie van de JUPITER-studie hadden financiële banden met de sponsor. Ook is de hoofdonderzoeker mede-eigenaar van het patent op de test voor “high sensitivity C-reactive protein” (hsCRP). Ter herinnering, een verhoogde hsCRP-spiegel was een belangrijk inclusiecriteria in de JUPITER-studie. De hypothese is dat patiënten met verhoogd hsCRP, ook in afwezigheid van duidelijk verhoogde cholesterolwaarden, een voordeel hebben van statinetherapie. Dit blijft met de JUPITER-studie onbewezen.
- Het vroegtijdig stopzetten van de studie heeft waarschijnlijk geleid tot een overschatting van het effect van rosuvastatine en gemaakt dat belangrijke informatie over veiligheid op lange termijn niet is verzameld.
- Het effect op het samengesteld cardiovasculair primair eindpunt was groot in

relatieve cijfers (risicodaling van 44 %), maar uitgedrukt in absolute cijfers minder indrukwekkend (NNT over periode van 1,9 jaar bedroeg 82, d.w.z. dat 82 patiënten gedurende 1,9 jaar dienden behandeld te worden met rosuvastatine om, ten opzichte van placebo, één extra cardiovasculair event te voorkómen).

- In de JUPITER-studie was de cardiovasculaire mortaliteit onverwacht laag in verhouding met het aantal niet-fatale events. De cardiovasculaire mortaliteit was ook laag in verhouding met wat men vanuit epidemiologisch onderzoek kon verwachten. Bias wordt vermoed, en het vroegtijdig stopzetten van de studie speelt daarin waarschijnlijk een rol.

De auteurs van de JUPITER-studie hebben in een artikel in *The American Journal of Cardiology* [2010;106:1351-6] een antwoord gegeven op de verschillende punten van kritiek. Het is duidelijk dat de interpretatie van dezelfde gegevens aanleiding kan geven tot verschillende conclusies.

Belangrijke extra informatie voor de praktijk komt uit een meta-analyse over statines in primaire preventie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico (dus geen antecedenten van cardiovasculair event). Deze meta-analyse - met de JUPITER-studie als grootste geïncludeerde studie - toont over een periode van gemiddeld 4 jaar geen winst in totale mortaliteit [*Arch Int Med* 2010;170:1024-32, met editoriaal 1007-8]. Dit bevestigt dat statines niet systematisch moeten worden gebruikt in primaire preventie, zeker niet bij patiënten met eerder laag cardiovasculair risico.

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

- **Corifollitropine alfa (Elonva ®▼**; hoofdstuk 7.3.9.1.) is een biosynthetisch follikelstimulerend hormoon, gebruikt bij gecontroleerde ovariële stimulatie in het kader van medisch geassisteerde voortplanting. Het farmacologische profiel van corifollitropine alfa is vergelijkbaar met dit van FSH, maar met een veel langere werkingsduur (halfwaardetijd van 69 uur), waardoor corifollitropine alfa in één subcutane injectie kan toegediend worden (i.p.v. FSH-injecties gedurende 7 dagen). De doeltreffendheid en ongewenste effecten van corifollitropine alfa lijken vergelijkbaar met deze van FSH, hoewel in een gerandomiseerde studie, een geringe maar niet significante verhoging van de incidentie van ovariële hyperstimulatie

(vooral gekenmerkt door o.a. abdominale pijn, nausea, diarree, ovariële cysten, ascites en gewichtstoename) gezien werd.

- De productie van de specialiteit **Algophene®** (hoofdstuk 5.4.2.), op basis van dextropropoxyfeen en paracetamol, is gestopt. De specialiteit kan nog verkocht worden tot uitputting van de stock, en zal ten laatste in september 2011 van de markt teruggetrokken zijn. Het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) had aanbevolen om de geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen terug te trekken omwille van de negatief bevonden risicobatenverhouding, vooral omwille van de nauwe therapeutisch-toxische grens en het risico van fatale evolutie bij overdosering [zie Folia augustus 2009].

Goed om te weten

HOOFDLUIZEN: OPFRISSEN VAN DE AANPAK

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 30/09/2010]

Voor een overzicht over de aanpak van hoofdluizen verwijzen we naar de Folia van november 2008. Recent verschenen ook de herziene aanbevelingen van de *American Academy of Pediatrics* [Pediatrics 2010;126:392-403].

De **kernboodschappen** zijn de volgende:

- Luizen zijn vooral hinderlijk door de jeuk die ze veroorzaken en door de hoge besmettelijkheid, maar zijn op zich niet gevaarlijk. Het thuisblijven

van school voor personen met luizen wordt niet aanbevolen, dit omdat op het ogenblik van de diagnose de patiënt waarschijnlijk toch reeds meer dan een maand besmet is en omdat overdracht in het klaslokaal onwaarschijnlijk is.

- Een correcte diagnose en het correct toepassen van de behandeling zijn van het grootste belang voor een goede kans tot slagen.

- De diagnose van luizenbesmetting moet gesteld worden op basis van de aanwezigheid van levende luizen. Levensvatbare neten (minder dan 1 cm van de hoofdhuid) zijn moeilijk te herkennen, en zijn geen goed diagnostisch criterium.
- Alleen personen bij wie daadwerkelijk luizen worden aangetroffen, moeten worden behandeld.
- Behandelingsopties zijn de volgende:
 - o De “nat-kam methode”. De kambeurt moet in een periode van 14 dagen minstens 4 keer herhaald worden, d.w.z. om de 3 tot 4 dagen. Er zijn argumenten om deze aanpak als eerste keuze naar voor te schuiven: behandeling met pediculiciden wordt zo vermeden, en de “nat-kam methode” is onschadelijk, er is geen probleem van resistentie-ontwikkeling, en ze is goedkoop en doeltreffend wanneer correct toegepast.
 - o Lokale behandeling met pediculiciden (werkingsmechanisme gebaseerd op hun neurotoxisch effect):
 - malathion 0,5% (lotion, Prioderm®, Radikal®),
 - permethrine 1% (lotion, Nix Crème Rinse®),
 - depallethrine 0,66% + piperonylbutoxide 2,64% (spray of shampoo, Para®); piperonylbutoxide is geen pediculicide maar versterkt de activiteit van depallethrine in de luis (door remming van het metabolisme van depallethrine).

Indien er na een week nog levende luizen worden gevonden, moet de behandeling herhaald worden. Deze pediculiciden worden afgeraden bij kinderen jonger dan 6 maanden en bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Volgens de *American Academy of Paediatrics* is malathion lotion gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar en is voorzichtigheid geboden onder de leeftijd van 6 jaar gezien het gebrek aan gegevens. Voor deze pediculiden is resistentie niet uit te sluiten, en wanneer na twee toepassingen met 7 dagen tussentijd nog steeds luizen worden gevonden, moet worden overgeschakeld op een ander pediculicide of een andere behandelingsoptie.

- o Lokale behandeling met dimeticon, een pediculicide dat een verstikkende film rond de luizen legt (in België niet als geneesmiddel geregistreerd, maar beschikbaar onder benaming Silikom®). Een behandeling met dimeticon moet na 7 dagen worden herhaald.

Combinatiepreparaten van pediculiciden worden niet aanbevolen.

Zie ook www.zorg-en-gezondheid.be/luizen en www.danseaveclespoux.be

HYPERHOMOCYSTEINEMIE EN VITAMINE B-THERAPIE

Nieuwe gegevens tonen nogmaals aan dat verlagen van de homocysteïnespiegels met vitamine B-therapie geen voordelen biedt in termen van preventie van cardiovasculaire events of vertragen van de progressie van diabetische nefropathie.

Hyperhomocysteïnemie wordt beschouwd als een risicofactor voor cardiovasculaire events. Vitamine B-therapie (foliumzuur, vitamine B₆, vitamine B₁₂) verlaagt de homocysteïnespiegels, maar er is tot op heden geen evidentie van een beschermend effect op cardiovasculaire events [zie Folia november 2006]. Drie recente gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies leveren bijkomende gegevens.

- Bij 12.064 patiënten met hyperhomocysteïnemie en antecedenten van myocardinfarct, was er na 7 jaar geen voordeel van een behandeling met foliumzuur (2 mg p.d.) + vitamine B₁₂ (1 mg p.d.) op het optreden van majeure vasculaire events (o.a. fataal en niet-fataal myocardinfarct; primair eindpunt) [SEARCH-studie; *JAMA* 2010;303:2486-94]; het gaat om dezelfde onderzoekspopulatie als in de SEARCH-publicatie in *The Lancet* (zie blz. 10).
- Bij 238 patiënten met hyperhomocysteïnemie en diabetische nefropathie (gemiddelde glomerulaire filtratiesnelheid 54,7 ml/min/1,73m²), was er na 3 jaar geen voordeel van foliumzuur (2,5 mg p.d.) + vitamine B₆ (25 mg p.d.) + vitamine B₁₂ (1 mg p.d.) op de progressie van diabetische nefropathie (gemeten d.m.v. glomerulaire filtratiesnelheid, primair eindpunt). Er was integendeel een meer uitgesproken achteruitgang van

de nierfunctie in de groep op vitamine B-therapie (13,5 ml/min/1,73m²) t.o.v. de placebogroep (9,1 ml/min/1,73 m²): dit verschil was statistisch significant. Er traden in de vitamine B-groep meer cardiovasculaire events op, maar dit verschil was op de grens van de statistische significantie. De nood voor dialyse, de globale mortaliteit, de cognitieve achteruitgang en de nood voor amputatie (secundaire en tertiaire eindpunten) verschilde niet tussen de twee groepen. [*JAMA* 2010;303:1603-9].

- Bij 8.164 patiënten met antecedenten van cerebrovasculair accident of *transient ischaemic attack* in de 7 maanden vóór randomisatie, was er na 3,4 jaar geen voordeel van een behandeling met foliumzuur (2 mg p.d.) + vitamine B₆ (25 mg p.d.) + vitamine B₁₂ (0,5 mg p.d.) op het optreden van cerebrovasculair accident, myocardinfarct of overlijden door vasculaire oorzaak (primair samengesteld eindpunt) [VITATOPS-studie; *The Lancet Neurology* 2010;9:855-65, met editoriaal 842-3].

Het nut van vitamine B-therapie ter verlaaging van de incidentie van cardiovasculaire events is twijfelachtig: een voordeel is voor geen enkele patiëntenpopulatie bewezen, en er zijn integendeel mogelijk schadelijke effecten, althans bij patiënten met gedaalde nierfunctie.

BISFOSFONATEN: RISICO VAN OESOFAGUSKANKER?

Onlangs verschenen gegevens over een mogelijk risico van oesofaguskanker door bisfosfonaten. Wat weet men daarover op dit ogenblik?

- Bisfosfonaten kunnen oesofagitis veroorzaken, en oesofagitis kan leiden tot oesofaguskanker. Dit zou een carcinogeen effect kunnen verklaren.
- In het kader van de spontane geneesmiddelenbewaking werden gevallen van oesofaguskanker gerapporteerd, o.a. in de Verenigde Staten, bij patiënten behandeld met een bisfosfonaat (vooral alendronaat); een aantal patiënten had ook een Barrett-slokdarm, een gekende risicofactor voor oesofaguskanker [*New Engl J Med* 2009;360:89-90 en 1789-92].
- In twee recent gepubliceerde observationele studies werd onderzocht of er een verband bestaat tussen inname van bisfosfonaten en optreden van oesofaguskanker [*Brit Med J* 2010;314:c4444; *JAMA* 2010;304:657-63]. Beide studies zijn gebaseerd op gegevens uit dezelfde databank uit het Verenigd Koninkrijk (*The General Practice Research Database*), maar komen tot verschillende conclusies. De studie in de *BMJ* suggereert een toename van het risico van oesofaguskanker bij langdurig gebruik: een relatief risico van 1,93 [95%-betrouwbaarheidsinterval 1,37-2,70] bij patiënten die minstens 10 voorschriften hadden ontvangen,

en een relatief risico van 2,24 [95%-betrouwbaarheidsinterval 1,47-3,43] bij gebruik langer dan 3 jaar. De studie in de *JAMA* toont geen toename van het risico. Waarschijnlijk verklaren verschillen in studie-opzet de verschillende resultaten. Hoewel dezelfde databank werd gebruikt, was de tijdsperiode waarover de patiënten werden gevolgd langer in de *BMJ*-studie (gemiddeld 7,7 jaar) dan in de *JAMA*-studie (gemiddeld 4,5 jaar), en de *BMJ*-studie had een grotere statistische power.

Het is op dit ogenblik onmogelijk een besluit te trekken. In afwachting van toekomstige gegevens lijkt het raadzaam dat patiënten die een bisfosfonaat nemen, hun arts contacteren bij optreden van slikstoornissen of retrosternale pijn. Ook wordt aangeraden om bisfosfonaten niet te gebruiken bij patiënten met een Barrett-slokdarm. Om slokdarmletsels te vermijden, worden orale vormen van bisfosfonaten best ingenomen met minstens 100 ml (niet bruisend) water, wacht men best 1 uur of tot na de inname van voedsel alvorens te gaan liggen, en vermijdt men de tabletten op te zuigen of stuk te bijten.

Er wordt aangeraden de gevallen van oesofaguskanker bij patiënten behandeld met een bisfosfonaat te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking.

