

Folia

Pharmacotherapeutica

**Belangrijk bericht:
slechts 6 verzendingen
van de Folia in 2013,
zie blz. 9**

Maandelijks tijdschrift
Januari 2013
Volume 40
Nummer 1

Nieuwigheden 2007: stand van zaken 5 jaar later

> **blz. 1**

Goed om te weten

- Recente studie over zoledroninezuur bij mannen met osteoporose

> **blz. 6**

- Digoxine: een gevaarlijk geneesmiddel?

> **blz. 7**

Commentaar: antibiotherapie bij ernstige acute rhinosinusitis

> **blz. 8**

Recente informatie december 2012

> **blz. 8**

Geneesmiddelenbewaking: het reversibele cerebraal vasoconstrictiesyndroom

> **blz. 9**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Zoals in januari 2012 blikken we in de Folia terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, en die een impact hebben op de algemene praktijk. Lumiracoxib, een COX-2 selectief NSAID is vrij snel na de lancering van de markt teruggetrokken wegens hepatotoxiciteit. Voor enkele andere geneesmiddelen heeft de toegenomen kennis van de laatste vijf jaar tot minder ingrijpende conclusies geleid, maar lukt het nu beter om hun plaats in het medisch arsenaal te bepalen.

Geneesmiddelen komen zo nu en dan in kranten of op tv en het is niet altijd rationeel te verklaren waarom dit het geval is. Zo werd er recent in de algemene media gerapporteerd over het “gevaarlijke” geneesmiddel digoxine. Het leek of er nu plots nieuwe gegevens onomstotelijk hadden aangetoond dat de risico-batenverhouding voor digoxine duidelijk negatief is. Bij grondiger nazicht blijkt dat enkel een post-hocanalyse van gegevens van jaren geleden aanleiding was om hierover soms vrij ongenueanceerde uitspraken te doen. In de rubriek “Goed om te weten” op onze website www.bcfi.be en in de Folia proberen we in te spelen op dergelijke actualiteit om zo aan de lezers de nodige informatie aan te bieden.

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

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

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

B.C.F.I.

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

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

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

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

E-mailadressen:

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

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen

van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium;

postadreswijzigingen worden automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIERAAD

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond).

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

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

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

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

NIEUWIGHEDEN 2007: STAND VAN ZAKEN 5 JAAR LATER

In de “Recente informatie” in de Folia en in de rubriek “Goed om te weten” op onze website wordt elke maand informatie gegeven over de nieuwe actieve bestanddelen die gecommmercialiseerd zijn. De gegevens op het ogenblik van commercialisering zijn echter dikwijls onvoldoende om de plaats van deze nieuwe actieve bestanddelen in het therapeutisch arsenaal te bepalen, en hun profiel van ongewenste effecten is dikwijls nog weinig bekend. In dit artikel wordt getracht, 5 jaar na commercialisering, de plaats te situeren van een aantal geneesmiddelen die in 2007 beschikbaar kwamen en die een impact hebben op de algemene praktijk.

Ivabradine

Het is de laatste jaren niet duidelijk bewezen dat ivabradine de mortaliteit vermindert, noch bij gebruik als onderhoudsbehandeling van stabiele angor, noch bij gebruik ter behandeling van hartfalen, behalve misschien in sommige subgroepen. De plaatsbepaling van ivabradine is dus als volgt: ivabradine neemt niet de plaats in van de standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij stabiele angor (β -blokkers, calciumantagonisten) en hartfalen (β -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten), maar kan nuttig zijn bij patiënten met een hartfrequentie ≥ 75 slagen/minuut ondanks optimale standaardbehandeling, of bij patiënten die β -blokkers niet verdragen.

Ivabradine (Procaralan®) is een stof afgeleid van verapamil, met een bradycardiserend effect door directe inhibitie van de sinusknoop. Ivabradine wordt sinds 2007 voorgesteld voor de chronische behandeling van stabiele angor [zie Folia oktober 2007], en sinds 2011 voor de behandeling van hartfalen.

- In de *Associate*-studie [*Eur Heart J* 2009;30:540-8], een placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 889 patiënten met **stabiele angor** die reeds behandeld werden met een β -blokker, werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen voor wat betreft het aantal angoraanvallen of het gebruik van nitraten. De dosis van de β -blokker die in deze studie aan de patiënten werd toegediend, was echter dikwijls lager dan de optimale dosis, o.a. wegens intolerantieproblemen.

- In de *Beautiful*-studie [*Lancet* 2008;372:807-16 (doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8)],

een placebogecontroleerde studie bij 10.917 patiënten met **stabiele angor en hartfalen** was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft het primair eindpunt (een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie omwille van myocardinfarct en hospitalisatie na het optreden of verergeren van hartfalen). Een post-hocanalyse van de resultaten in een subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 70 slagen/minuut toonde met ivabradine een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van myocardinfarct (secundair eindpunt), maar deze vermindering was laag in absolute waarden (4,9% versus 3,1% onder ivabradine; NNT = 50 over 3 jaar).

- In de *Shift*-studie [*Lancet* 2010;376:875-85 (doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1)], een placebogecontroleerde studie bij 6.558 patiënten met **hartfalen** werd met ivabradine een vermindering gezien van het primair

eindpunt (combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen) (28,7 % versus 24,5 % onder ivabradine; NNT= 26 over 1 jaar), maar dit verschil was vooral te wijten aan een vermindering van het risico van hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen. Er waren geen statistisch significante verschillen in termen van totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. Een post-hocanalyse van de bekomen resultaten in een subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 75 slagen/minuut suggereert echter een vermindering van het primair eindpunt (combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van verergering van hartfalen) en van bepaalde secundaire eindpunten zoals totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, mortaliteit door hartfalen en hospitalisatie omwille van hartfalen. Hoewel 90 % van de patiënten een β -blokker kregen bij de start van de studie, namen de meeste patiënten de β -blokker niet aan de optimale dosis.

De meeste gegevens die pleiten in het voordeel van ivabradine zijn afkomstig van secundaire evaluaties of post-hocanalyses (d.w.z. analyses niet voorzien in het protocol), en definitieve conclusies zijn dus niet mogelijk. Het is niet duidelijk bewezen dat ivabradine de mortaliteit vermindert, en er zijn op dit ogenblik geen vergelijkende studies met behandelingen waarvoor een gunstig effect op de mortaliteit is aangetoond. Ivabradine vervangt dus niet de

standaardbehandelingen met bewezen gunstig effect bij stabiele angor (β -blokkers, calcium-antagonisten) en bij hartfalen (β -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten). Volgens de recente aanbevelingen van het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) kan ivabradine overwogen worden bij patiënten met chronisch stabiel hartfalen (NYHA II tot IV; ejectionfracie ≤ 35 %) met hartfrequentie ≥ 75 slagen/minuut ondanks een optimale standaardbehandeling (β -blokkers, ACE-inhibitoren, aldosteronantagonisten) of wanneer β -blokkers gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. Wegens zijn bradycardiserend effect dient ivabradine vermeden te worden bij patiënten met een tweedegraads atrioventriculair blok of een hartfrequentie in rust lager dan 60 slagen/minuut, alsook bij patiënten met congenitale verlenging van het QT-interval of die behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen [zie Inl.6.2.2. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia november 2012].

[*La Revue Prescrire* 2010;30:555-6; 2011;31:209-10 en 2012;32:729; *Drug Ther Bulletin* 2012;10:117-20 (doi:10.1136/dtb.2012.10.0136); *National Institute for Health and Clinical Excellence*: NICE Clinical guidelines CG126, juli 2011 via www.nice.org.uk/CG126; NICE technology appraisal guidance 267, november 2012 via www.nice.org.uk/TA267; *Pharma Selecta* 2010;26:112-8]

Lumiracoxib

Lumiracoxib (Prexigem®), een COX-2-selectief niet-steroidaal anti-inflammatoir middel dat in juli 2007 gecommercialiseerd werd,

werd enkele maanden nadien van de markt teruggetrokken omwille van het risico van hepatotoxiciteit [zie Folia november 2011].

Nitroglycerine voor anaal gebruik

Een zalf voor anorectaal gebruik op basis van nitroglycerine 0,4 % (Rectogesic®) wordt

voorgesteld voor pijnverlichting bij chronische anale fissuren [zie Folia oktober 2007].

Een zalf op basis van isosorbidedinitraat, een ander nitraat, kan magistraal worden voorgeschreven (isosorbidedinitraat, hydrofobe zalf à 1 % TMF). Volgens een *Cochrane* review [*Cochrane Database Syst Rev* 2012;2 Art. No.:CD003431 (doi:10.1002/14651858.CD003431.pub3.)] over niet-chirurgische behandeling van anale fissuren, leidt een behandeling met zalf op basis van nitroglycerine (0,2 tot 0,4 %) tot een statistisch significante, maar geringe verhoging van het genezingspercentage van anale fissuren in vergelijking met placebo (48,9% versus 35,5%). In vergelijkende studies lijkt de zalf op basis van nitra-

ten even doeltreffend als een lokale behandeling met botulinetoxine (indicatie niet vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product of SKP) of met een calci-umantagonist (bv. diltiazem-gel, in magistrale bereiding à 2 %). Bij de patiënten behandeld met nitraten was er een significant verhoogd risico van soms ernstige hoofdpijn. Het besluit van de auteurs van de *Cochrane* review is dat de doeltreffendheid van medicamenteuze behandelingen bij de aanpak van chronische anale fissuren in het algemeen beperkt is; daarenboven zijn er frequent recidieven bij stopzettingen van de behandeling.

Darifenacine en transdermaal oxybutynine

De behandeling van overactieve blaas berust voornamelijk op niet-medicamenteuze maatregelen zoals blaastraining. De doeltreffendheid van anticholinergica bij overactieve blaas met of zonder incontinentie is gering en lijkt vergelijkbaar voor de verschillende anticholinergica. Er is geen evidentie dat darifenacine doeltreffender is dan de andere anticholinergica. Oxybutynine is het meest bestudeerd anticholinergicum maar het risico van ongewenste effecten (vooral monddroogte) lijkt hoger met oxybutynine in comprimés met normale vrijstelling dan met de andere anticholinergica of met oxybutynine onder vorm van transdermale pleisters. Indien bij overactieve blaas een medicamenteuze behandeling overwogen wordt, zal de keuze bepaald worden in functie van de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling.

Oxybutynine voor transdermale toediening (Kentera®) en darifenacine (Emselex®) zijn anticholinergica voorgesteld voor de behandeling van overactieve blaas met of zonder incontinentie [zie Folia juni 2007, augustus 2007 en april 2008, en de Transparantie-fiche “Aanpak van urine-incontinentie”]. Oxybutynine wordt sedert vele jaren voorgesteld langs orale weg (onder vorm van comprimés met normale vrijstelling) voor de behandeling van overactieve blaas, maar het gebruik van oxybutynine wordt dikwijls beperkt door de anticholinerge ongewenste effecten, vooral monddroogte (zie Inl.6.2.3. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelen-repertorium). De meer selectieve M₃-mus-

carine-receptorantagonisten (ter hoogte van de blaas) zoals darifenacine, evenals andere oxybutynine-formules zoals comprimés met vertraagde vrijstelling (niet beschikbaar in België) en de transdermale pleister werden ontwikkeld in de hoop de anticholinerge ongewenste effecten te verminderen. De doeltreffendheid van de anticholinergica die gebruikt worden voor de behandeling van overactieve blaas lijkt vergelijkbaar maar beperkt, en er is geen evidentie dat darifenacine doeltreffender is dan de andere anticholinergica. De keuze van het geneesmiddel wordt dus vooral bepaald door de ongewenste effecten en de kostprijs van de behandeling. In een meta-analyse werd een vergelijkbaar

profiel van (vooral anticholinerge) ongewenste effecten gezien met darifenacine (7,5 mg p.d.), fesoterodine (4 mg p.d.), oxybutynine transdermaal (3,9 mg p.d.), propiverine (30 mg p.d.), solifenacine (5 mg p.d.) en tolterodine (4 mg p.d.). Het risico van ongewenste effecten (vooral monddroogte) was daarentegen hoger met oxybutynine in comprimés met normale vrijstelling (≥ 10 mg p.d.). Met transdermaal oxybutynine werden ook huidreacties gerapporteerd. Het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) adviseert, bij onvoldoende respons

op niet-medicamenteuze maatregelen, een behandeling met oxybutynine onder vorm van comprimés met normale vrijstelling; alternatieven bij onvoldoende tolerantie zijn een ander anticholinergicum of oxybutynine in een andere vorm.

[*Ann Int Med* 2012;156:861-74; *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2 Art.No. CD005429 (doi:10.1002/14651858.CD005429.pub2.); *National Institute for Health and Clinical Excellence* : NICE clinical guidance CG40, oktober 2006 via www.nice.org.uk/CG40; *Plos-One* 2011; 6:e16718]

Pegaptanib en ranibizumab

Ranibizumab (zoals ook bevacizumab) lijkt doeltreffender dan pegaptanib bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

Pegaptanib (Macugen®) en ranibizumab (Lucentis®) zijn inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) voorgesteld in intravitreale injectie voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) [zie Folia juni 2007 en augustus 2007]. Volgens een *Cochrane* review [*Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 42. Art. No.:CD005139. (doi :10.1002/14651858.CD005139.pub2.)] en het *National Institute for Health and Clinical Excellence* [*NICE technology appraisal guidance* TA155, mei 2012 via www.nice.org.uk/TA155], gaan pegaptanib en ranibizumab de deterioratie van de gezichtsscherpte tegen bij patiënten met LMD, maar enkel met ranibizumab werd een statistisch significante verbetering van de gezichtsscherpte gezien. De ongewenste effecten van de verschillende VEGF-inhibitoren (vooral oogstoornissen en cardiovasculaire stoornissen) zijn vergelijkbaar. Er zijn geen vergelijkende studies tussen beide moleculen. Op basis van de

beschikbare gegevens wordt bij de meeste patiënten met LMD ranibizumab aangeraaden, eerder dan pegaptanib. Gezien de soms ernstige ongewenste effecten van ranibizumab wordt vaak verkozen om ranibizumab slechts in tweede instantie te gebruiken bij falen van een fotodynamische behandeling na verteporfine-injectie (Visudyne®) [*La Revue Prescrire* 2011;31:335-40].

Uit recente gegevens is gebleken dat bevacizumab (Avastin®) een VEGF-inhibitor die reeds meerdere jaren geregistreerd is als antitumoraal middel, doeltreffender is in intravitreale injectie dan pegaptanib en even doeltreffend als ranibizumab bij de behandeling van LMD. Bevacizumab heeft als voordeel veel goedkoper te zijn dan de andere VEGF-inhibitoren, maar de verpakking (flacon inf.) is niet geschikt voor gebruik in de oftalmologie, en LMD wordt niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Avastin® [zie Folia november 2011].

Sertindol

Gezien het risico van cardiale ongewenste effecten is sertindol geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van schizofrenie, en dient het slechts overwogen te worden bij patiënten die andere antipsychotica niet verdragen.

Sertindol (Serdolect®) is een antipsychoticum voorgesteld voor de behandeling van schizofrenie [zie Folia juni 2007]. In de klinische studies was sertindol doeltreffender dan placebo op zowel de positieve symptomen (o.a. hallucinaties, delirium, verwardheid) als de negatieve symptomen (o.a. apathie, minder sociaal contact) van schizofrenie, en even doeltreffend als haloperidol en risperidon op de positieve symptomen. Ten opzichte van de andere antipsychotica lijkt er met sertindol een matige gewichtstoename te zijn, met relatief weinig extrapyramidale symptomen en metabole stoornissen, maar sertindol gaat gepaard met een verhoogd risico van verlenging van het QT-interval, met mogelijkheid van *torsades de pointes* en plotse dood. Vergelijkende studies met andere antipsychotica zijn nodig. Sertindol is dus geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van schizofrenie en mag slechts overwogen worden bij patiënten die andere antipsychotica niet verdragen. Sertindol is gecontra-indiceerd bij patiënten met verlengd QT-interval of

met antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen of ritmestoornissen. In de SKP wordt aangeraden om een elektrocardiogram (EKG) uit te voeren vóór en tijdens de behandeling (om de 3 maanden en bij elke verhoging van de posologie). In de Folia van november 2012 werd een artikel gepubliceerd over de verlenging van het QT-interval van medicamenteuze oorsprong. Er werd o.a. vermeld dat het systematisch uitvoeren van een EKG bij starten van een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen, niet altijd realistisch is, maar dat het wel belangrijk is de aanwezigheid van risicofactoren van verlenging van het QT-interval of *torsades de pointes* te controleren (zoals congenitaal verlengd QT-syndroom, hartlijden, hypokaliëmie, farmacokinetische interacties of inname van meerdere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen) [zie Inl.6.2.2. in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en Folia november 2012]. [BMC Psychiatry 2008; 8:57 (doi:10.1186/1471-244X-8-57)]

Vaccin tegen humaan papillomavirus

Het eerste vaccin tegen humaan papillomavirus (Gardasil®) werd in 2006 gecommercialiseerd, en de vaccinatie tegen humaan papillomavirus werd besproken in de Folia van januari 2012. Cervarix®, een bivalent

vaccin tegen HPV-types 16 en 18, werd in 2007 gecommercialiseerd. Er zijn geen vergelijkende studies die toelaten het ene vaccin te verkiezen boven het andere.

Vaccin tegen rotavirus

Het eerste vaccin tegen rotavirus (Rotarix®) werd in 2006 gecommercialiseerd, en de vaccinatie tegen rotavirus werd besproken in de Folia van januari 2012. Rotatecq®, een vac-

cin bestaande uit 5 serotypes van rotavirus, werd in 2007 gecommercialiseerd. Er zijn geen vergelijkende studies die toelaten het ene vaccin te verkiezen boven het andere.

RECENTE STUDIE OVER ZOLEDRONINEZUUR BIJ MANNEN MET OSTEOPOROSE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 27/11/12]

Recent verscheen een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van onder andere Belgische onderzoekers over het gebruik van het bisfosfonaat zoledroninezuur intraveneus bij mannen met osteoporose [*N Engl J Med* 2012;367:1714-23 (doi:10.1056/NEJMoa1204061)]. De studie betrof 1.199 mannen (50 - 85 jaar, mediaan 66 jaar) met osteoporose (gedefinieerd op basis van klassieke botdensiteitscriteria en eventuele antecedenten van wervelfracturen); ongeveer 30% van de patiënten had antecedenten van wervelfracturen. Na 2 jaar tonen de resultaten met zoledroninezuur (5 mg intraveneus bij de start van de studie en dezelfde dosis 12 maanden later) een significante daling van het aantal radiografisch vastgestelde bijkomende wervelfracturen: 1,6% in de behandelde groep t.o.v. 4,9% in de placebogroep; 30 patiënten moesten dus behandeld worden om 1 extra wervelfractuur te voorkómen (NNT = 30 over 2 jaar). Het aantal symptomatische wervelfracturen en niet-wervelfracturen (o.a. heupfracturen) was lager in de behandelde groep, maar de verschillen waren statistisch niet significant; dit is mogelijk te wijten aan onvoldoende symptomatische fracturen in deze korte periode (onvoldoende “power”). De patiënten die zoledroninezuur kregen, hadden frequenter infuus-gerelateerde symptomen zoals koorts, spierpijn en hoofdpijn. Er werden meer myocardinfarcten vastgesteld in de groep behandeld met zoledroninezuur, maar deze werden niet beschouwd als gerelateerd aan de medicatie.

Wat leert ons deze studie? Gegevens over de medicamenteuze aanpak van osteoporose bij mannen zijn schaars [zie ook Transparantiefiche “Geneesmiddelen bij osteoporose”]. Deze studie levert dus een nuttige bijdrage: de werkzaamheid van zoledroninezuur op het optreden van wervelfracturen bij mannen met osteoporose wordt aangetoond. Wat de keuze van de osteoporosemedicatie betreft, zijn er echter geen goede redenen om aan te nemen dat andere niet-hormonale osteoporosemedicatie met bewezen gunstig effect op fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen, niet werkzaam zou zijn bij mannen.

Deze studie geeft geen bijkomende gegevens over screening van osteoporose bij de man. Systematische screening op populatieniveau (door middel van botdensitometrie of radiografie) is niet aangewezen, maar het is noodzakelijk de aanwezigheid van risicofactoren van verhoogd fractuurrisico (o.a. chronisch corticosteroidgebruik, alcoholmisbruik, laag lichaamsgewicht, gevorderde leeftijd, immobiliteit en val-gerelateerde risicofactoren) op te sporen. In functie van deze risicofactoren, van fractuurantecedenten en van de resultaten van botdensitometrie kan besloten worden om bij mannen een behandeling te starten.

Wanneer een osteoporosebehandeling gestart wordt, moeten de ongewenste effecten steeds worden afgewogen tegenover de te behalen winst. De grootste winst is te verwachten bij de patiënten met het hoogste risico, met name in geval van antecedenten van niet-traumatische fracturen. Er dient te

worden benadrukt dat, zowel bij mannen als bij vrouwen, bewegen en valpreventie belangrijke preventieve maatregelen blijven tegen (heup)fracturen.

[CBO, richtlijn “Osteoporose en fractuurpreventie”<http://www.cbo.nl/Downloads/1464/Richtlijn%20Osteoporose%20%20en%20Fractuurpreventie.pdf>].

DIGOXINE: EEN GEVAARLIJK GENEESMIDDEL?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 29/11/12]

In de media is er recent veel aandacht voor digoxine (Lanoxin®) waarbij gewezen wordt op verhoogde mortaliteit bij gebruik bij patiënten met hartritmestoornissen. Deze berichten baseren zich op de gegevens van de AFFIRM-studie (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*), verschenen in 2002, en waarover we berichtten in de Folia van januari 2004. Deze studie bij meer dan 4000 patiënten met een mediane opvolgingsduur van 32 maand was opgezet om na te gaan of de prognose bij vermindering van het ventriculair antwoord (*rate control*, zonder herstel van het sinusritme), verschillend was van deze bij herstel van het sinusritme (*rhythm control*). De studiegegevens zijn nu post hoc geanalyseerd met de bedoeling te evalueren of er verhoogde mortaliteit was bij patiënten behandeld met digoxine. Deze post-hocanalyse is recent in de *European Heart Journal* (doi:10.1093/eurheartj/ehs348) gepubliceerd. Deze recente analyse suggereert dat, bij patiënten met voorkamerfibrillatie, behandeling met digoxine een verhoogde totale mortaliteit geeft, na correctie voor comorbiditeit, onafhankelijk van het geslacht van de patiënten of van het al dan niet hebben van hartfalen (gedefinieerd als ejectiefraction < 40 %). Er is een geschatte *hazard ratio* van 1,41 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,19 tot 1,67;

$p = 0,009$) [de hazard ratio is in zekere zin vergelijkbaar met het relatieve risico, maar houdt ook rekening met het tijdstip waarop de onderzochte uitkomst (in dit geval overlijden) optreedt bij de verschillende patiënten]. De beperkingen van deze analyse zijn dat de studie niet was opgezet om het effect van digoxine na te gaan (er was geen randomisatie naar groepen met en zonder digoxinegebruik), en dat de analyse post hoc gebeurde. Ook zijn er in de AFFIRM-studie geen gegevens over de digoxineplasmaconcentraties, de dosis digoxine die werd gegeven en de nierfunctie van de patiënten. Voor de aanpak van voorkamerfibrillatie waarbij men *rate control* nastreeft kan men gebruik maken van calciumantagonisten, β -blokkers of digoxine. Digoxine wordt hiervoor al lang niet meer als eerste keuze gezien wegens zijn toxiciteit, het feit dat zijn effect pas laattijdig optreedt en omdat het te weinig effect heeft op de ventrikelfrequentie bij inspanning [zie Folia januari 2004 en Transparantiefiche “Aanpak van voorkamerfibrillatie”]. Deze analyse bevestigt de stelling dat digoxine geen eerste keuze is voor de behandeling van voorkamerfibrillatie; gezien de methodologische beperkingen kan men niet onomstotelijk stellen dat door digoxine de mortaliteit werkelijk verhoogt.

ANTIBIOTHERAPIE BIJ ERNSTIGE ACUTE RHINOSINUSITIS

In het artikel “Rationeel gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties in de eerste lijn” in de Folia van oktober 2012 kan volgende zin betreffende acute rhinosinusitis tot foute interpretatie leiden: “Indien antibiotherapie noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij ernstige rhinosinusitis (hevige pijn, koorts, sterk verzwakte algemene toestand, roodheid en zwelling van het gezicht of visuele, orbitale, meningeale of cerebrale symptomen), blijven volgens de BAPCOC-aanbevelingen 2012 volgende antibiotica de eerste keuze:...”.

Een lezer merkt ons op dat bij dergelijke ernstige symptomen de voorgestelde antibiotica onvoldoende zijn, en dat hospitalisatie met intraveneuze toediening van antibiotica noodzakelijk is.

Bij ernstige symptomen van acute rhinosinusitis zal men inderdaad altijd tot opname en intraveneuze behandeling overgaan. Er had dus beter in het artikel het volgende gestaan: “Antibiotherapie is slechts werkzaam gebleken bij ernstige, niet-gecompliceerde rhinosinusitis (hevige pijn, koorts, sterk verzwakte algemene toestand) en bij gecompliceerde rhinosinusitis (met ook roodheid en zwelling van het gezicht, of visuele, orbitale, meningeale of cerebrale symptomen). Niet-gecompliceerde rhinosinusitis met symptomen van hevige pijn, koorts of verzwakken van de algemene toestand, kan ambulant behandeld worden met antibiotica; volgens de BAPCOC-aanbevelingen 2012 blijven volgende antibiotica de eerste keuze:...”.

Recente informatie december 2012

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

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

- De associatie op basis van extracten van *Pygeum africanum* en brandnetel (**Prostatonin**®), hoofdstuk 7.2.4.), die voorgesteld was voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie, is van de markt teruggetrokken. Er zijn slechts zeer weinig gegevens over de doeltreffendheid en veiligheid van dit preparaat [zie Transparantiefiche “Aanpak van benigne prostaathypertrofie”].

- Het 10-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin **Synflorix**® (hoofdstuk 12.1.2.6.) is van de markt teruggetrokken. Voor de vaccinatie van zuigelingen en kinderen tot de leeftijd van 5 jaar raadt de Belgische Hoge Gezondheidsraad het 13-valent geconjugerd vaccin aan (Prevenar 13®) (zie basisvaccinatiekalender in tabel 12a in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).

HET REVERSIBELE CEREBRAAL VASOCONSTRICTIESYNDROOM

Het reversibele cerebraal vasoconstrictie-syndroom (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome*, RCVS) is een nog weinig bekend syndroom. Het RCVS wordt gekenmerkt door terugkerende, hevige hoofdpijnen die pieken binnen de seconden (*thunderclap headache* of hyperacute hoofdpijn), vaak met nausea, braken en fotofobie; er is constrictie van de cerebrale arteriën op angiogram. Bij de meeste patiënten verdwijnen de hoofdpijnen en de afwijkingen op angiogram spontaan binnen de dagen of weken. Neurologische complicaties kunnen optreden: convulsies, zelden subarachnoïdale of intracerebrale bloedingen en ischemisch cerebrovasculair accident. Differentiaaldiagnose met aneurysmale subarachnoïdale bloeding is belangrijk. Daarom is snelle doorverwijzing naar een spoeddienst nodig om bijkomend onderzoek uit te voeren.

In meer dan de helft van de gevallen is het RCVS beschreven na een bevalling of na inname van drugs (cannabis, coca-

ine, LSD, ecstasy) of geneesmiddelen met adrenerg of serotonineerg effect, zoals amfetamines, SSRI's, triptanen, ergotderivaten (bv. bromocriptine, dihydro-ergotamine), α -sympathicomimetica (bv. pseudo-efedrine, efedrine). Of deze middelen inderdaad de oorzaak zijn van het optreden of uitlokken van een aanval, is niet duidelijk. Bij patiënten met vermoeden van RCVS wordt uit voorzorg aanbevolen middelen met vaso-actief effect te stoppen. De aanpak van RCVS is vooral symptomatisch. De calciumantagonist nimodipine wordt toegepast, maar het gebruik is experimenteel. [*Lancet Neurology* 2012;11:906-17 (doi:10.1016/S1474-4422(12)70135-7)]

Om de rol van geneesmiddelen in het optreden van RCVS beter te helpen definiëren, is het nuttig vermoede gevallen te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Melden kan gebeuren via de papieren gele fiche of via het online-meldingsformulier (www.gelefiche.be).

BELANGRIJK BERICHT

Omwille van budgettaire beperkingen wordt het BCFI geconfronteerd met strenge besparingen op de verzendingskosten van de Folia Pharmacotherapeutica. Daardoor zullen in 2013 de Folia Pharmacotherapeutica nog slechts zesmaal per post worden toegezonden. De Folia Pharmacotherapeutica zullen echter wel verder maandelijks verschijnen op onze website www.bcfi.be.

Via Folia Express wordt u geïnformeerd wanneer een nieuw nummer van de Folia verschijnt. Inschrijven op Folia Express kan gratis gebeuren op www.bcfi.be (via "Inschrijving voor Folia Express" bovenaan links op de homepage).

