

1. Nieuwslijn farmacotherapie

Plaats van glitazonen bij diabetes mellitus type 2

In de Proactive-studie werd het effect van pioglitazon op macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hoogrisico-type-2-diabetespatiënten onderzocht (1). In deze dubbelblindstudie werden 5238 patiënten met onvoldoende metabole controle onder huidige therapie en met macrovasculaire aantasting gerandomiseerd tot behandeling met pioglitazon (tot 45 mg/d) of placebo. De studieduur bedroeg minimaal 2,5 jaar.

De resultaten van de studie toonden een betere glykemische controle in de pioglitazon-groep, met echter significant meer gewichtstoename en hartfalen in vergelijking met de placebogroep. Er was geen significant verschil in primair eindpunt (= combinatie van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA), acuut coronair syndroom, noodzaak voor arteriële interventie, amputatie boven enkels). Voor het secundair eindpunt (= combinatie van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA) werd een significant verschil gevonden in het voordeel van pioglitazon („numbers needed to treat” (NNT) = 50 gedurende 3 jaar).

Het gebruik van secundaire eindpunten in klinische studies, en vooral de wijze waarop positieve resultaten van secundaire eindpunten worden beklemtoond bij niet-significante verschillen in het primair eindpunt zijn onderhevig aan kritiek (2). Critici stellen dat de resultaten van secundaire eindpunten hooguit hypothese-genererend kunnen zijn. Bovendien bestaat het risico op het vinden van niet-reële verschillen (type 1-fout) indien meerdere vergelijkingen worden verricht. De inclusie van enkel hoogrisicopatiënten is een manier om op korte termijn de effectiviteit van een geneesmiddel te bestuderen gezien de hoge frequentie van cardiovasculaire aandoeningen in deze groep. De vraag stelt zich dan wel in welke mate de resultaten van de Proactive-studie kunnen geëxtrapoleerd worden naar een populatie met een lager risicoprofiel, en

wat dan wel het veiligheidsprofiel is op langere termijn. De negatieve bevindingen voor het primair eindpunt, de relatief hoge NNT voor het secundair eindpunt en de belangrijke bijwerkingen van pioglitazon (o.a. hartfalen en gewichtstoename) nopen tot een nauwgezet afwegen van risico's en baten bij het opstarten van pioglitazon bij patiënten met vaak reeds belangrijke polyfarmacie. Op basis van de resultaten van de Proactive-studie kan gesteld worden dat pioglitazon geen eerstekeuzemiddel is.

Fibraten bij diabetes mellitus type 2

De FIELD-studie is een gerandomiseerde, placebocontroleerde studie met fenofibraat bij patiënten met diabetes type 2 met een totaal cholesterol tussen 115 en 250 mg/dl en totaal cholesterol/HDL-cholesterol ≥ 4 of triglyceriden tussen 100 en 450 mg/dl (3). De resultaten tonen, na een gemiddelde behandelingsduur van 5 jaar, geen verschil in het primair eindpunt (combinatie van coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct) tussen de fenofibraatgroep en de placebogroep. Subanalyse toonde een niet-significante toename in coronaire sterfte en een significante daling van niet-fataal myocardinfarct in de fenofibraatgroep. Er was een geringe daling, die niet statistisch significant was, van één van de secundaire eindpunten (combinatie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, cerebrovasculair accident en revascularisatie), in het voordeel van fenofibraat met een hoge NNT van 72 voor een behandelingsduur van 5 jaar. Het statinegebruik lag significant hoger in de fenofibraatgroep (17 versus 8%); modellering van het effect van dit statinegebruik op de studie leverde echter geen verklaring voor de niet-significante resultaten in het primair eindpunt.

De FIELD-studie geeft dus geen argumenten voor vaker gebruiken van fibraten bij patiënten met diabetes type 2.

Glucosamine en/of chondroïtinesulfaat voor de behandeling van pijnlijke osteoartritis van de knie

De GAIT-studie is een gerandomiseerde, placebo- en celecoxibgecontroleerde studie met de voedingssupplementen glucosaminehydrochloride, chondroïtinesulfaat of een combinatie van beide (4). De resultaten tonen, na een

¹ Vereniging der Geneesheren, Oud-Studenten der Universiteit te Gent, werkgroep „Farmacotherapeutisch Bijblijven” o.l.v. M. Bogaert, R. Peleman – verslag van de vergadering van 22.02.2006).

gemiddelde behandelingsduur van 6 maanden, geen significant verschil in primair eindpunt (20% verbetering in WOMAC-pijnscore na 6 maanden) tussen de groepen behandeld met de voedings-supplementen en de placebogroep. Sub-groepanalyse toont bij patiënten met een hoge pijnscore bij aanvang een significant effect aan van de combinatietherapie met glucosamine en chondroïtine in vergelijking met placebo; voor de actieve celecoxib controle wordt echter geen verschil aangetoond. De resultaten dienen met omzichtigheid geïnterpreteerd te worden gezien de grote uitval in de groepen behandeld met placebo en voedings-supplementen (20,5% uitval), de hoge respons in de placebogroep (60,1%) en het relatief klein aantal patiënten met hoge pijnscore bij aanvang. De korte studieduur laat bovendien niet toe om uitspraken te doen over de effectiviteit en veiligheid op lange termijn.

De resultaten van de GAIT-studie tonen aan dat monotherapie met glucosaminehydrochloride of chondroïtinesulfaat niet effectiever is dan placebo voor de behandeling van pijnlijke osteoarthritis. Voor de combinatie van glucosamine en chondroïtine is er mogelijk een gunstig effect bij patiënten met een hoge pijnscore bij aanvang van de behandeling, doch de studie laat niet toe om hierover definitief uitsluitsel te geven.

Topiramaat voor migraineprofylaxe

Voor topiramaat werd recent uitbreiding van de terugbetalingscriteria verkregen voor profylaxe van migraine. Op basis van de beschikbare studies kan gesteld worden dat topiramaat effectiever is dan placebo en even effectief als propranolol voor deze indicatie (5-6). Het betreft hier evenwel alle kortetermijnstudies. Vergelijkende studies met o.a. natriumvalproaat, calciumantagonisten en antidepressiva ontbreken. Mede gezien de hoge kostprijs is topiramaat geen eerstekeuze-product voor de behandeling van migraine.

Telitromycine en hepatotoxiciteit

Onlangs werd een aantal gevallen van ernstige hepatotoxiciteit beschreven tijdens inname van telitromycine waarvan één met fatale afloop en één met noodzaak tot levertransplantatie (7). Telitromycine heeft geen plaats in de eerste lijn voor de behandeling van luchtweginfecties; in vergelijking met bv. amoxicilline heeft het geen bewezen betere klinische werkzaamheid, geeft het meer aanleiding tot bijwerkingen, is het duurder en bestaat er meer risico op interacties.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en pulmonale hypertensie bij de pasgeborene

Aanhoudende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene gaat gepaard met belangrijke morbiditeit en mortaliteit (1-2/1000 levend geboren). Een recente retrospectieve patiënt-controlestudie suggereert een oorzakelijk verband tussen SSRI-gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap en het optreden van aanhoudende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (odds ratio 6,1) (8). Deze mogelijke ernstige bijwerking houdt bij een zwangere patiënte het afwegen in van risico's en baten bij de beslissing tot behandeling met SSRI's.

Bisfosfonaten en risico op kaakbeenecrose

De laatste jaren ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking meer dan 100 meldingen van kaakbeenecrose (onder- of bovenkaakbeen) bij patiënten behandeld met de intraveneus toegediende bisfosfonaten pamidronaat en zoledroninezuur. Ongeveer de helft van de patiënten werd behandeld met één enkel bisfosfonaat, vooral zoledroninezuur, zelden pamidronaat. De andere helft van de patiënten werd eerst behandeld met pamidronaat, en dan met zoledroninezuur. Eén patiënt werd behandeld wegens osteoporose; al de anderen waren kankerpatiënten die, naast het bisfosfonaat, ook chemotherapie kregen, en eventueel ook corticosteroiden of radiotherapie. Het tijdsinterval tussen het starten van de behandeling en het optreden van de kaakbeenecrose was zeer wisselend (enkele maanden tot enkele jaren). Voor verdere bespreking: zie *Folia Pharmacotherapeutica* januari 2006 (<http://www.bcf.be>).

Oseltamivir en vogelgriep

Onlangs verscheen een artikel van onderzoekers uit Vietnam, met evidentie dat het geïsoleerde virus bij zeker 2 van 8 onderzochte patiënten met influenza door het H5N1-influenzavirus (het virus dat verantwoordelijk is voor de vogelgriep) resistent was tegen oseltamivir (9); het betreft gevallen die optraden in de periode januari 2004-januari 2005. De twee patiënten stierven, ook de patiënt bij wie oseltamivir zeer snel na optreden van de symptomen was gestart.

In aansluitende commentaren op dit artikel wordt benadrukt dat het aanleggen van een voorraad oseltamivir voor persoonlijk gebruik voor het geval een pandemie (al dan niet door

het vogelgriepvirus) zou optreden, niet mag aangemoedigd worden: men weet niet in hoeverre oseltamivir doeltreffend zal zijn tegen het virus verantwoordelijk voor de pandemie. Inadequaat gebruik van het middel, wat in die omstandigheden zeer waarschijnlijk is (bv. te lage dosis, te korte behandelingsduur), zal resistentievorming in de hand werken.

LITERATUUR

1. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macro-Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
2. FREEMANTLE N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ* 2005; 331: 836-838.
3. KERCH A, SIMES RJ, BARTER P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
4. CLEGG DO, REDA DJ, HARRIS CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
5. CHRONICLE E, MULLENNERS W; Cochrane Database Syst Rev 2004; (3): CD003226.
6. DIENER HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis – results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251: 943-950.
7. CLAY KD, HANSON JS, POPE SD, et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006; 144: 415-420.
8. CHAMBERS CD, HERNANDEZ-DIAZ S, VAN MARTER LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579-587.
9. DE JONG MD, TRAN TT, TRUONG HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-2672.

*P. De Paepe, L. Van Bortel,
Vakgroep Farmacologie,
Universiteit Gent*