

RECENTE LITERATUUR

Ellen Van Leeuwen

Unit Klinische Farmacologie & Unit Huisartsgeneeskunde

24 mei 2023

Niet gerandomiseerde studies

- Veiligheid van methylfenidaat bij volwassenen
- Ongewenste effecten bij ouderen in de huisartspraktijk
- Langetermijn veiligheid van antidepressiva

Systematische Cochrane review

- Anticholinergica bij overactieve blaas (urge-incontinentie)

Gerandomiseerde studie

- Stoppen van langdurig gebruik van benzodiazepines

VEILIGHEID VAN METHYLFENIDAAT BIJ ADHD

Stricker B, Cheung K, Verhamme K General practice database on mortality in adults on methylphenidate: cohort study BMJ Open 2022;12:e057303. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057303

Vraag: wat is de associatie tussen totale mortaliteit en ernstige psychiatrische problematiek en methylfenidaat

Methode: cohorte-onderzoek

- 8905 personen met methylfenidaat gestart tussen 1996 en 2018 binnen *het Integrated Primary Care Information system* huisartspraktijk-database in Nederlands (2,5 miljoen patienten) en werden vergeleken met 89 050 niet-gebruikers
- 64% tussen 18-40 jaar, 54% man

Resultaten

- Na correctie voor alle covariaten was er verhoogd risico voor zelfmoordpogingen (HR 2.0; 95% CI 1.1 to 3.6) en hoogst bij vrouwen en leeftijdsgroep 18-40jaar
- Na correctie was er hogere kans voor totale mortaliteit: HR 1.3; 95% CI 1.1 to 1.6
- Na correctie niet voor depressie

Conclusie auteurs

Verhoogd risico op zelfmoordpogingen bij volwassenen tot 40 jaar na start van methylfenidaat

Dus zorgvuldige afweging van het therapeutisch effect en mogelijke bijwerkingen bij het voorschrijven

Bedenkingen:

Geen causaal verband, maar is signaal

Bewezen effect op korte termijn, risicobaten onduidelijk

Geen lange termijnstudies dus ? jarenlang behandelen?

Rol psychiater, afspraken voor goede opvolging en alert zijn

ONGEWENSTE EFFECTEN BIJ OUDEREN IN DE EERSTE LIJN

Doherty AS, Boland F, Moriarty F, Fahey T, Wallace E. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. Br J Gen Pract. 2023 Feb 23;73(728):e211-e219. doi: 10.3399/BJGP.2022.0181. PMID: 36823047; PMCID: PMC9923764.

Vraag: wat is de incidentie en ernst van ongewenste effecten bij thuiswonende ouderen?

Methode: cohorte studie bij ouderen (≥ 70 years, N = 592) uit 15 huisartspraktijken in Ierland

- Aantal bijwerkingen en ernst tussen 2010-2016 via manueel nazicht van patiëntendossiers gekoppeld met nationale medicatie-databank en vragenlijst ingevuld door de patient

Resultaten:

- 211 bijwerkingen bij 159 patiënten
- Cumulatieve incidentie van 26,9% over 6jaar
- Waarvan 89,1% 'mild' en 10,9% 'matig'; 3,8% met dringend ziekenhuisverwijzing
- Hoger risico op bijwerkingen bij **vrouwen** (adjusted odds ratio [OR] 1.83, 95% confidence interval [CI] = 1.17 to 2.85; P = 0.008) , **polyfarmacie** (5-9gm) (adjusted OR 1.81, 95% CI = 1.17 to 2.82; P = 0.008) en **hyper-polyfarmacie** (≥ 10 gm) (adjusted OR = 3.33, 95% CI = 1.62 to 6.85; P = 0.001)

Conclusie auteurs:

1 op 4 ouderen heeft een bijwerking over 6 jaar

polyfarmacie is geassocieerd met risico op bijwerkingen in huisartspraktijk

DUS prioritisatie van medicatienazicht bij personen ≥ 10 gm
(\approx NHG richtlijn medicatienazicht 2019)

LANGETERMIJN VEILIGHEID VAN ANTIDEPRESSIVA(AD)

Bansal, N., Hudda, M., Payne, R., Smith, D., Kessler, D., & Wiles, N. (2022). Antidepressant use and risk of adverse outcomes: Population-based cohort study. BJPsych Open, 8(5), E164. doi:10.1192/bjo.2022.563

Aanleiding: jarenlang gebruik van AD frequent (oa. 42% 3jaar en langer in Be, 50% 2jaar of langer in UK)

Vraag: welke bijwerkingen* geven langdurig gebruik van AD*?

- *diabetes, hypertensie, coronaire hartziekten, beroerte; en 2 mortaliteits eindpunten (overlijden door cardiovasculaire ziekten en totale mortaliteit)
- *SSRIs; citalopram, sertraline, fluoxetine, paroxetine
- ‘other’: mirtazapine, venlafaxine, duloxetine, trazodone

Methode: cohortstudie

- 222 121 personen tussen 40 en 69jaar in UK met langdurig gebruik van AD (5 en 10 jaar) binnen de *UK biobank* gelinkt aan huisartspraktijkdata (medicatie en ziektes) waarbij AD gebruikers vergeleken werden met niet-gebruikers
- Gemiddelde leeftijd 56-57 jaar, waarvan >50%vrouwen

Resultaten

- Data is gecorrigeerd voor voorafbestaande risicofactoren
- Data voor 10 jaar toont dat SSRI geassocieerd is met een toegenomen risico op **CVA** (HR 1.34, 95% CI 1.02–1.77) , **cardiovasculaire mortaliteit** (HR1.87, 95% CI 1.38–2.53) en **totale mortaliteit** (HR 1.73, 95% CI 1.48–2.03)
- Idem voor ‘other’ AD op 10 jaar: risico op **coronaire hartziekten** (HR1.99, 95% CI 1.31–3.01), **cardiovasculaire mortaliteit** (hazard ratio 1.86, 95% CI 1.10–3.15) and **totale mortaliteit** (hazard ratio 2.20, 95% CI 1.71–2.84).
- Lager risico op hypertensie en DM
- Effect gelinkt aan (ernstige) depressie of aan AD?

Conclusie auteurs

Signaal dat langdurig AD niet onschadelijk is

Toont associatie geen oorzakelijk verband, dus verder onderzoek is zeker nodig

Dus helpt voor het gesprek aangaan over de effecten en de risico's van langdurig AD gebruik

Pro-actieve cardiovasculaire opvolging ?

ANTIHOLOGNERGICA BIJ OVERACTIEVE BLAAS

Stoniute A, Madhuvrata P, Still M, Barron-Millar E, Nabi G, Omar MI. Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub3

Vraag: wat is werkzaamheid en veiligheid van orale anticholinergica bij overactieve blaas (urge incontinentie) bij volwassenen

Methode: systematische review en meta-analyse volgens Cochrane methodologie

- Inclusie van 104 studies (allen placebogecontroleerd, geen studies met vergelijking ‘geen’ behandeling)
 - 47104 deelnemers (94 studies mixed, 9 bij allen vrouwen en 1 bij alleen mannen)
 - 9 orale anticholinergica:
 - darifenacin; fesoterodine; imidafenacin; oxybutynin; propantheline; propiverine; solifenacin; tolterodine and trospium; mirabegron niet

Werkzaamheid (anticholinergica versus placebo):

- **Beperkte verbetering** van de *ziekte specifieke levenskwaliteit* (mean difference 4.41 lower, 95% CI 5.28 lower to 3.54 lower (schaal: -100 to 0); 12 studies, 6804 participants; low-certainty evidence) + **patient perceptie over behandeling/verbetering** (RR 1.38, 95% CI 1.15 to 1.66; 9 studies, 8457 participants; moderate-certainty evidence)
- **Beperkte vermindering van gemiddeld aantal 'aandrang' episodes** per 24u (MD 0.85 lower, 95% CI 1.03 lower to 0.67 lower; 23 studies, 16,875 participants; moderate-certainty evidence) en **aantal toilet bezoeken** (MD 0.85 lower, 95% CI 0.98 lower to 0.73 lower; 30 studies, 19,395 participants; moderate-certainty evidence)
- Veiligheid (anticholinergica versus placebo):
 - Meer **droge mond (22 per 100 vs 6 per 100)** (RR 3.50, 95% CI 3.26 to 3.75; 66 studies, 38,368 participants; low-certainty evidence)
 - Meer **urineretentie (2 per 100 vs 0.5 per 100)** (RR 3.52, 95% CI 2.04 to 6.08; 17 studies, 7862 participants; low-certainty evidence).
 - Meer **studie-uitval door bijwerkingen** (RR 1.37, 95% CI 1.21 to 1.56; 61 studies, 36,943 participants; low-certainty evidence)

Conclusie anticholinergica bij urge-incontinentie:

- Anticholinergica **beperkt werkzaam op korte termijn voor symptomen en levenskwaliteit** maar ook **veel ongewenste bijwerkingen** in vergelijking met placebo, de nieuwere studies suggeren slechts beperkt effect op levenskwaliteit
- **Langdurig effect is onduidelijk**, of effect na stoppen
- **Mirabegron**, een adrenerge receptoragonist, is er niet bij maar niet meer werkzaam en geeft extra risico's (QT-verlenging, hypertensie, tachycardie) tov anticholinergica (BCFI repertorium)
- **Blaastraining** eerste stap in aanpak

BIG BIRD STUDIE

Coteur K, Henrard G, Schoenmakers B, Laenen A, Van den Broeck K, De Sutter A, Anthierens S, Devroey D, Kacenenelbogen N, Offermans AM, Van Nuland M. Blended care to discontinue benzodiazepine receptor agonists use in patients with chronic insomnia disorder: a pragmatic cluster randomized controlled trial in primary care. Sleep. 2023 Apr 12;46(4):zsac278. doi: 10.1093/sleep/zsac278.

Vraag: effect van blended care op stoppen van langdurig gebruik van benzodiazepines (> 6 maand)

Opzet: Pragmatische cluster gerandomiseerde gecontroleerde trial met randomisatie op niveau van huisartspraktijken

- Patiëntengroep: 916 personen, gemiddeld 61 jr (SD 1.5, range 24–88), 71% vrouw
 - Interventie: bijscholing en e-learning programma voor GP , ook toegankelijk voor patienten
 - Controle: usual care : bijscholing ‘Lok slaapklachten’
- Uitkomst: succesvol gestopt na 1jaar (via urinescreening)

BIG BIRD

Blended care was not superior to usual care for the discontinuation of long-term BZRA use in patients with primary insomnia



The Big Bird trial, funded by the KCE Trials programme

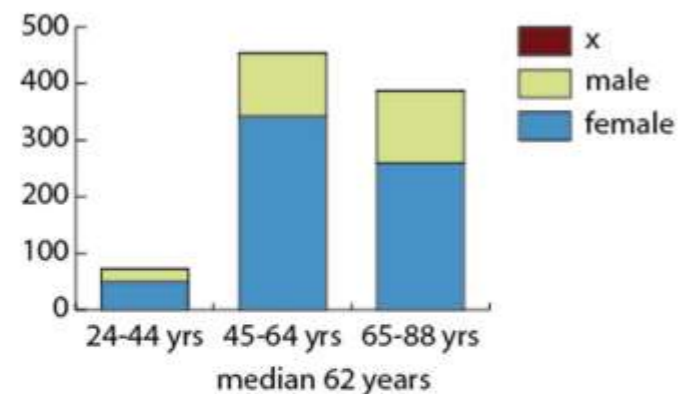


99 GPs
86 clusters



916 patients
mean cluster size: 10.7

Patients' sex and age



n = 456



n = 460

intention to treat analysis

discontinuation after 1 year

18%

20%

odds ratio: 0.924 [95% CI: 0.598, 1.427; p: 0.7217]
absolute proportion difference: -0.011 [95% CI: -0.101, 0.079]

discontinuation after 6 months

14%

17%

odds ratio: 0.836 ; 95% CI: 0.526, 1.329 (p: 0.4480)



Blended care did not significantly improve discontinuation of long-term benzodiazepine receptor agonist (BZRA) use, quality of life, self-reported discontinuation, or DDD registered by the general practitioner (GP) in comparison to usual care.

Conclusie

Online programma veelbelovend op basis van vroegere studies maar hier dus niet werkzamer tov usual care

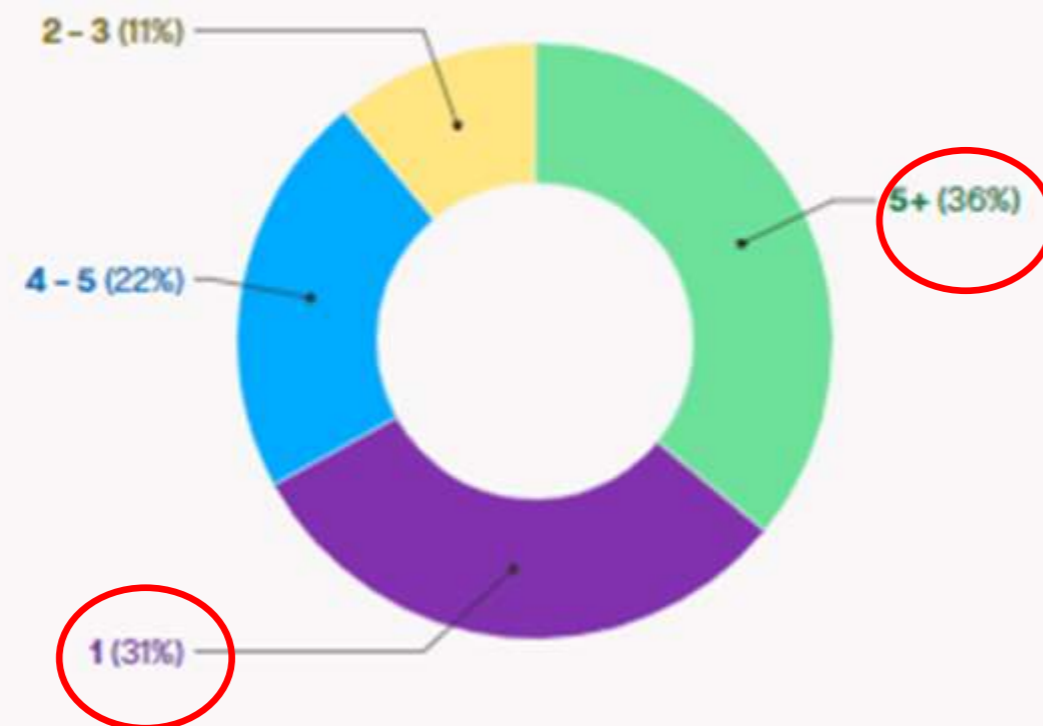
- 20% gestopt in de usual care groep
- 80% die deelneemt aan 'stop' studie stopt dan

DIC stoppen is moeilijk

VRT 29 April 2023

Aantal voorgeschreven verpakkingen per patiënt

In 2022



VRT nws

Bron: IQVIA



69% of 1,58 miljoen Belgen 2 of meer vs
36% of 828 000 Belgen met 5 of meer vs

Niet starten = beste preventie
Bezint eer ge begint

***Minimale interventie van minimum
toch jaarlijks te bespreken***

Niet gerandomiseerde studies

- Veiligheid van methylfenidaat bij volwassenen
- Optreden van bijwerkingen in de huisartspraktijk
- Langetermijn veiligheid van AD

Systematische Cochrane review

- Anticholinergica bij overactieve blaas (urge-incontinentie)

Gerandomiseerde studie

- Stoppen van langdurig gebruik van benzodiazepines