

eerste pijnperiode gemiddeld 32 dagen was bij gebruik van de combinatie oxycodon/naloxon, 34 dagen bij oxycodon monotherapie en 19 dagen bij placebo, beide significant verschillend van placebo.³

De EMEA heeft nog geen officiële richtlijn opgesteld voor eindpunten van klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van (chronische) obstipatie of obstipatie door gebruik van opioïden. De fabrikant heeft daarom zelf een eindpunt ontwikkeld en gevalideerd en dat is door de EMEA goedgekeurd. Dit eindpunt is de BFI-score (Bowel Function Index) en is een gemiddelde score van drie verschillende aspecten van de darmfunctie: gemak van defecatie, gevoel van onvolledige lediging en de ervaren mate van obstipatie. Bij ieder aspect lopen de scoremogelijkheden van 0 tot 100, waarbij hogere scores een minder goede darmfunctie aangeven. Een verschil van 12 punten of meer wordt als klinisch relevant beschouwd. Deze BFI-score was het primaire eindpunt in het tweede onderzoek bij 322 patiënten met matig-ernstige tot ernstige niet-maligne pijn en obstipatie, waarin de werkzaamheid van oxycodon/naloxon werd vergeleken met oxycodon.⁴ De pijn was onder controle met een dagelijkse toepassing van een opioïd met een dosering equivalent aan oxycodon 20-50 mg/dag. Alle patiënten kregen tevens bisacodyl 1 dd 10 mg. De resultaten toonden dat na 12 weken de gemiddelde BFI-score 31 was voor patiënten die oxycodon/naloxon gebruikten en 46 voor hen die alleen oxycodon innamen. Dit verschil was statistisch significant en werd als klinisch relevant beschouwd. Van de patiënten die de combinatietherapie gebruikten had 65% na vier weken een normaal defecatiepatroon en van degenen die monotherapie gebruikten was dit 39%. Significant minder patiënten hadden gedurende de eerste vier weken laxantia moeten gebruiken bij inname van de combinatietherapie: 30% versus 54%, eveneens een significant verschil. De gemiddelde pijnscores bleven gedurende de 12 weken in beide groepen constant.⁴

In het derde onderzoek werd bij 265 patiënten met matig-ernstige tot ernstige pijn van het bewegingsapparaat (artrose, osteoporose, rugpijn) waarvoor opioïden noodzakelijk waren, de werkzaamheid van oxycodon/naloxon vergeleken met oxycodon.⁵ De aanwezigheid van obstipatie was een insluitcriterium. Patiënten mochten maximaal vijf doses bisacodyl gedurende zeven dagen innemen. De resultaten toonden na vier weken dat de afname van de BFI-score significant groter was bij patiënten die de combinatie gebruikten dan bij oxycodon (27 vs. 11). Op de secundaire uitkomstmaat gemiddelde pijn over de laatste 24 uur was er geen verschil tussen beide groepen.

Bijwerkingen. In de beschreven klinische onderzoeken kwamen gastro-intestinale bijwerkingen, zoals misselijkheid en diarree, en infecties, zoals urineweginfecties en nasofaryngitis, het meest frequent voor. Deze bijwerkingen kwamen ook bij oxycodon voor.

Contra-indicaties en interacties. De combinatie oxycodon/naloxon heeft geen andere contra-indicaties en interacties dan die van de afzonderlijke bestanddelen.² Bij het gebruik van oxycodon door ouderen is grote voorzichtigheid geboden vanwege het effect op het ademhalingsstelsel en op het centrale zenuwstelsel.

Plaatsbepaling

De beschreven klinische onderzoeken hebben ernstige methodologische beperkingen die de interpretatie belemmeren. Er is bijvoorbeeld geen berekening van de steekproefgrootte verricht, de randomisatieprocedure is niet beschreven, verschillen in bijwerkingen zijn niet statistisch getoetst, er is geen onderzoek verricht bij de geregistreerde indicatie en de uitvallers zijn niet beschreven.

Bij de preventie van obstipatie door opioïdegebruik is een optimaal laxans belangrijk. De onderzochte patiënten hadden matig-ernstige tot ernstige pijn en het is niet duidelijk wat het effect van de combinatie is bij ernstige pijn, waarvoor het is geregistreerd. Het is daarom niet aangetoond dat de vaste combinatie oxycodon/naloxon even goed of beter is dan oxycodon in combinatie met een optimaal laxans bij patiënten met ernstige pijn. Het is aannemelijk dat bij patiënten met ernstige pijn een extra dosering oxycodon moet worden gegeven. Het is niet onderzocht of de vaste hoeveelheid naloxon uit het combinatiepreparaat dan nog voldoende effectief is voor de preventie van obstipatie. Ook is niet duidelijk wat de betekenis is van het klinisch relevante verschil op de BFI-score. Voorts is de combinatie duurder dan oxycodon in combinatie met een optimaal laxans. Voor de behandeling van ernstige pijn waarvoor een opioïde noodzakelijk is, gaat de voorkeur uit naar oxycodon monotherapie in combinatie met een optimaal laxans.

stofnaam	merknaam [®]	dosering (DDD)*	kosten per maand (€)
oxycodon/naloxon	Targinact	30/15mg	98,50
oxycodon	OxyContin OxyNorm	30 mg 30 mg	51,96 53,26

* DDD = 'defined daily dosage' ofwel gemiddelde dagdosering.

1. Productinformatie oxycodon/naloxon (Targinact[®]), via: www.cbq-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank. 2. CFH-rapport oxycodon/naloxon (Targinact[®]), via: www.cvz.nl/CFH-rapporten. 3. Vondrackova D, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-1154. 4. Simpson K, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-3512. 5. Löwenstein O, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 531-543.

dr D. Bijl

Let op!

Van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Huidreacties bij orale ijzerzouten

Orale ijzerzouten zijn geïndiceerd voor de behandeling van ferriprive anemie. Als belangrijkste dosisafhankelijke

bijwerkingen worden maag-darmklachten, zoals misselijkheid, maagpijn, obstipatie en diarree, genoemd (*Gebu 2009; 43: 13-18*).¹ Bij intraveneuze en intramusculaire toediening van ijzertouten zijn fototoxiciteit en veranderingen in huidpigmentatie beschreven.² Deze verschijnselen kunnen ook optreden bij ijzerstapelingsziekten. Huidreacties bij oraal ingenomen ijzertouten zijn zeldzaam en slechts een enkele maal beschreven in de literatuur (*Gebu 2009; 43: 16*). Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontvangt echter met enige regelmaat meldingen van huidklachten bij oraal gebruik van deze middelen.

Meldingen. Lareb ontving in de periode vanaf 1987 in totaal 26 meldingen van huidreacties bij gebruikers van orale ijzertouten. Ferrofumaraat en ferrosulfaat waren beide twaalf maal genoemd als verdacht geneesmiddel. Ferrogluconaat was twee maal verdacht. De meeste bijwerkingen lijken te passen bij overgevoelighedsreacties of fototoxiciteit. Erytheem werd tien maal gemeld, geïsoleerde jeuk, eczeem en urticaria elk driemaal. Andersoortige reacties waren acne, waarvan Lareb drie meldingen ontving, en haaruitval dat overigens ook een uiting kan zijn van de anemie. In 24 gevallen traden de verschijnselen uren tot dagen na het eerste gebruik van een ijzertout op. Driemaal trad opnieuw een reactie op na herstart van het orale ijzerpreparaat. Alle reacties traden op bij volwassenen bij het gebruik van normale doseringen.

Literatuur. In de internationale literatuur zijn enkele publicaties verschenen waarin huidverschijnselen bij gebruikers van ijzertouten worden beschreven.³⁻⁵ In een casuïstische mededeling wordt een gegeneraliseerde erythemateuze maculopapulaire reactie beschreven die bij het gebruik van verschillende ijzerpreparaten optrad. Deze reactie werd bevestigd bij placebogecontroleerde toediening van ijzer.³ Verder is een geval van een gegeneraliseerd pustuleus beeld beschreven dat twee weken na de start van ijzersuppletie optrad.⁴ Ook is een casus beschreven van erytheem en lichenificatie op basis van fototoxiciteit.⁵

Bij een urticarieel beeld bij gebruikers van Ferro-gradumet[®] kan ook worden gedacht aan een allergie voor een van de hulpstoffen, zoals E110 ofwel zonnegeel. Deze stof kan aanleiding geven tot histamineafgifte. Vooral mensen met een salicylaatallergie lopen risico, aangezien er een kruisovergevoeligheid met deze middelen bestaat.⁶

Conclusie. In de productinformatie van de verschillende ijzertouten is op dit moment nog geen informatie opgenomen over huidreacties bij deze middelen. Toch worden deze met regelmaat bij Lareb gemeld. Het is daarom goed bedacht te zijn op deze mogelijke bijwerking bij gebruikers van ijzertouten.

1. Productinformatie ferrofumaraat, via: www.cbg-meb.nl/geneesmiddeleninformatiebank (geraadpleegd 28-08-2009). 2. Fishbane S, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 529-534. 3. Ortega N, et al. Oral iron cutaneous adverse reaction and successful desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 43-45. 4. Ito A, et al. Pustular drug eruption induced by ferrous fumarate. *Dermatology* 1996; 192: 294-295. 5. Kawada A, et al. Photosensitivity due to sodium ferrous citrate. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 77. 6. Food Info, Wageningen University. <http://www.food-info.net/uk/e/e110.htm>.

Lareb

Nieuwe onderzoeken

Angiotensineremming en preventie van diabetische nefropathie en retinopathie

Achtergrond. Diabetische nefropathie is in vrijwel de hele wereld een toenemend probleem. In veel gebieden is het de belangrijkste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie met een hoge sterfte. Voor vroegdiagnostiek gebruikt men de eiwituitscheiding in de urine. Microalbuminurie (30-300 mg/24 uur) wordt dikwijls gevolgd door macroalbuminurie (>300 mg/24 uur), overgaand in progressieve nierinsufficiëntie. Scherpe instelling van de bloedglucoseconcentratie vermindert de kans op het ontstaan van diabetische nefropathie en retinopathie. Goede bloeddrukregeling vertraagt vooral de progressie, wat voor de retinopathie werd aangetoond in het grote 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS)-onderzoek, met een ACE-remmer én met een β -blokker als primaire therapie.¹ Remming van het renine-angiotensinesysteem (RAS) vermindert vrij specifiek de progressie van de diabetische nierziekte, zowel bij microalbuminurie als bij macroalbuminurie. Of deze RAS-blokkade ook werkt als primaire preventie in een vroeger stadium, als er nog geen microalbuminurie is, of bij geringe of afwezige retinopathie, is onderwerp van enkele recente onderzoeken.

Onderzoek 1.²⁻⁴

Methodie. Om het effect op het ontstaan van microalbuminurie en op de ontwikkeling en progressie van retinopathie van de angiotensine II-antagonist (AII-A) candesartan 32 mg/dag te vergelijken met placebo werd een internationaal onderzoek, het 'Diabetic Retinopathy Candesartan Trials Programme' (DIRECT), opgezet. Daarin werden 1.421 patiënten met type 1² en 1.905 met type 2³ diabetes opgenomen die geen microalbuminurie en meestal een normale bloeddruk hadden. De effecten op microalbuminurie zijn in een apart artikel gepubliceerd.⁴

Resultaat. Alle type 2-patiënten en tweederde van de type 1-patiënten hadden een niet-proliferatieve retinopathie. Zij hadden langer dan een jaar (gem. 9 jr.) diabetes en werden gemiddeld 4,7 jaar gevolgd. 793 patiënten staakten de proefbehandeling en van 63 was het beloop niet te achterhalen.

Nefropathie. Candesartan had geen effect op het ontstaan van microalbuminurie bij normoalbuminurische en normotensieve patiënten met type 1-diabetes en evenmin bij normoalbuminurische patiënten met type 2-diabetes met of zonder behandelde hypertensie. Als beperking van het onderzoek noemen de schrijvers het feit dat het hier voornamelijk patiënten betrof met een laag vasculair uitgangsrisko, en dat de omvang van het onderzoek was afgestemd op de kansen van netvliesafwijkingen en niet op renale eindpunten.⁴

Retinopathie. Bij de type 1-patiënten zonder retinopathie ontstond significant vaker een retinopathie bij gebruik van placebo dan bij candesartan (31 vs. 25%).² Dit effect werd mogelijk bepaald door de wat lagere systolische bloeddruk in de candesartangroep (-2,6 mm Hg).