



Sociaal-economische ongelijkheid, medisch zorggebruik, gezondheid en de illusie van globaliteit

Welke factoren bepalen hoe vaak mensen een beroep doen op medische zorgen en meer of minder specialisten of huisartsen raadplegen? Verschillende auteurs bogen zich reeds over deze vraag. Recent publiceerden Van Doorslaer et al. hierover een onderzoek in 21 landen van de OESO¹. Zij stellen vast dat het inkomensniveau bepalend is voor de frequentie van raadplegingen bij artsen in het algemeen (huisartsen en/of specialisten). Personen met een hoger inkomen raadplegen in de helft van deze landen vaker een arts. Als we alleen de raadplegingen bij de huisarts bekijken, verdwijnt het verschil. Mensen met een lager inkomen consulteren even vaak een huisarts als diegenen met een hoger inkomen, met uitzondering van enkele regio's waar minder goedgevoerde personen frequenter contact hebben met de huisarts. Het onderzoek gaat over het aantal contacten en niet over andere criteria, zoals de duur van het contact. Na controle van de te verwachten medische zorg in functie van de leeftijd en de gezondheidstoestand (door de patiënt zelf ingeschat) raadplegen mensen met een hoger inkomen meer, en in verschillende landen ook vaker, specialisten.

Staat het frequenter raadplegen van een arts garant voor een betere gezondheid? Met andere woorden: wat is het aandeel van een hoger medisch zorggebruik in het geheel van elementen die bepalend zijn voor de gezondheidstoestand? Minder beroep doen op een specialist zou kunnen betekenen dat men minder investeert in zijn gezondheid, maar het zou ook kunnen wijzen op het minder ernstig inschatten van bepaalde tekenen en symptomen. Een andere mogelijke verklaring is dat men enkel nood heeft aan het oplossen van een concreet en actueel probleem (of enkel hiertoe in staat is), wat we vooral zien bij mensen die leven in marginale omstandigheden. Raadplegingen beperken zich in dat geval tot een duidelijk, onmiddellijk op te lossen probleem, met als gevolg dat het voor artsen vaak moeilijk is te komen tot wat zij beschouwen als een globale aanpak van de gezondheid. In Minerva beschreven we reeds een verband tussen de (kortere) consultatieduur bij de huisarts en de (slechtere) sociale omstandigheden van de patiënt². In een meer complexe of minder toegan-

kelijke gezondheidszorg zijn mensen met een hoger inkomen, met in het algemeen een hoger opleidingsniveau, beter in staat de weg naar de voorzieningen te vinden. Hun hogere opleidingsniveau zou ook een motivatie kunnen zijn om meer te investeren in hun gezondheid, wat leidt tot een hoger medisch zorggebruik³. Van Doorslaer toont ook aan dat bij meer vermogende patiënten een hoger opleidingsniveau samengaat met een betere toegang tot de gezondheidszorg voor het aantal raadplegingen bij de specialist¹. De Belgische Gezondheidsenquête bevestigt dit gegeven⁴.

Wanneer verschillende elementen in rekening worden gebracht, vermindert het verband tussen de sociaaleconomische toestand en de gezondheidstatus, maar het verdwijnt niet⁵. De Gezondheidsenquête in België toont dat rijkere mensen minder chronische aandoeningen, minder depressie en minder somatische klachten hebben⁴. Het lijkt dus belangrijk om onze reflecties niet te beperken tot één aspect van de toegang tot de gezondheidszorg, namelijk de financiële drempel. Zelfs indien we als arts streven naar een zo optimaal mogelijke gezondheidstoestand van de patiënt, volgens de definitie van de WGO, zijn er toch belangrijke beperkingen aan onze mogelijkheden als zorgverstrekker. Multidisciplinair samenwerken is dan zinvol, maar kan evenmin andere belangrijke elementen oplossen die de gezondheid beïnvloeden (materiële of structurele omstandigheden, aard van het werk, het al of niet werkloos zijn). Gezondheid in zijn globaliteit overstijgt het werkveld van gezondheidswerkers. We komen dan op het domein van onze verantwoordelijkheid als 'burgers' en dus in een zeer breed sociaaleconomisch kader. Tot op welk niveau moeten artsen hierin investeren? Iedere zorgverstrekker stelt zich hierin individueel verschillend op. Persoonlijke reflectie is permanent nodig in de beslissingen die we dagelijks nemen en die financiële implicaties hebben voor onze patiënten, voor de sociale zekerheid en voor de hele maatschappij. Zijn we ons als artsen voldoende bewust van die implicaties op de gezondheid van onze patiënten?

P. Chevalier en K. Soenen

Literatuur

1. Van Doorslaer E, Masseria C, Koolman X; OECD Health Equity Research Group. Inequalities in access to medical care by income in developed countries. *CMAJ* 2006;174:177-83.
2. De Jonghe M, Roland M. Sociaal-economische evidentie opnemen in klinische richtlijnen. *Minerva* 2004;3(8):120.
3. Hurley J, Gignon M. Income and equity of access to physician services. *CMAJ* 2006;164:187-8.
4. Bayingana K, Demarest S, Gisle L et al. Gezondheidsenquête België 2004. Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid. Reports nr 2006-035.
5. Willems S. The socio-economic gradient in health: a never-ending story? A descriptive and explorative study in Belgium [Dissertation]. Gent: Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, 2005.

Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA?

Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, et al for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamol versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 1665-73.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten die een ischemisch CVA doormaakten het effect op de preventie van een vasculaire gebeurtenis en hoe veilig is de combinatie van dipyridamol en aspirine versus enkel aspirine?

Achtergrond

Het jaarlijkse risico van een cardiovasculair accident bij patiënten na een TIA of een niet-invaliderend CVA wordt in studies geschat op 4 à 16%^{1,2} en bij bevolkingsonderzoek op 9%³. Een dosis aspirine van 30 tot 300 mg per dag zou het optreden van vasculaire complicaties met 13 tot 22% kunnen reduceren⁴. In een meta-analyse van alle voorgaande studies⁵ blijkt dat na een ischemisch CVA de combinatie van dipyridamol met aspirine ter preventie van vasculaire gebeurtenissen effectiever is dan enkel aspirine. Maar dit voordeel is eigenlijk slechts aangetoond in één studie en met een lage dosis aspirine (50 mg per dag)⁶.

Bestudeerde populatie

De ESPRIT-studie includeerde 2 763 patiënten die waren verwezen naar een van de deelnemende ziekenhuizen (internationale studie, veertien centra) omwille van een TIA (inclusief reversiebele monoculaire blindheid) of een mineur CVA (graad ≤ 3 op de gemodificeerde Rankin-schaal) van arteriële (niet-embolie) oorsprong. De deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 63 jaar en waren merendeels mannen (65 tot 66%), met vaak comorbiditeit (18 à 19% diabetes, 7% myocardinfarct, 59 à 60% arteriële hypertensie) en andere risicofactoren (46 à 47% hyperlipemie, 36 à 37% rookte). Patiënten met mogelijke cardiale embolieën (bijvoorbeeld voorkamerfibrillatie), cerebrale ischemie met hooggradige carotisstenose en geplande interventie, stollingsstoornissen, contra-indicatie voor aspirine of dipyridamol of een beperkte levensverwachting werden uitgesloten.

Onderzoekopzet

Deze pragmatische, gerandomiseerde en gecontroleerde open-label studie had een totale studieduur van acht jaar. De patiënten werden verdeeld in drie studiearmen: een groep die anticoagulatie kreeg, een groep die werd behandeld met aspirine+dipyridamol en een aspirinegroep. Patiënten met een contra-indicatie voor anticoagulantia of bij wie dit niet mogelijk was, werden enkel toegewezen aan de dipyridamol+aspirinegroep en de aspirinegroep. In deze publicatie van de ESPRIT-studie is de anti-coagulantiagroep niet opgenomen en rapporteert men dus alleen over twee studiearmen: een groep (n=1 375) behandeld met dipyridamol (2 x 200 mg per dag), bij

voorkeur in vertraagde vrijstelling en in vaste of variabele combinatie met een vaste dosis aspirine, en een andere groep (n=1 388) behandeld met een vaste dosis aspirine. Bij alle patiënten deed men een CT- of een NMR-scan en iedere zes maanden werd een klinisch onderzoek uitgevoerd of (indien dat niet kon) telefonisch contact genomen. Na vijf jaar in de studie kon het dossier van een patiënt gesloten worden. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. Er waren subgroepanalyses voorzien in het protocol (volgens leeftijd, geslacht, coronaire ischemie, type cerebrale ischemie en getroffen regio).

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was samengesteld: overlijden door elke vasculaire oorzaak, niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct en majeure bloeding. De secundaire uitkomstmaten waren: globale mortaliteit, vasculair overlijden, vasculair overlijden en niet-fataal CVA, majeure ischemische gebeurtenis, vasculaire gebeurtenis en majeure bloedingen.

Resultaten

De gemiddelde follow-up duur was 3,5 jaar. Van alle patiënten was 63% geïncludeerd in het schema met twee studiearmen. Eenderde had een TIA doorgemaakt. De primaire uitkomst werd bereikt bij 12,7% van de patiënten die de combinatie kreeg versus bij 15,7% die enkel aspirine kreeg. Dit komt overeen met een HR 0,80 (95% BI 0,66 tot 0,98), een ARR 1,0% per jaar (95% BI 0,1 tot 1,8) en een NNT 104 (95% BI 55 tot 1 006) per jaar. In de groep die enkel aspirine kreeg werden meer majeure bloedingen vastgesteld (geen statistische analyse). Een mineure bloeding was frequenter in de groep die de combinatiebehandeling kreeg (risk ratio 1,03; 95% BI 0,84 tot 1,25). Er was geen significant verschil in totale mortaliteit. Ook de subgroepanalyses toonden geen significant verschil.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van hun studie, samen met deze van eerdere studies, voldoende aantonen dat de combinatie van dipyridamol met aspirine te verkiezen is boven aspirine alleen in de antitrombotische behandeling na een arteriële cerebrale ischemie.

Financiering

De studie werd gefinancierd door verschillende Europese en nationale organisaties die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

Belangenvermenging

Geen aangegeven



BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De studie werd gerandomiseerd en gecontroleerd, maar met open-label protocol uitgevoerd. Volgens de auteurs zouden zij op die manier de behandelingen beter kunnen evalueren in de praktijk. Toch gebeurde de uitkomstmeting op een gevalideerde wijze en door personen die geen kennis hadden van de toegewezen behandeling. De power van de studie was gebaseerd op een drempel van 80% en een reductie van het aantal gebeurtenissen met 20 à 25% na drie jaar behandeling met de combinatie versus aspirine alleen. Hiervoor moesten uitgaande van een incidentie in primaire uitkomstmaat van 6/100 patiëntjaren in de aspirinegroep, 3 000 patiënten of 9 000 patiëntjaren worden geïncludeerd. Het aantal deelnemers werd niet bereikt, maar de duur van deelname aan de studie per patiënt was gemiddeld drie jaar langer, zodat er voldoende patiëntjaren beschikbaar waren voor analyse. Het feit dat het verschil in incidentie van de primaire uitkomst zich pas manifesteert na twee à drie jaar lijkt op 'manipulatie' en vertekent de interpretatie. De incidentie van deze uitkomst is in de aspirinegroep ook minder hoog dan voorzien en het verschil tussen de twee groepen is lager dan de vooropgestelde relatieve risicoreductie van 20 à 25% (namelijk 12,7% versus 15,7%, ofwel RRR 19%). Voor deze resultaten zijn geen p-waarden vermeld. De diagnostische criteria voor al deze gebeurtenissen zijn nauwkeurig beschreven en centraal gecontroleerd, hetgeen overeenkomt met een 'dubbelblinde' evaluatie van de resultaten; maar ze moeten dan wel allemaal geregistreerd worden!

Voor de meeste patiënten in deze studie (63%) was een anticoagulerende behandeling gecontraïndiceerd of niet mogelijk, wat mogelijk tot een selectiebias heeft geleid. Het zou interessant zijn om de resultaten van de drie studiearmen (dipyridamol+aspirine, aspirine alleen en anticoagulancia) te kunnen vergelijken. Door het open-label protocol van de studie is de toegediende behandeling zeer heterogeen, zowel voor de galenische vorm van dipyridamol (83% gebruikt vertraagde vrijstelling) als voor de dosis aspirine.

Er is tevens een belangrijke studieuitval in de dipyridamolgroep (34%) versus de aspirinegroep (13%), in het bijzonder omwille van ongewenste effecten. Men vermeldt niets over eventuele andere medicamenteuze behandelingen die de deelnemers ondergaan, hetgeen verbazingwekkend is gezien het aantal hypertensieven (60%) of patiënten met hyperlipidemie (46%). Een eventueel verschil tussen de groepen kunnen we dus niet nagaan. Alleen al door het ontbreken van deze gegevens moeten we de validiteit van deze studie in twijfel trekken.

Andere studies

Het gunstige resultaat in het voordeel van de combinatie van aspirine + dipyridamol gaat gepaard met een breed 95% betrouwbaarheidsinterval. Naast de beperkte klinische relevantie lijkt de NNT na één jaar bedrieglijk,

omdat het voordeel enkel met een zekere vertraging tot stand kwam. De resultaten van de per protocolanalyse zijn niet beter dan die van de intention-to-treatanalyse, met een niet-significant 95% betrouwbaarheidsinterval. De auteurs wijzen dit toe aan het toeval. Een eerdere meta-analyse⁷ op basis van individuele patiëntgegevens zou voor recidieven van CVA een bijna significante vermindering aantonen bij de behandeling met dipyridamol versus controle (OR 0,82; 95% BI 0,68 tot 1,00) en een significante reductie voor de combinatie dipyridamol+aspirine versus aspirine alleen (OR 0,78; 95% BI 0,65 tot 0,93), dipyridamol alleen (OR 0,74; 95% BI 0,60 tot 0,90) of controle (OR 0,61; 95% BI 0,51 tot 0,71). Een Cochrane review⁸ gaf vergelijkbare resultaten voor de combinatie met dipyridamol versus controle: RR 0,90; 95% BI 0,82 tot 0,97. De auteurs van de ESPRIT-studie voerden eveneens een meta-analyse uit van alle studies met aspirine+dipyridamol versus aspirine na cerebrale ischemie van arteriële oorsprong, waaronder de ESPS2-studie⁹ en de ESPRIT-studie. Zij concluderen dat de combinatie versus aspirine alleen beter is voor het samengestelde eindpunt overlijden door vasculaire oorzaak, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct (risk ratio 0,82; 95% BI 0,74 tot 0,91). De twee studies die een voordeel tonen van de combinatie, geven echter geen significant voordeel op globale mortaliteit of mortaliteit door een vasculaire oorzaak en zijn uitgevoerd met ofwel een lage dosis (2 x 25 mg per dag) ofwel een variabele dosis aspirine (30 tot 325 mg; gemiddeld 75 mg).

De dosis aspirine

Bij 50% van de deelnemers was de ingenomen aspirinedosis minder dan 50 mg per dag. Een oudere studie¹⁰ toonde voor dezelfde studiepopulatie en dezelfde uitkomst geen verschil in effectiviteit tussen een dosis aspirine van 30 mg/dag versus 283 mg/dag. In die tijd waren de geassocieerde medicamenteuze behandelingen anders. De auteurs van de ESPRIT-studie stellen dat hun subgroepanalyse voor de verschillen in aspirinedosis de resultaten niet verandert, maar de waarde van dergelijke subgroepanalyses is beperkt¹¹. Een dosis van 75 tot 100 mg blijft aanbevolen op basis van een meta-analyse van alle studies in verband met cardiovasculaire preventie bij patiënten met een hoog risico¹². Een studie die de combinatie van dipyridamol en aspirine vergelijkt met alleen aspirine in een dosis van 75 à 100 mg/dag zou nuttiger geweest zijn.

Voor de praktijk

Secundaire cardiovasculaire preventie na CVA, TIA of een andere gebeurtenis bevat hygiënische en dieetmaatregelen, rookstop en behandeling van andere risicofactoren. Gebruik van aspirine aan een dosis van 75 à 100 mg per dag is eveneens aanbevolen. Toevoegen van clopidogrel aan aspirine is niet effectiever gebleken¹³. Alleen dipyridamol geven is niet effectiever dan alleen aspirine⁸. Toevoegen van dipyridamol met vertraagde vrijstelling aan aspirine gedurende twee jaar na een TIA

of een ischemisch CVA wordt in sommige guidelines aanbevolen¹⁴; deze studie toont evenwel geen significant verschil in het voordeel van deze combinatie in de twee

eerste jaren van de studie (gebrek aan power?). Een verschil zien we enkel (zie grafieken in de publicatie) na twee à drie jaar behandeling.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten na een mineur CVA of TIA, het toevoegen van dipyridamol met vertraagde vrijstelling aan aspirine kan bijdragen tot een bijkomend, maar beperkt voordeel voor cardiovasculaire morbiditeit, maar niet voor cardiovasculaire of totale mortaliteit. Het feit dat de studie een open-label protocol heeft en dat er geen rekening is gehouden met co-medicatie beperkt de validiteit van de resultaten. In de secundaire cardiovasculaire preventie na een CVA of TIA zijn naast de toediening van aspirine (waarvan het voordeel voldoende is aangetoond), leefstijladviezen, zoals dieet en rookstop, en behandeling van andere risicofactoren van belang.

Literatuur

1. Antithrombotic Trialist's Collaborator. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9.
3. Warlow CP. Secondary prevention of stroke. *Lancet* 1992; 339:724-7.
4. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
5. Algra A, van Gijn J, Koudstaal PJ. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:557-9.
6. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
7. Leonardi-Bee J, Bath P, Boussier MG, et al. Dipyridamol for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005;36:162-8.
8. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD001820.pub2.
9. Bogaert M. Secundaire preventie na cerebrale ischemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;27(3):318-21.
10. The Dutch TIA trial study group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
11. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064-9.
12. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
13. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
14. NICE. Clopidogrel and modified-release dipyridamol in the prevention of occlusive vascular events. National Institute for Health and Clinical Excellence Technology Appraisal 90. May 2005.

Warfarine plus aspirine na acuut coronair syndroom

Rothberg M, Celestin C, Fiore L, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-50.

Duiding: J. Van Cleemput

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de voordelen en de risico's van het behandelen van patiënten met een combinatie van warfarine en aspirine na een acuut coronair syndroom?

Achtergrond

Patiënten die een acuut coronair syndroom doormaakten, hebben een verhoogd risico op nieuwe trombo-embolische verwickelingen. Hierbij spelen zowel plaatjesactivatie als activatie van het stollingsstelsel een belangrijke rol. Het belang van plaatjesremmers (aspirine) na een acuut coronair syndroom is

voldoende aangetoond. Sommige studies gaven een extra reductie van cardiovasculaire incidenten aan bij toevoeging van vitamine K-antagonisten aan aspirine. Het is onduidelijk of dit bijkomende antitrombotische effect van vitamine K-antagonisten opweegt tegen het verhoogde bloedingsrisico.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Medline (januari 1990 tot oktober 2004)



of een ischemisch CVA wordt in sommige guidelines aanbevolen¹⁴; deze studie toont evenwel geen significant verschil in het voordeel van deze combinatie in de twee

eerste jaren van de studie (gebrek aan power?). Een verschil zien we enkel (zie grafieken in de publicatie) na twee à drie jaar behandeling.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten na een mineur CVA of TIA, het toevoegen van dipyridamol met vertraagde vrijstelling aan aspirine kan bijdragen tot een bijkomend, maar beperkt voordeel voor cardiovasculaire morbiditeit, maar niet voor cardiovasculaire of totale mortaliteit. Het feit dat de studie een open-label protocol heeft en dat er geen rekening is gehouden met co-medicatie beperkt de validiteit van de resultaten. In de secundaire cardiovasculaire preventie na een CVA of TIA zijn naast de toediening van aspirine (waarvan het voordeel voldoende is aangetoond), leefstijladviezen, zoals dieet en rookstop, en behandeling van andere risicofactoren van belang.

Literatuur

1. Antithrombotic Trialist's Collaborators. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-9.
3. Warlow CP. Secondary prevention of stroke. *Lancet* 1992; 339:724-7.
4. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
5. Algra A, van Gijn J, Koudstaal PJ. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:557-9.
6. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13.
7. Leonardi-Bee J, Bath P, Boussier MG, et al. Dipyridamol for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005;36:162-8.
8. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD001820.pub2.
9. Bogaert M. Secundaire preventie na cerebrale ischemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;27(3):318-21.
10. The Dutch TIA trial study group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
11. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000;355:1064-9.
12. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
13. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
14. NICE. Clopidogrel and modified-release dipyridamol in the prevention of occlusive vascular events. National Institute for Health and Clinical Excellence Technology Appraisal 90. May 2005.

Warfarine plus aspirine na acuut coronair syndroom

Rothberg M, Celestin C, Fiore L, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005;143:241-50.

Duiding: J. Van Cleemput

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de voordelen en de risico's van het behandelen van patiënten met een combinatie van warfarine en aspirine na een acuut coronair syndroom?

Achtergrond

Patiënten die een acuut coronair syndroom doormaakten, hebben een verhoogd risico op nieuwe trombo-embolische verwickelingen. Hierbij spelen zowel plaatjesactivatie als activatie van het stollingsstelsel een belangrijke rol. Het belang van plaatjesremmers (aspirine) na een acuut coronair syndroom is

voldoende aangetoond. Sommige studies gaven een extra reductie van cardiovasculaire incidenten aan bij toevoeging van vitamine K-antagonisten aan aspirine. Het is onduidelijk of dit bijkomende antitrombotische effect van vitamine K-antagonisten opweegt tegen het verhoogde bloedingsrisico.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Medline (januari 1990 tot oktober 2004)



Geselecteerde studies

Enkel gecontroleerde gerandomiseerde studies waarin patiënten met een acuut coronair syndroom werden behandeld met aspirine versus aspirine en warfarine kwamen in aanmerking. Studies met een lage intensiteit warfarine (streefdoel INR <2,0) en studies waarin een stent werd geplaatst, werden geëxcludeerd. Het onderzoek includeerde uiteindelijk tien studies met in totaal 5 938 patiënten (1 studie >2 400 en 1 >3 700 patiënten). De follow-up duur was drie maanden tot vier jaar (vier studies ≥12 maanden). De studie uitval was <10%. Twee kleine studies waren dubbelblind.

Bestudeerde populatie

Patiënten met een acuut coronair syndroom gedefinieerd als onstabiele angor of myocardinfarct (ook zonder Q-wave). De gemiddelde leeftijd lag tussen 57 en 67 jaar en in zes van de tien studies was >75% man.

Uitkomstmeting

Men berekende de rate ratio voor myocardinfarct, ischemisch en bloederig CVA, revascularisatie, mineure en majeure bloedingen, en overlijden na één jaar behandeling met aspirine versus aspirine en warfarine. Voor de meta-analyse maakte men gebruik van het random effects-model. Om het effect in bepaalde subpopulaties

beter in te schatten, werden de resultaten herberekend voor patiënten met een hoog, een intermediair en een laag risico op myocardinfarct en ischemisch CVA enerzijds en majeure bloedingen anderzijds.

Resultaten

De dagdosis aspirine varieerde van 75 tot 325 mg en de streefwaarde voor de INR lag in de meeste studies tussen 2,0 en 2,5. Door het toevoegen van warfarine aan aspirine daalde na één jaar het risico op een nieuw myocardinfarct, een ischemisch CVA en een revascularisatie. Er was geen verschil in totale mortaliteit tussen beide groepen. De combinatie van aspirine en warfarine leidde wel tot een toename van het aantal majeure en mineure bloedingen (*zie tabel*).

Het aantal myocardinfarcten en ischemische CVA's daalde in de groep met een laag risico van myocardinfarct en ischemisch CVA met 25 per 1 000 patiënten die gedurende één jaar werden behandeld met warfarine én aspirine. In de groep met een intermediair risico was de daling 53 per 1 000 patiënten die gedurende één jaar werden behandeld en in de hoogrisicogroep 125 per 1 000 patiëntjaren. Het risico van majeure bloedingen verhoogde per jaar met 6 per 1 000 patiënten met een laag risico, met 42 per 1 000 patiënten met een intermediair risico en 180 met een hoog bloedingsrisico.

Tabel: Het optreden van myocardinfarct, ischemisch CVA, revascularisatie, mortaliteit, mineure en majeure bloeding in de aspirine+warfarinegroep versus de aspirinegroep, uitgedrukt in rate ratio (95% BI) en aantal events per 1 000 patiëntjaren.

	Rate Ratio (95% BI)	Aantal events per 1 000 patiëntjaren	
		Aspirine	Aspirine + Warfarine
Myocardinfarct	0,56 (0,46 tot 0,69)	41	22
Ischemisch CVA	0,46 (0,27 tot 0,77)	8	4
Revascularisatie	0,80 (0,67 tot 0,95)	135	115
Mortaliteit	0,96 (0,77 tot 1,20)	27	26
Mineure bloeding	2,65 (2,14 tot 3,29)	16	46
Majeure bloeding	2,48 (1,67 tot 3,68)	6	15

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een acuut coronair syndroom en een laag of matig bloedingsrisico het cardiovasculaire voordeel van het toevoegen van warfarine aan aspirine opweegt tegen het verhoogde risico van hemorrhagieën. Dit voordeel is het meest uitgesproken bij patiënten met een hoog risico op nieuwe trombo-embolische complicaties. Bij patiënten met

een hoog bloedingsrisico daarentegen is de kans op hemorrhagieën zo groot dat het gunstige antitrombotische effect niet opweegt tegen het bloedingsrisico.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Interpretatie van de studieresultaten

In alle onderzochte studies werd gebruik gemaakt van warfarine. Hoewel het voor de hand ligt dat acenocoumarol (kortere halfwaardetijd) en fenprocoumon (langere halfwaardetijd) een vergelijkbaar effect hebben, is enige terughoudendheid bij extrapolatie gepast, ondermeer door mogelijke verschillen in interacties¹. Omdat men geen gunstig effect kon aantonen ten opzichte van aspirine in studies met een vaste lage dosis warfarine of in studies die een INR < 2,0 nastreefden en omdat het

bloedingsrisico fors toeneemt wanneer een INR >3,0 en zeker >3,5 beoogd wordt, bestaat er weinig discussie over het belang van een streefwaarde tussen 2,0 en 3,0¹.

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met de lage gemiddelde leeftijd van de studiepopulaties (<70 jaar) en met het feit dat geen van de patiënten invasief werden behandeld. Om de verschillende studies met elkaar te kunnen vergelijken, worden de resultaten omgerekend naar een follow-up van één jaar. De auteurs baseren zich daarvoor op

een studie die aantoont dat meer dan de helft van de trombo-embolische gebeurtenissen in het eerste jaar na een acuut coronair syndroom plaatsvinden binnen drie maanden ².

Hoog risico van trombo-embolie

Patiënten met een hoog risico op nieuwe trombo-embolische verwikkelingen vormen uiteraard de doelgroep voor een meer doorgedreven anti-trombotische behandeling. In tegenstelling tot de goed ingeburgerde kleurenkaart en het recentere SCORE-systeem, die ons helpen om het cardiovasculaire risico van asymptomatische patiënten in te schatten, bestaat er op dit moment geen algemeen aanvaard model om het risico na een doorgemaakt acuut coronair syndroom te berekenen. De auteurs van de meta-analyse bepalen het cardiovasculaire risico op basis van de gegevens van een observationele studie waarin 2 700 patiënten na hospitalisatie voor een eerste myocardinfarct gedurende 3,4 jaar werden opgevolgd ³. Aan de hand van leeftijd, diastolische bloeddruk, BMI, serumcreatinine, verhouding van LDL over HDL-cholesterol en aanwezigheid van angor, hartfalen of diabetes berekenen zij het aantal infarcten en CVA's in drie groepen: laag risico (40 per 1 000 patiëntjaren voor myocardinfarct en 13 voor CVA), matig risico (80 voor myocardinfarct en 32 voor CVA) of hoog risico (188 voor myocardinfarct en 79 voor CVA). Deze risicoscore is niet gevalideerd en niet gebruiksvriendelijk, zodat het in de praktijk moeilijk blijft om het risico van nieuwe trombo-embolische verwikkelingen adequaat in te schatten.

Bloedingsrisico

Het is evident dat we bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico best geen vitamine K-antagonist toevoegen. Ook het bloedingsrisico is moeilijk in te schatten. De auteurs gebruiken de **Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI)** ⁴. Al naargelang de studie loopt het één jaarsrisico van een majeure bloeding in de hoogrisicogroep op tot 30 en zelfs 48%. Zeker als we er rekening mee houden dat de OBRI het risico berekende bij patiënten die geen aspirine gebruikten, is het duidelijk dat een hoog risico een absolute contra-indicatie vormt voor het gebruik van vitamine K-antagonisten ⁴.

Kapers op de kust

Naast de associatie van aspirine en een vitamine K-antagonist vormt de combinatie van aspirine en een thienopyridine (voorlopig vooral clopidogrel) een andere anti-trombotische strategie die snel terrein wint. We weten dat deze combinatie superieur is aan aspirine en warfarine in de groeiende groep patiënten met een stentimplantatie ⁵. Hoewel er geen vergelijkende studies zijn met aspirine en warfarine bij patiënten met een acuut coronair syndroom, blijkt uit de CURE-studie dat de combinatie van aspirine met 75 mg clopidogrel het risico op een nieuw cardiovasculair probleem na een jaar verlaagt van 11,4 tot 9,3% (RR 0,80; 95% BI 0,72 tot 0,90) ten opzichte van aspirine in monotherapie ⁶. Ook hier verhoogt de associatie het risico op majeure bloedingen van 2,7 naar 3,7% (RR 1,38; 95% BI 1,13 tot 1,67). Een vergelijking tussen een anticoagulerende behandeling en clopidogrel is nog niet gepubliceerd.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat na een acuut coronair syndroom bij patiënten <70 jaar die geen invasieve behandeling ondergingen, warfarine toevoegen aan een behandeling met aspirine het risico op myocardinfarct, CVA en revascularisatie reduceert, maar het risico op mineure en majeure bloedingen verhoogt. De verhouding tussen de cardiovasculaire winst en het risico op bloedingen is afhankelijk van het cardiovasculaire risico en het bloedingsrisico van de patiënt. Omdat we op dit moment niet beschikken over gevalideerde scores om deze risico's na een acuut coronair syndroom te berekenen, wordt de combinatie van warfarine en aspirine in de praktijk slechts zelden gebruikt.

Literatuur

- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. Guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711.
- Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105:557-63.
- Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:654-64.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al; ESTEEM investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:789-97.

Productnamen

Warfarine: Marevan®

Acenocoumarol: Sintrom®

Fenprocoumon: Marcoumar®

Amlodipine plus perindopril versus atenolol plus bendroflumethiazide bij hoogrisico hypertensieven

Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-66.

Duiding: R. Fagard



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van de combinatie atenolol plus bendroflumethiazide versus amlodipine plus perindopril in de preventie van coronaire hartziekte bij hypertensieve patiënten met verhoogd cardiovasculair risico?

Achtergrond

Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meer antihypertensiva noodzakelijk. In eerdere hypertensiestudies werd aangetoond dat het preventieve effect van β -blokkers en diuretica op coronaire hartziekte beperkt is. Of nieuwere antihypertensiva zoals calciumantagonisten en ACE-inhibitoren hierop beter scoren is onvoldoende onderzocht.

Bestudeerde populatie

In de studie werden personen geïncludeerd tussen 40 en 79 jaar oud met onbehandelde hypertensie (systolisch >160 mm Hg en/of diastolisch >100 mm Hg) of behandelde hypertensie (systolisch >140 mm Hg en/of diastolisch >90 mm Hg) en met minstens drie van de volgende cardiovasculaire risicofactoren: linker ventrikelhypertrofie, diabetes mellitus type 2, perifere arteriële vaatziekte, voorgeschiedenis van CVA of TIA, mannelijk geslacht, leeftijd >55 jaar, microalbuminurie of proteïnurie, roken, cholesterol/HDL cholesterol >6 en/of familiale voorgeschiedenis van premature coronaire hartziekte. Exclusiecriteria waren onder andere: voorgeschiedenis van myocardinfarct, behandelde chronische angor, CVA in de voorbije drie maanden, triglyceriden >4,5 mmol/l, hartfalen, ongecontroleerde aritmie en belangrijke hematologische of biochemische afwijkingen. In totaal werden 19 257 patiënten, hoofdzakelijk blanke mannen met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar waarvan een derde rookte, in de studie opgenomen. De gemiddelde BMI was 29 kg/m², het gemiddelde totale cholesterol 228 mg/dl en de gemiddelde bloeddruk 164/94,7 (SD 18/10,4) mm Hg. Verder had 27% diabetes, 22% linkerventrikelhypertrofie, 11% een voorgeschiedenis van CVA/TIA en 6% perifere arteriële vaatziekte.

Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die startte met 5 mg amlodipine (n=9 639) en een groep die startte met 50 mg atenolol (n=9 618). Om een streefbloeddruk te bereiken, <140/90 mm Hg voor personen

zonder diabetes en <130/80 mm Hg voor personen met diabetes, werd de dosis verhoogd tot 10 mg amlodipine en 8 mg perindopril. De dosis atenolol kon worden verhoogd tot 100 mg en aangevuld met 1,25 tot 2,5 mg bendroflumethiazide. De aanpassing van de behandeling en de registratie van cardiovasculaire gebeurtenissen en nevenwerkingen gebeurde na zes weken, drie maanden, zes maanden en vervolgens om de zes maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het gecombineerde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire hartziekte. Secundaire eindpunten waren: primair eindpunt minus stil myocardinfarct, totaal aantal coronaire gebeurtenissen, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures, globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, fataal en niet-fataal CVA, en fataal en niet-fataal hartfalen. Tertiaire eindpunten waren: stil myocardinfarct, onstabiele angor, chronische stabiele angor, perifere arteriële vaatziekte, levensbedreigende aritmieën, ontwikkeling van diabetes of nierlijden en de effecten op primair eindpunt en alle cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures in subgroepen. Post-hoc werden nog twee gecombineerde eindpunten bijgevoegd: cardiovasculaire mortaliteit plus niet-fataal myocardinfarct en CVA en het primaire eindpunt plus coronaire revascularisatie. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na een mediane follow-up van 5,5 jaar werd de studie vroegtijdig stopgezet. Slechts 109 patiënten (1%) staakten de studie. Op het einde van de studie was de gemiddelde bloeddruk gedaald tot 136,1/77,4 mm Hg (SD 15,4/9,5) in de amlodipinegroep versus 137,7/79,2 mm Hg (SD 17,9/10,0) in de atenololgroep. Gedurende gans het verloop van de studie was de bloeddruk 2,7/1,9 mm Hg lager in de amlodipine- versus de atenololgroep ($p < 0,0001$). Op het einde van de studie nam 78% van de patiënten twee antihypertensiva (15% in de amlodipine- versus 9% in de atenololgroep had monotherapie). Er was een cross-over van 16% in de amlodipinegroep en 26% in de atenololgroep. Minder patiënten (429 versus 474) in de amlodipine- versus de atenololgroep bereikten het primaire eindpunt, maar het verschil was niet significant (HR 0,90; 95% BI 0,79 tot 1,02; $p = 0,1052$). Behalve voor fataal en niet-fataal hartfalen kwamen alle secundaire eindpunten minder voor in de amlodipine-

Amlodipine plus perindopril versus atenolol plus bendroflumethiazide bij hoogrisico hypertensieven

Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-66.

Duiding: R. Fagard



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van de combinatie atenolol plus bendroflumethiazide versus amlodipine plus perindopril in de preventie van coronaire hartziekte bij hypertensieve patiënten met verhoogd cardiovasculair risico?

Achtergrond

Om de streefbloeddruk te bereiken is vaak een combinatie van twee of meer antihypertensiva noodzakelijk. In eerdere hypertensiestudies werd aangetoond dat het preventieve effect van β -blokkers en diuretica op coronaire hartziekte beperkt is. Of nieuwere antihypertensiva zoals calciumantagonisten en ACE-inhibitoren hierop beter scoren is onvoldoende onderzocht.

Bestudeerde populatie

In de studie werden personen geïncludeerd tussen 40 en 79 jaar oud met onbehandelde hypertensie (systolisch >160 mm Hg en/of diastolisch >100 mm Hg) of behandelde hypertensie (systolisch >140 mm Hg en/of diastolisch >90 mm Hg) en met minstens drie van de volgende cardiovasculaire risicofactoren: linker ventrikelhypertrofie, diabetes mellitus type 2, perifere arteriële vaatziekte, voorgeschiedenis van CVA of TIA, mannelijk geslacht, leeftijd >55 jaar, microalbuminurie of proteïnurie, roken, cholesterol/HDL cholesterol >6 en/of familiale voorgeschiedenis van premature coronaire hartziekte. Exclusiecriteria waren onder andere: voorgeschiedenis van myocardinfarct, behandelde chronische angor, CVA in de voorbije drie maanden, triglyceriden >4,5 mmol/l, hartfalen, ongecontroleerde aritmie en belangrijke hematologische of biochemische afwijkingen. In totaal werden 19 257 patiënten, hoofdzakelijk blanke mannen met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar waarvan een derde rookte, in de studie opgenomen. De gemiddelde BMI was 29 kg/m², het gemiddelde totale cholesterol 228 mg/dl en de gemiddelde bloeddruk 164/94,7 (SD 18/10,4) mm Hg. Verder had 27% diabetes, 22% linkerventrikelhypertrofie, 11% een voorgeschiedenis van CVA/TIA en 6% perifere arteriële vaatziekte.

Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die startte met 5 mg amlodipine (n=9 639) en een groep die startte met 50 mg atenolol (n=9 618). Om een streefbloeddruk te bereiken, <140/90 mm Hg voor personen

zonder diabetes en <130/80 mm Hg voor personen met diabetes, werd de dosis verhoogd tot 10 mg amlodipine en 8 mg perindopril. De dosis atenolol kon worden verhoogd tot 100 mg en aangevuld met 1,25 tot 2,5 mg bendroflumethiazide. De aanpassing van de behandeling en de registratie van cardiovasculaire gebeurtenissen en nevenwerkingen gebeurde na zes weken, drie maanden, zes maanden en vervolgens om de zes maanden.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het gecombineerde eindpunt van niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire hartziekte. Secundaire eindpunten waren: primair eindpunt minus stil myocardinfarct, totaal aantal coronaire gebeurtenissen, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures, globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, fataal en niet-fataal CVA, en fataal en niet-fataal hartfalen. Tertiaire eindpunten waren: stil myocardinfarct, onstabiele angor, chronische stabiele angor, perifere arteriële vaatziekte, levensbedreigende aritmieën, ontwikkeling van diabetes of nierlijden en de effecten op primair eindpunt en alle cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures in subgroepen. Post-hoc werden nog twee gecombineerde eindpunten bijgevoegd: cardiovasculaire mortaliteit plus niet-fataal myocardinfarct en CVA en het primaire eindpunt plus coronaire revascularisatie. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na een mediane follow-up van 5,5 jaar werd de studie vroegtijdig stopgezet. Slechts 109 patiënten (1%) staakten de studie. Op het einde van de studie was de gemiddelde bloeddruk gedaald tot 136,1/77,4 mm Hg (SD 15,4/9,5) in de amlodipinegroep versus 137,7/79,2 mm Hg (SD 17,9/10,0) in de atenololgroep. Gedurende gans het verloop van de studie was de bloeddruk 2,7/1,9 mm Hg lager in de amlodipine- versus de atenololgroep ($p < 0,0001$). Op het einde van de studie nam 78% van de patiënten twee antihypertensiva (15% in de amlodipine- versus 9% in de atenololgroep had monotherapie). Er was een cross-over van 16% in de amlodipinegroep en 26% in de atenololgroep. Minder patiënten (429 versus 474) in de amlodipine- versus de atenololgroep bereikten het primaire eindpunt, maar het verschil was niet significant (HR 0,90; 95% BI 0,79 tot 1,02; $p = 0,1052$). Behalve voor fataal en niet-fataal hartfalen kwamen alle secundaire eindpunten minder voor in de amlodipine-

groep (zie tabel). Instabiele angor, perifere arteriële vaatziekte en ontwikkeling van diabetes kwamen significant minder voor in de amlodipinegroep (respectievelijk 32%, 35% en 30%). Er waren ook minder post hoc eindpunten in de amlodipinegroep. Het aantal patiën-

ten dat stopte omwille van nevenwerkingen was gelijk in beide groepen. Hoest, gewrichtszwelling en perifeer oedeem werden significant vaker gerapporteerd in de amlodipinegroep en duizeligheid en moeheid vaker in de atenololgroep.

Tabel: Verschil (HR met 95% BI en p-waarde) in primaire en secundaire uitkomsten tussen de amlodipine+perindopril-groep versus de atenolol+bendroflumethiazidegroep.

Primaire uitkomst	HR (95% BI)	p-waarde
Niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire hartziekte	0,90 (0,79 tot 1,02)	0,1052
Secundaire uitkomsten		
Primair eindpunt minus stil myocardinfarct	0,87 (0,76 tot 1,00)	0,0458
Totaal aantal coronaire gebeurtenissen	0,87 (0,79 tot 0,96)	0,0070
Totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures	0,84 (0,78 tot 0,90)	<0,0001
Globale mortaliteit	0,89 (0,81 tot 0,99)	0,0247
Cardiovasculaire mortaliteit	0,76 (0,65 tot 0,90)	0,0010
Fataal en niet-fataal CVA	0,77 (0,66 tot 0,89)	0,0003
Fataal en niet-fataal hartfalen	0,84 (0,66 tot 1,05)	0,1257

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met amlodipine en perindopril meer majeure cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomt en minder diabetes induceert dan een behandeling met atenolol en bendroflumethiazide. Op basis van de resultaten van eerdere studies kunnen deze effecten niet volledig worden verklaard door een betere bloeddrukcontrole. Deze resultaten hebben implicaties voor de optimale keuze van een combinatie van antihypertensiva.

BESPREKING

Atenolol goede keuze?

In meta-analyses van trials die actieve antihypertensieve medicatie vergeleken met placebo of geen behandeling, is aangetoond dat de incidentie van CVA met ongeveer 40% vermindert met de actieve medicatie en overeenkomt met wat men op basis van epidemiologisch onderzoek kan verwachten^{1,3,4}. De invloed op coronaire hartziekte is beperkt tot ongeveer 15% en dat is minder dan verwacht kan worden op epidemiologische gronden. Het tekort wordt toegeschreven aan mogelijke nadelige effecten van de antihypertensiva die men in de trials gebruikte, namelijk diuretica en β -blokkers, op coronaire aandoeningen. Vandaar de interesse om de nieuwere klassen van antihypertensiva te vergelijken met de oudere klassen. De ASCOT-BPLA-studie is een van dergelijke trials. Voortgaande op recente meta-analyses waarin werd aangetoond dat atenolol^{1,2} en β -blokkers in het algemeen^{3,4} minder werkzaam blijken dan andere klassen voor de preventie van cardiovasculaire verwickelingen bij patiënten met hypertensie, zou men post hoc kunnen besluiten dat atenolol niet het meest geschikte referentieproduct is. Het protocol van de studie was echter opgesteld vóór 1998, toen de rol van β -blokkers in de behandeling van hypertensie nog niet ter discussie stond. Terwijl in de andere trials de eventuele bijkomende medicatie dezelfde was in de ver-

Financiering

Pfizer, Servier Research Group, Leo Laboratories en Solvay Health Care

Belangenvermenging

De auteurs waren consultants en ontvingen reisvergoedingen, honoraria voor spreekbeurten en fondsen voor onderzoek van één of meerdere farmaceutische firma's die antihypertensiva of hypolipemiserende medicatie op de markt brengen of financiële steun van Pfizer in het kader van de ASCOT-studie.

schillende armen, kon in de ASCOT-trial perindopril worden toegevoegd aan amlodipine en bendroflumethiazide plus kalium aan atenolol voor een betere bloeddrukcontrole. De derdelijnsbehandeling was dezelfde in de twee armen. Het gaat hier dus eerder om een vergelijking van behandelingsstrategieën dan om een vergelijking van eerstelijnsbehandelingen.

Power onvoldoende

De incidentie van het primaire eindpunt, coronaire sterfte en niet-fataal infarct inclusief stil infarct, was 10% lager in de amlodipinegroep dan in de atenololgroep, doch het verschil was niet significant. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat de trial vroegtijdig werd gestopt, omdat bij een vooraf geplande interimanalyse de mortaliteit en een aantal andere secundaire eindpunten significant minder vaak optraden in de amlodipinegroep. Op dat ogenblik was het vooropgestelde aantal primaire eindpunten echter niet bereikt, zodat de studie in feite een te lage power had voor dit eindpunt. De auteurs suggereren dat de lagere incidentie van het primaire eindpunt verklaard kan worden door meer coronaire revascularisaties als gevolg van de agressievere aanpak van coronair lijden in de loop van de trial en door het toegenomen gebruik van statines. Door in een post hoc analyse coronaire

revascularisatie te includeren in het primaire eindpunt, werd wel een significante reductie van 14% ($p < 0,01$) genoteerd. Naar analogie met het eindpunt van vele andere trials analyseerden de auteurs post hoc ook de combinatie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA en vonden een 16% lagere incidentie in de amlodipinegroep ($p < 0,001$). Hierbij moeten een aantal opmerkingen worden gemaakt. Het voortijdig stoppen van de trial omwille van significante verschillen in secundaire eindpunten kan resulteren in een overschatting van de gevonden verschillen. De relatieve verschillen tussen de twee armen zijn wel significant, maar het absolute voordeel van de ene arm ten opzichte van de andere is eerder klein. Het is voorlopig ook onduidelijk wat de invloed is van de voorafgaande medicatie op de resultaten: 80% van de patiënten gebruikte reeds antihypertensiva vóór randomisatie, waarna plots werd overgeschakeld op de studiemedicatie.

Interpretatie van de resultaten

Ondanks dat het primaire eindpunt niet significant gereduceerd was, lijken de resultaten erop te wijzen dat de behandeling gebaseerd op amlodipine meer cardiovasculaire complicaties verhindert dan atenolol. Hoe kan dit verklaard worden? Enerzijds zou atenolol minder cardiovasculaire protectie bieden dan andere antihypertensiva^{1,2}. Anderzijds werden in de ASCOT-trial een aantal verschillen vastgesteld tussen de twee groepen. In de amlodipinegroep waren de conventioneel gemeten bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch), het gewicht, de triglyceriden en de glycemie significant lager dan in

de atenololgroep. De creatininemie, de hartfrequentie, de kaliëmie en het HDL-cholesterol waren hoger in de amlodipinegroep. Een aantal van deze factoren hebben hoogst waarschijnlijk een rol gespeeld in het verschil in preventief effect. In een tweede artikel onderzochten de auteurs de invloed van deze factoren op twee eindpunten, op het primaire eindpunt plus revascularisatie en op CVA⁵. Voor het eerste eindpunt werd na correctie voor deze factoren de 14% lagere incidentie ($p < 0,01$) in het voordeel van de amlodipinegroep gereduceerd tot een niet-significante reductie van 6% ($p = 0,35$). Voor CVA daalde de reductie van 23% ($p < 0,001$) naar 13% ($p = 0,14$). Na correctie voor covariabelen was er dus enkel nog een niet-significante tendens in het voordeel van de amlodipinegroep. We moeten er ook rekening mee houden dat de verschillende metingen maar momentopnames zijn en dat elke statistische correctie zijn beperkingen heeft. Gebaseerd op het verband tussen bloeddrukdaling en verwickelingen aangetoond in meta-analyses van vroegere trials, kunnen we zelfs besluiten dat de verschillen in complicaties tussen de twee armen vrijwel volledig verklaard kunnen worden door de verschillen in bloeddruk⁶. Een belangrijke bevinding is ten slotte de lagere incidentie van diabetes in de amlodipinegroep. Misschien dat dit op korte termijn weinig heeft bijgedragen tot het verschil in eindpunten, maar op langere termijn is het mogelijk een voordeel. Op basis van observationele data is immers gesuggereerd dat door medicatie uitgelokte diabetes op langere termijn dezelfde nadelige effecten heeft als diabetes die aanwezig is bij aanvang van de studie⁷.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij patiënten met een hoog risico een hypertensiebehandeling gebaseerd op amlodipine, waaraan perindopril kan worden toegevoegd, een betere preventie van cardiovasculaire eindpunten geeft dan een behandeling op basis van atenolol waaraan bendroflumethiazide kan worden toegevoegd. Er is geen significant verschil voor het primaire eindpunt (niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire ischemie) en de resultaten worden beïnvloed door de vroegtijdige stopzetting van de studie en de verschillen in karakteristieken tussen de onderzoeksgroepen. De significante bloeddrukverschillen die worden bereikt laten niet toe om conclusies te trekken over de keuze van de behandeling.

Literatuur

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH, et al. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
2. De Cort P. De plaats van atenolol bij hypertensie. *Minerva* 2005;4(9):150-2.
3. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
5. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13.
6. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-70.
7. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2005;43:963-9.

Productnamen

Amlodipine: Amlor®
Atenolol: Tenormin®

Bendroflumethiazide: Niet verkrijgbaar in België.
Perindopril: Coversyl®

Fibraten: een alternatief bij diabetes mellitus type 2?

The Field study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (The FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.

Duiding: M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van 200 mg fenofibraat versus placebo op de sterfte door coronair hartlijden en acuut myocardinfarct bij patiënten met diabetes mellitus type 2?

Achtergrond

Voor elke waarde van totaal cholesterol hebben patiënten met diabetes mellitus type 2 een hoger risico van coronaire hartziekte¹. Daarnaast hebben zij meestal een lager HDL-cholesterol en een hogere triglyceridenwaarde. Voor fenofibraat is aangetoond dat het naast een daling van LDL-cholesterol en triglyceriden ook een stijging veroorzaakt van HDL-cholesterol².

Bestudeerde populatie

Patiënten tussen 50 en 75 jaar oud met diabetes type 2 (volgens WHO-criteria van 1985), een totaal cholesterol tussen 116 en 251 mg/dl, een ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol ≥ 4 en een triglyceridenconcentratie tussen 88 en 442 mg/dl, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusiecriteria waren: verminderde nierfunctie, chronisch leverlijden, symptomatisch galblaaslijden, cardiovasculair incident in de voorbije drie maanden en behandeling met hypolipemiërende medicatie. Uiteindelijk werden na een run-in fase met vier weken dieet, gevolgd door zes weken placebo en zes weken fenofibraat, 9 795 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 62 jaar (40% >65 jaar) gerandomiseerd. Ruim 90% was blank en 63% man, 9% rookte en 51% had ooit gerookt, 56% had hypertensie, 22% een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis en 20% een microvasculaire aandoening. De gemiddelde BMI was 29,8 en de gemiddelde systolische bloeddruk 141 mm Hg.

Onderzoekopzet

In een dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde multicenterstudie (Nieuw Zeeland, Australië en Finland) werden de patiënten verdeeld in een groep die dagelijks 200 mg gemiconiseerd fenofibraat (n=4 895) kreeg en een controlegroep die dagelijks een placebo kreeg (n=4 900). Er werd gestratificeerd naar de belangrijkste prognostische factoren zoals leeftijd, geslacht, doorgemaakt myocardinfarct, lipidenconcentraties en albuminurie. Na randomisatie mochten de behandelende artsen, indien ze dit nodig achtten, de diabetesbehandeling aanpassen of starten met hypolipemiërende medicatie. De patiënten werden met intervallen van vier tot zes maanden gedurende vijf jaar opgevolgd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was overlijden door coronair hartlijden of optreden van niet-fataal myocardinfarct (in de loop van de studie toegevoegd). Secundaire uitkomsten waren alle majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (primaire uitkomst plus CVA plus sterfte door andere cardiovasculaire ziekten), alle cardiovasculaire gebeurtenissen (majeure cardiovasculaire gebeurtenissen plus revascularisatieprocedures ter hoogte van de coronaire of carotiden), coronaire sterfte, cardiovasculaire sterfte, ischemisch en hemorrhagisch CVA, coronaire en perifere revascularisatie, sterfte door niet-coronaire hartziekte en totale mortaliteit. Amputatie omwille van vasculaire of neuropathische pathologie, niet-fatale kankers, progressie van nierlijden, lasertherapie voor diabetische retinopathie, hospitalisatie voor angina pectoris en duur en aantal hospitalisaties waren tertiaire uitkomsten. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

De gemiddelde opvolgperiode was vijf jaar. Van slechts 0,9% van de geïncludeerde patiënten waren er geen gegevens bekend. Op het einde van de studie was 19% van de patiënten in de placebogroep en 20% in de fenofibraatgroep gestopt met de studiemedicatie. Op dat moment gebruikte 17% in de placebogroep versus 8% ($p < 0,0001$) in de fenofibraatgroep een ander hypolipemiërend middel, voornamelijk een statine. Voor de primaire uitkomstmaat was er in de fenofibraatgroep vergeleken met placebo een niet-significante reductie van 11% (zie tabel). De post hoc subgroepanalyse toont dat de effecten groter zijn bij patiënten zonder bestaande cardiovasculaire ziekte ($p < 0,001$) en patiënten <65 jaar ($p < 0,001$). In de fenofibraatgroep was er een verhoogd risico van pancreatitis (40 versus 23 gevallen), DVT (67 versus 48) en longembolie (53 versus 32).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat fenofibraat het risico op de primaire uitkomst (alle coronaire gebeurtenissen) niet reduceert. Het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen nam echter wel af, voornamelijk door de reductie van het aantal niet-fatale infarcten en revascularisatieprocedures. Het hoge percentage statinegebruikers in de placebogroep kan een bescheiden winst door behandeling met fenofibraat gemaskeerd hebben.

Financiering

Laboratoires Fournier SA Dijon en the National Health and Medical Research Council, Australia



Belangenvermenging

Twee vertegenwoordigers van de belangrijkste sponsor zetelden (zonder stemrecht) in het organiserende comité. De sponsor speelde geen enkele rol bij de data-

collectie, de analyse en het schrijven van het artikel. Verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van niet genoemde farmaceutische bedrijven.

Tabel: Primaire en secundaire uitkomsten in de fenofibraat- versus de placebogroep: aantal gebeurtenissen en % en Hazard Ratio met 95% BI en p-waarde.

	Placebo (n=4 900)	Fenofibraat (n=4 895)	HR (95% BI)	p-waarde
Primaire uitkomst				
Coronaire gebeurtenissen	288 (6%)	256 (5%)	0,89 (0,75 tot 1,05)	0,16
Sterfte door coronair hartlijden	93 (2%)	110 (2%)	1,19 (0,90 tot 1,57)	0,22
Niet-fataal myocardinfarct	207 (4%)	158 (3%)	0,76 (0,62 tot 0,94)	0,010
Secundaire uitkomst				
Alle cardiovasculaire gebeurtenissen	683 (14%)	612 (13%)		0,035
Sterfte door cardiovasculaire ziekte	127 (3%)	140 (3%)		NS
Totale mortaliteit	323 (7%)	356 (7%)		NS
CVA (totaal)	175 (4%)	158 (3%)	0,89 (0,80 tot 0,99)	NS
Coronaire revascularisatie	364 (7%)	290 (6%)	0,79 (0,68 tot 0,93)	0,003
Alle revascularisatie	471 (10%)	380 (8%)	0,80 (0,70 tot 0,92)	0,001

BESPREKING

Sterke methodologie

De FIELD-studie is een belangrijke, zorgvuldig opgezette en nauwgezet uitgevoerde studie met een duidelijke definitie van de in- en exclusiecriteria en een gelijke verdeling van de cardiovasculaire risico's en de interventies over de placebo- en interventiegroep. Voor de belangrijke prognostische factoren gebeurde de stratificatie op het ogenblik van de randomisatie. De uitkomsten werden door een geblindeerd comité geregistreerd en slechts 0,9% van de patiënten ging verloren voor opvolging. De rol van de sponsorende firma is beperkt en methodologisch zijn er geen opmerkingen te maken.

Hoge verwachtingen

Post hoc analyses van de Helsinki Heart Study (met gemfibrosil in primaire preventie) en de VA-HIT-studie (met gemfibrosil in secundaire preventie) suggereerden een groter effect op de primaire eindpunten bij diabetespatiënten dan bij de totale populatie^{3,4}. Een follow-up van de sterfte van de patiënten van de Helsinki Heart Study toonde wel een voordeel voor patiënten met hoge triglyceridewaarden en een hoge BMI (metabool syndroom) die na inclusie behandeld werden met gemfibrosil⁵. Bij patiënten met een metabool syndroom had behandeling met bezafibraat statistisch significant minder fatale en niet-fatale hartinfarcten tot gevolg⁶. De SENDCAP-studie (met bezafibraat)⁷ toonde geen effect op de progressie van de arteriële atheroomplaten en de DIAS-studie (fenofibraat)⁸ kon dit enkel tonen voor de secundaire eindpunten. Deze studies ondersteunden tot nu toe de hypothese dat fibraten door het verhogen van het HDL-cholesterol en het verlagen van de triglyceriden een gunstig effect zouden kunnen hebben op preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2. De bedoeling van de FIELD-studie was deze hypothese voor eens en altijd te bekrachtigen. Maar doordat voor het primaire eindpunt

de statistische drempel niet behaald wordt, brengt deze studie geen ultieme argumenten aan om de hypothese te bevestigen. Integendeel, ondanks de significante secundaire uitkomst blijft het een hypothese en zijn we geen stap dichterbij een antwoord op de vraag.

Bij de berekening van de power van de studie was men uitgegaan van 27% daling van het risico op coronair hartlijden. Na bijstelling voor 'drop out' (stoppen van de studiemedicatie) en 'drop in' (starten met een statine) ligt het effect van de interventie tussen de 15 en 19% risicodaling. Het is ook merkwaardig dat het grootste effect van fenofibraat werd vastgesteld bij de groep zonder cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis en bij de groep jonger dan 65 jaar, beide patiëntgroepen met een cardiovasculair risico dat veel lager is, terwijl er geen effect gezien werd bij de hoogrisicogroepen (65-plus en cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis).

Voor de praktijk

De evidentie van het effect van statines op het cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten met bijkomende cardiovasculaire risicofactoren blijft sterker. Op basis van de HPS-studie berekende men dat voor elke mmol daling van het LDL-cholesterol de uitkomst sterfte door coronair hartlijden en acuut myocardinfarct daalde met 25%⁹. De belangrijkste meta-analyse met de gegevens van de verschillende statinestudies komt voor dezelfde uitkomst uit op een 23% risicodaling per mmol LDL-daling, zonder verschil tussen diabetici en niet-diabetici. De CARDS-studie was de eerste statine interventiestudie (10 mg atorvastatine) die zich richtte op diabetes mellitus type 2 patiënten^{10,11}, die patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis (20% had wel een cardiovasculaire voorgeschiedenis!) en met één bijkomende risicofactor includeerde. Men stelde over vier jaar een daling van 33% vast voor een (weliswaar breed) primair eindpunt. Wat het cardiale risico bij

inclusie betreft zijn er zeker overeenkomsten tussen de CARDS- en de FIELD-studie (20% cardiovasculaire voorgeschiedenis en hoge cholesterol en triglyceriden). Gezien het grotere en stabiele effect van statines bij diabetespatiënten zijn er dus geen argumenten om de aanbevelingen te wijzigen. Voordat we kunnen zeggen of een combinatie van een fibraat en een statine effectief

en veilig is, zullen we de resultaten van de ACCORD-studie (in 2010) moeten afwachten. In dit perspectief was het misschien opportuun geweest indien men voor de patiënten die de combinatie van een statine en fenofibraat namen de veiligheidsdata had doorgegeven. Vooral omdat we in de fenofibraatgroep een toename met 18% zien van de sterfte door coronair hartlijden.

BESLUIT



De FIELD-studie kon bij diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico geen effect aantonen van fenofibraat op het totale aantal coronaire gebeurtenissen. Andere studies met andere fibraten gaven tegenstrijdige resultaten. Het effect van statines is bij deze groep patiënten wel voldoende aangetoond¹².

Literatuur zie p. 119

Sedativa bij bejaarden met insomnia

Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.

Duiding: H. Habraken en T. Declercq

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect en wat zijn de risico's van een kortdurende behandeling met hypnotica bij ouderen met insomnia?

Achtergrond

Slapeloosheid is een veel voorkomend probleem bij ouderen. Tussen 5 en 33% van de ouderen in de VS en het UK krijgt omwille van slaapproblemen benzodiazepines of nieuwere hypnotica (zolpidem, zopiclon en zaleplon, de zogenaamde 'z-drugs') voorgeschreven, terwijl de ongewenste effecten van deze middelen (evenwichtsverlies, vallen, geheugenstoornissen) vooral bij ouderen voor problemen zorgen. De kosten-batenverhouding van hypnotica bij ouderen is niet bekend.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, Embase, Cochrane clinical trials database, PubMed en Psychlit (van 1966 tot 2003) en in literatuurlijsten van reviews en meta-analyses, en raadpleegden firma's voor niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studies die gedurende minstens vijf opeenvolgende nachten het effect vergeleken van om het even welk hypnoticum (uitgezonderd barbituraten en chloraalhydraat) versus placebo of een andere behandeling bij personen van gemiddeld minstens 60 jaar oud met insomnia (gedefinieerd volgens vooropgestelde criteria). Studies met patiënten met een psychiatrische

of psychische aandoening die gelijktijdig andere medicatie met werking op het centrale zenuwstelsel innamen of die een beperking hadden in cognitief functioneren, werden uitgesloten. Van de 120 geïdentificeerde studies selecteerde men er uiteindelijk 24 met in totaal 2 417 patiënten. Eenentwintig studies onderzochten het effect van benzodiazepines, negen van een z-drug, twee van chlormethiazol (een hypnoticum) en één van een antihistaminicum. De gemiddelde studieduur was zestien dagen. Zes studies duurden langer dan twee weken (maximaal negen weken).

Onderzoekspopulatie

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers per studie varieerde van 65 tot 81 jaar. In minder dan de helft ging het om niet-geïstitutionaliseerde personen.

Uitkomstmeting

Het effect op de slaap werd gemeten met subjectieve uitkomstmaten (volgens het oordeel van de patiënt): slaapkwaliteit (diepte van de slaap), totale slaapduur, inslaaptijd of gemak van inslapen en het aantal keren wakker worden. Ongewenste effecten werden gegroepeerd in cognitieve effecten (geheugenverlies, verwardheid, desoriëntatie), psychomotorische effecten (duizeligheid, evenwichtsverlies, vallen), 'hangover' en functioneren 's morgens (ochtendsedatie). De effecten werden gepoold voor alle hypnotica samen en voor de groep van de benzodiazepines afzonderlijk.

Resultaten

Slaapkwaliteit

Vier studies (n=1 072) onderzochten 'verbetering van



inclusie betreft zijn er zeker overeenkomsten tussen de CARDS- en de FIELD-studie (20% cardiovasculaire voorgeschiedenis en hoge cholesterol en triglyceriden). Gezien het grotere en stabiele effect van statines bij diabetespatiënten zijn er dus geen argumenten om de aanbevelingen te wijzigen. Voordat we kunnen zeggen of een combinatie van een fibraat en een statine effectief

en veilig is, zullen we de resultaten van de ACCORD-studie (in 2010) moeten afwachten. In dit perspectief was het misschien opportuun geweest indien men voor de patiënten die de combinatie van een statine en fenofibraat namen de veiligheidsdata had doorgegeven. Vooral omdat we in de fenofibraatgroep een toename met 18% zien van de sterfte door coronair hartlijden.

BESLUIT



De FIELD-studie kon bij diabetici met een verhoogd cardiovasculair risico geen effect aantonen van fenofibraat op het totale aantal coronaire gebeurtenissen. Andere studies met andere fibraten gaven tegenstrijdige resultaten. Het effect van statines is bij deze groep patiënten wel voldoende aangetoond¹².

Literatuur zie p. 119

Sedativa bij bejaarden met insomnia

Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.

Duiding: H. Habraken en T. Declercq

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect en wat zijn de risico's van een kortdurende behandeling met hypnotica bij ouderen met insomnia?

Achtergrond

Slapeloosheid is een veel voorkomend probleem bij ouderen. Tussen 5 en 33% van de ouderen in de VS en het UK krijgt omwille van slaapproblemen benzodiazepines of nieuwere hypnotica (zolpidem, zopiclon en zaleplon, de zogenaamde 'z-drugs') voorgeschreven, terwijl de ongewenste effecten van deze middelen (evenwichtsverlies, vallen, geheugenstoornissen) vooral bij ouderen voor problemen zorgen. De kosten-batenverhouding van hypnotica bij ouderen is niet bekend.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, Embase, Cochrane clinical trials database, PubMed en Psychlit (van 1966 tot 2003) en in literatuurlijsten van reviews en meta-analyses, en raadpleegden firma's voor niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde studies die gedurende minstens vijf opeenvolgende nachten het effect vergeleken van om het even welk hypnoticum (uitgezonderd barbituraten en chloraalhydraat) versus placebo of een andere behandeling bij personen van gemiddeld minstens 60 jaar oud met insomnia (gedefinieerd volgens vooropgestelde criteria). Studies met patiënten met een psychiatrische

of psychische aandoening die gelijktijdig andere medicatie met werking op het centrale zenuwstelsel innamen of die een beperking hadden in cognitief functioneren, werden uitgesloten. Van de 120 geïdentificeerde studies selecteerde men er uiteindelijk 24 met in totaal 2 417 patiënten. Eenentwintig studies onderzochten het effect van benzodiazepines, negen van een z-drug, twee van chlormethiazol (een hypnoticum) en één van een antihistaminicum. De gemiddelde studieduur was zestien dagen. Zes studies duurden langer dan twee weken (maximaal negen weken).

Onderzoekspopulatie

De gemiddelde leeftijd van de deelnemers per studie varieerde van 65 tot 81 jaar. In minder dan de helft ging het om niet-geïstitutionaliseerde personen.

Uitkomstmeting

Het effect op de slaap werd gemeten met subjectieve uitkomstmaten (volgens het oordeel van de patiënt): slaapkwaliteit (diepte van de slaap), totale slaapduur, inslaaptijd of gemak van inslapen en het aantal keren wakker worden. Ongewenste effecten werden gegroepeerd in cognitieve effecten (geheugenverlies, verwardheid, desoriëntatie), psychomotorische effecten (duizeligheid, evenwichtsverlies, vallen), 'hangover' en functioneren 's morgens (ochtendsedatie). De effecten werden gepoold voor alle hypnotica samen en voor de groep van de benzodiazepines afzonderlijk.

Resultaten

Slaapkwaliteit

Vier studies (n=1 072) onderzochten 'verbetering van



slaapkwaliteit' versus 'geen verbetering' of 'verslechtering': NNT 13 (95% BI 6,7 tot 62,9). Om bij één patiënt de slaap te verbeteren moeten dertien patiënten een hypnoticum gebruiken. Het verschil in gemiddelde effectgrootte op een schaal voor slaapkwaliteit was significant groter voor alle hypnotica samen en voor benzodiazepines in het bijzonder versus placebo. Er was geen verschil tussen benzodiazepines en z-drugs (zolpidem, zopiclon, zaleplon) (zie tabel).

De toename in de totale slaapduur was gemiddeld 25,2 minuten (95% BI 12,8 tot 37,8; $p=0,001$) voor hypnotica versus placebo (acht studies, $n=601$) en gemiddeld 34,2 minuten (95% BI 16,2 tot 52,8) voor benzodiazepines versus placebo (acht studies, $n=524$). Voor inslaaptijd of gemak van inslapen waren er onvoldoende gegevens beschikbaar. Het aantal keren wakker worden gedurende de nacht verminderde gemiddeld met 0,63 keer (95% BI $-0,48$ tot $-0,77$) voor hypnotica versus placebo (zes studies, $n=296$) en gemiddeld met 0,60

keer (95% BI $-0,41$ tot $-0,78$) voor benzodiazepines versus placebo (zes studies, $n=296$).

Ongewenste effecten

Voor alle ongewenste effecten samen was de NNH 6 (zestien studies, $n=2\ 220$, 95% BI 4,7 tot 7,1): van elke zes patiënten die een hypnoticum gebruikten ondervond één patiënt een ongewenst effect. De meest voorkomende ongewenste effecten waren slaperigheid of moeheid, hoofdpijn, nachtmerries, nausea of gastro-intestinale klachten. Voor alle hypnotica samen waren er significant meer patiënten met cognitieve ongewenste effecten (tien studies, $n=712$; OR 4,78; 95% BI 1,47 tot 15,47; $p<0,01$) of met 'hangover' (zeven studies, $n=829$; OR 3,82; 95% BI 1,88 tot 7,80; $p<0,001$), maar niet met ongewenste psychomotorische effecten. Er was geen verschil tussen benzoreceptoragonisten en benzodiazepines voor het totaal aantal ongewenste effecten en evenmin voor ongewenste cognitieve of psychomotorische effecten.

Tabel: Verschil in gemiddelde effectgrootte voor slaapkwaliteit tussen hypnotica versus placebo, benzodiazepines versus placebo, zopiclon versus placebo en benzodiazepines versus z-drugs.

	Aantal studies	Aantal patiënten	Gemiddelde effectgrootte (95% BI)
Hypnotica vs placebo	8	719	0,14 (0,05 tot 0,23)
Benzodiazepines vs placebo	7	277	0,37 (0,01 tot 0,73)
Zopiclon vs placebo	2	116	0,41 (-0,76 tot 1,58)
Benzodiazepines vs z-drugs*	3	339	0,04 (-1,11 tot 1,19)

* zolpidem, zopiclon, zaleplon

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat hoewel hypnotica de slaap van ouderen statistisch significant verbeteren, de grootte van het effect eerder bescheiden is. Het significant verhoogd risico van ongewenste effecten doet vragen rijzen naar de kosten-batenverhouding van hypnotica bij 60-plussers, vooral in aanwezigheid van andere

risicofactoren voor ongewenste cognitieve of psychomotorische effecten.

Financiering

Geen

Belangenvermenging

Geen aangeven

BESPREKING

Methodologische bedenkingen

Er zijn enkele methodologische beperkingen aan deze meta-analyse. Alleen Engelstalige studies werden opgenomen, zodat vertekening mogelijk is. De kwaliteit van de oorspronkelijke studies werd nagegaan, maar niet in rekening gebracht bij de analyse. Zoals de auteurs zelf al aangeven, zijn alle hypnotica gegroepeerd in één analyse, zonder onderscheid naar halfwaardetijd of dosering (ook voor de subgroep met benzodiazepines). Men kan verwachten dat dit de resultaten voor klinisch relevante ongewenste effecten, zoals 'hangover', significant kan beïnvloeden. Studies met diphenhydramine of chlor-methiazol kwamen niet in de meta-analyse terecht voor de effectmeting, maar wel voor de ongewenste effecten. De resultaten over de ongewenste effecten hebben dus niet uitsluitend betrekking op de meest voorgeschreven groep van sedativa, de benzodiazepines. In de analyse werd evenmin onderscheid gemaakt tussen patiënten die ambulantly behandeld werden en opgenomen of geïnstitutionaliseerde patiënten. Aangezien slechts 8 van de 24 studies uitsluitend ambulantly behandelde patiënten inclu-

deerden, is het niet mogelijk om conclusies te trekken voor patiënten in de huisartspraktijk.

Een andere tekortkoming die de auteurs zelf aangeven, is het gebruik van zogenaamde placebo 'run-in'-scores in de studies zonder placebogroep. Dit kan tot een overschatting van het behandelingseffect leiden, omdat de slaap gewoonlijk verbetert in de loop van een studie als gevolg van opvolging en registratie. In twee studies werden de zogenaamde placebo-responders niet gerandomiseerd, wat eveneens een overschatting van het effect kan geven. Dergelijke vertekening kan van belang zijn wanneer de studies zonder placebogroep een groot aandeel hebben in de gepoolde resultaten. Zo was de helft van de studies niet placebogecontroleerd voor de uitkomst slaapkwaliteit. Ook door de werkzaamheid van de interventie alleen op subjectieve uitkomsten te scoren, kan het effect van de interventie (een slaappil) overschat worden. Alleen de slaapkwaliteit scoren geeft onterecht de indruk dat het functioneren van de slapeloze patiënt overdag onbelangrijk is en plaatst het probleem niet in zijn volledige 24-uurs context.

Andere studies

De meta-analyse van Holbrook et al. bij volwassenen met insomnia (gemiddeld tussen 29 en 82 jaar oud) vond met benzodiazepines eveneens een significante toename in de slaapduur (gemiddelde winst 48,4 minuten) volgens het subjectieve oordeel van de patiënt¹. Glass et al. stellen dat het meer bescheiden effect bij ouderen (gemiddelde winst 34,2 minuten) erop kan wijzen dat sedatieve medicatie, in het bijzonder benzodiazepines, bij deze populatie minder effect heeft. De bevinding dat de zogenaamde z-drugs niet verschillen van de benzodiazepines bevestigt de resultaten van eerder onderzoek bij volwassenen². Ongewenste psychomotorische effecten zoals duizeligheid, evenwichtsverlies, vallen en verkeersongevallen, waren meer aanwezig in de behandelde groep, maar het verschil met de placebogroep was niet significant. In andere studies werd hiervoor wel een significant verschil waargenomen³⁻⁵.

Voor de praktijk

Het gebruik van hypnotica bij ouderen met slapeloosheid blijft in België ondanks herhaalde campagnes een probleem. De meeste gebruikers zijn ouderen en zij zijn juist extra gevoelig voor de ongewenste effecten zoals vallen en cognitieve disfunctie⁶⁻⁸. Bovendien gebruikt de overgrote meerderheid van deze ouderen ook langdurig een hypnoticum. De duur van de oorspronkelijke studies in deze meta-analyse (gemiddeld 16 dagen) is te kort om uitspraken te doen over het effect van sedativa bij ouderen op langere termijn.

De huisarts speelt in de aanpak van slapeloosheid een

sleutelrol en ervaart soms druk van de patiënt om een slaapmiddel voor te schrijven. De aanbeveling slapeloosheid adviseert om slaapmiddelen voor te behouden aan patiënten met acute, ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met extreme 'distress'⁷. Het gebruik van slaapmiddelen dient ook in deze situatie kortdurend te zijn, maximaal één week. In de andere gevallen wordt gekozen voor niet-medicamenteuze interventies (stimuluscontrole en cognitieve gedragstherapie zijn bewezen effectief en kunnen ook bij ouderen toegepast worden)⁹⁻¹². Bovendien blijft het effect ook op langere termijn behouden^{12,13}. Momenteel worden in België trainingen voor huisartsen opgezet waarin de niet-medicamenteuze aanpak aan bod komt. In elk geval kan een toegankelijk niet-medicamenteus alternatief in de eerste lijn slechts slagen wanneer aan een aantal randvoorwaarden is voldaan, zoals het bestaan van een toereikende vergoeding voor de extra tijd die hierin door de huisarts wordt geïnvesteerd. Ten slotte is er voor de groep van ouderen die toch medicamenteus (willen) behandeld worden nood aan onderzoek in de eerste lijn over het effect en de ongewenste effecten van andere niet-benzodiazepine hypnotica, zoals het veel gebruikte sederende antidepressivum trazodon. Een meta-analyse van het effect en de veiligheid bij insomnia vond slechts één placebocontroleerde studie bij volwassenen met primaire insomnia (n=306, leeftijd 21 tot 65 jaar). Personen die trazodon kregen rapporteerden significante winst op de meeste slaapparameters in de eerste week van de behandeling, maar in de tweede week was dit effect verdwenen¹⁴.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat het kortdurend gebruik van hypnotica bij ouderen een statistisch significante winst in hun slaap oplevert, maar dat de klinische relevantie van deze winst twijfelachtig is. Het bescheiden effect weegt niet op tegen het risico van ongewenste effecten. Bij zestigplussers is extra voorzichtigheid geboden vanwege een verhoogd risico op vallen en cognitieve stoornissen. Slaapmiddelen zijn ook bij ouderen enkel aangewezen bij acute ernstige slapeloosheid, in lage dosis en voor maximaal één week. In alle andere gevallen wordt een niet-medicamenteuze aanpak aangeraden.

Literatuur zie p. 119

Pimecrolimus en tacrolimus bij atopische dermatitis

Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:516-24.

Duiding: T. Poelman en M.A. Morren

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van een lokale behandeling met pimecrolimus of tacrolimus versus corticosteroiden bij patiënten met atopische dermatitis?

Achtergrond

Om opstoten van atopische dermatitis te onderdrukken

worden bij een onderhoudsbehandeling met emollientia vaak intermitterend topische corticosteroiden gebruikt. Omwille van het risico van lokale en systemische nevenwerkingen (zoals huidatrofie en bijnierinsufficiëntie) worden alternatieven gezocht voor lokale corticosteroiden. Pimecrolimus en tacrolimus behoren tot een nieuwe klasse van topische immunomodulatoren.



Andere studies

De meta-analyse van Holbrook et al. bij volwassenen met insomnia (gemiddeld tussen 29 en 82 jaar oud) vond met benzodiazepines eveneens een significante toename in de slaapduur (gemiddelde winst 48,4 minuten) volgens het subjectieve oordeel van de patiënt¹. Glass et al. stellen dat het meer bescheiden effect bij ouderen (gemiddelde winst 34,2 minuten) erop kan wijzen dat sedatieve medicatie, in het bijzonder benzodiazepines, bij deze populatie minder effect heeft. De bevinding dat de zogenaamde z-drugs niet verschillen van de benzodiazepines bevestigt de resultaten van eerder onderzoek bij volwassenen². Ongewenste psychomotorische effecten zoals duizeligheid, evenwichtsverlies, vallen en verkeersongevallen, waren meer aanwezig in de behandelde groep, maar het verschil met de placebogroep was niet significant. In andere studies werd hiervoor wel een significant verschil waargenomen³⁻⁵.

Voor de praktijk

Het gebruik van hypnotica bij ouderen met slapeloosheid blijft in België ondanks herhaalde campagnes een probleem. De meeste gebruikers zijn ouderen en zij zijn juist extra gevoelig voor de ongewenste effecten zoals vallen en cognitieve disfunctie⁶⁻⁸. Bovendien gebruikt de overgrote meerderheid van deze ouderen ook langdurig een hypnoticum. De duur van de oorspronkelijke studies in deze meta-analyse (gemiddeld 16 dagen) is te kort om uitspraken te doen over het effect van sedativa bij ouderen op langere termijn.

De huisarts speelt in de aanpak van slapeloosheid een

sleutelrol en ervaart soms druk van de patiënt om een slaapmiddel voor te schrijven. De aanbeveling slapeloosheid adviseert om slaapmiddelen voor te behouden aan patiënten met acute, ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met extreme 'distress'⁷. Het gebruik van slaapmiddelen dient ook in deze situatie kortdurend te zijn, maximaal één week. In de andere gevallen wordt gekozen voor niet-medicamenteuze interventies (stimuluscontrole en cognitieve gedragstherapie zijn bewezen effectief en kunnen ook bij ouderen toegepast worden)⁹⁻¹². Bovendien blijft het effect ook op langere termijn behouden^{12,13}. Momenteel worden in België trainingen voor huisartsen opgezet waarin de niet-medicamenteuze aanpak aan bod komt. In elk geval kan een toegankelijk niet-medicamenteus alternatief in de eerste lijn slechts slagen wanneer aan een aantal randvoorwaarden is voldaan, zoals het bestaan van een toereikende vergoeding voor de extra tijd die hierin door de huisarts wordt geïnvesteerd. Ten slotte is er voor de groep van ouderen die toch medicamenteus (willen) behandeld worden nood aan onderzoek in de eerste lijn over het effect en de ongewenste effecten van andere niet-benzodiazepine hypnotica, zoals het veel gebruikte sederende antidepressivum trazodon. Een meta-analyse van het effect en de veiligheid bij insomnia vond slechts één placebocontroleerde studie bij volwassenen met primaire insomnia (n=306, leeftijd 21 tot 65 jaar). Personen die trazodon kregen rapporteerden significante winst op de meeste slaapparameters in de eerste week van de behandeling, maar in de tweede week was dit effect verdwenen¹⁴.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat het kortdurend gebruik van hypnotica bij ouderen een statistisch significante winst in hun slaap oplevert, maar dat de klinische relevantie van deze winst twijfelachtig is. Het bescheiden effect weegt niet op tegen het risico van ongewenste effecten. Bij zestigplussers is extra voorzichtigheid geboden vanwege een verhoogd risico op vallen en cognitieve stoornissen. Slaapmiddelen zijn ook bij ouderen enkel aangewezen bij acute ernstige slapeloosheid, in lage dosis en voor maximaal één week. In alle andere gevallen wordt een niet-medicamenteuze aanpak aangeraden.

Literatuur zie p. 119

Pimecrolimus en tacrolimus bij atopische dermatitis

Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:516-24.

Duiding: T. Poelman en M.A. Morren

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van een lokale behandeling met pimecrolimus of tacrolimus versus corticosteroiden bij patiënten met atopische dermatitis?

Achtergrond

Om opstoten van atopische dermatitis te onderdrukken

worden bij een onderhoudsbehandeling met emollientia vaak intermitterend topische corticosteroiden gebruikt. Omwille van het risico van lokale en systemische nevenwerkingen (zoals huidatrofie en bijnierinsufficiëntie) worden alternatieven gezocht voor lokale corticosteroiden. Pimecrolimus en tacrolimus behoren tot een nieuwe klasse van topische immunomodulatoren.



Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en Cochrane Library. Daarnaast werden referentielijsten nagekeken en de websites van EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) en de US Food and Drug Administration (FDA) geraadpleegd.

Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde, gecontroleerde studies die de effectiviteit en/of de veiligheid van een therapeutische dosis topisch pimecrolimus of tacrolimus versus een placebo of een andere actieve behandeling onderzochten bij patiënten met atopisch eczeem. Uiteindelijk werden 25 studies met in totaal 6 897 patiënten geselecteerd.

Onderzoekspopulatie

In elf studies (2 688 patiënten) met pimecrolimus werden 437 zuigelingen (<2 jaar), 1 222 kinderen (2 tot 16 jaar) en 1 029 volwassenen (>16 jaar) met atopisch eczeem van variabele ernst geïncludeerd, in veertien studies (4 209 patiënten) met tacrolimus 1 497 kinderen (2 tot 16 jaar) en 2 712 volwassenen (>16 jaar) met matig tot ernstig atopisch eczeem en in één studie met pimecrolimus en tacrolimus 141 kinderen met matig atopisch eczeem.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was graad van verbetering. Voor studies met pimecrolimus berekende men het aantal patiënten waarbij de letsels volgens de onderzoeker (bijna) verdwenen waren, en voor studies met tacrolimus het aantal patiënten met 90% verbetering (gedefinieerd als weg of fel verbeterd) volgens de behandelende arts. Secundaire uitkomstmaten waren: graad van verbetering

volgens de patiënt, aantal patiënten met een opstoot van atopisch eczeem, verbetering van levenskwaliteit en tolerantie (globale studieuitval, studieuitval omwille van nevenwerkingen, aantal patiënten met huidirritatie of huidinfecties).

Resultaten

Er was geen verschil in studieuitval omwille van nevenwerkingen tussen pimecrolimus en tacrolimus enerzijds en topische corticosteroiden anderzijds (zie tabellen 1 en 2). Zowel pimecrolimus als tacrolimus gaven meer huidirritatie dan topische corticosteroiden. Er was geen verschil in aantal huidinfecties tussen pimecrolimus en tacrolimus enerzijds en placebo en topische corticosteroiden anderzijds.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat pimecrolimus en tacrolimus effectiever zijn dan een placebo, maar door het ontbreken van langetermijnstudies is de meerwaarde ten opzichte van topische corticosteroiden niet duidelijk. Tacrolimus is even effectief als sterk werkzame topische corticosteroiden en kan daardoor wel nuttig zijn in de langetermijnbehandeling van resistente vormen van atopische dermatitis of op plaatsen die gevoelig zijn voor neveneffecten van topische corticosteroiden. Door het ontbreken van vergelijkingen met zwak werkzame corticosteroiden is het klinische nut van pimecrolimus onduidelijk. Het nut van tacrolimus en pimecrolimus bij falen van topische corticosteroiden is eveneens onduidelijk.

Financiering

Twee auteurs werden gesponsord door het NHS Health Technology Assessment Programme.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel 1: Vergelijkingen van pimecrolimus en tacrolimus versus placebo voor de primaire uitkomstmaat.

	Evaluatie na	Aantal studies	Rate Ratio (95% BI)
Pimecrolimus 1%	3 weken	5	2,72 (1,84 tot 4,03)
	6 weken	3	2,03 (1,50 tot 2,74)
	6 maanden	1	1,46 (0,98 tot 2,19)
Tacrolimus 0,03%	3 weken	1	2,13 (1,24 tot 3,68)
	12 weken	3	4,50 (2,91 tot 6,96)
Tacrolimus 0,1%	3 weken	1	1,57 (0,88 tot 2,81)
	12 weken	3	5,62 (3,67 tot 8,61)

Tabel 2: Vergelijkingen van pimecrolimus en tacrolimus versus topisch corticosteroid, pimecrolimus versus tacrolimus en tacrolimus 0,03% versus tacrolimus 0,1% voor de primaire uitkomstmaat.

	Vergeleken met	Evaluatie na	Aantal studies	Rate Ratio (95% BI)
Pimecrolimus 1%	Betamethasonvaleraat 0,1%	3 weken	1	0,22 (0,09 tot 0,54)
Tacrolimus 0,03%	Hydrocortisonacetaat 1%	3 weken	2	2,56 (1,95 tot 3,36)
	Hydrocortisonbutyraat 0,1%	3 weken	1	0,73 (0,58 tot 0,92)
Tacrolimus 0,1%	Hydrocortisonacetaat 1%	3 weken	1	3,05 (2,12 tot 4,40)
	Hydrocortisonbutyraat 0,1%	3 weken	1	0,95 (0,78 tot 1,17)
	Hydrocortisonacetaat 1% (gelaat+nek) en hydrocortisonbutyraat 0,1% (romp+ledematen)	12 weken	1	1,67 (1,41 tot 1,98)
	Tacrolimus 0,03%	6 weken	1	0,71 (0,45 tot 1,12)
Tacrolimus 0,03%	Tacrolimus 0,1%	3 weken	3	0,89 (0,67 tot 1,19)
	Tacrolimus 0,1%	12 weken	3	0,80 (0,65 tot 0,99)

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

De auteurs voerden een grondige, goed gedefinieerde zoektocht uit. Het selecteren van studies, de beoordeling van methodologische kwaliteit met de Jadad-schaal en de data-extractie gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Vier van de 25 geïncludeerde studies halen een Jadad-score van minder dan 3 op 5. De gevonden studies zijn bovendien zeer heterogeen en variëren sterk in aantal geïncludeerde patiënten (van 30 tot 968), leeftijd van de geïncludeerde patiënten (kinderen, adolescenten, volwassenen), ernst van atopische dermatitis (mild tot matig, matig tot sterk), keuze van de behandeling, studieduur (van één week tot twaalf maanden) en in gebruikte uitkomstmaten. De manier waarop de evolutie van atopische dermatitis in de studies wordt opgevolgd verschilt ook. De afwezigheid van een betrouwbaar meetinstrument is een bekend probleem in studies die de behandeling van atopische dermatitis onderzoeken¹. De Investigators' (Physicians') Global Assessment (Evaluation) van de graad van verbetering in alle studies wordt meestal gebruikt, zodat de auteurs van de meta-analyse deze schaal uiteindelijk als primaire uitkomstmaat voor effectiviteit kozen. De validiteit, betrouwbaarheid en gevoeligheid van deze subjectieve schaal staat nochtans ter discussie. Het is niet duidelijk waarom de gevalideerde EASI-schaal (Eczema Area and Severity Index), die in 15 van de 25 studies wordt gebruikt, niet in de uitkomstmeting is opgenomen. Ten slotte is de levenskwaliteit onvoldoende onderzocht.

Effectiever dan topische corticosteroiden?

Deze meta-analyse toont aan dat tacrolimus 0,1% effectiever is dan zwak werkzame corticosteroiden en even effectief is als sterk werkzame corticosteroiden. Tacrolimus 0,03% was enkel effectiever dan zwak werkzame corticosteroiden. Dit lijkt de plaats van tacrolimus als behandeling voor atopische dermatitis in het gelaat en voor (topische corticosteroiden-) resistente atopische dermatitis te onderbouwen. Of deze subgroep van patiënten met therapieresistente atopische dermatitis baat zal hebben bij een behandeling met tacrolimus is nog niet onderzocht. Daarbij is niet duidelijk wat de klinische betekenis is van een 'subjectieve verbetering'. Pimecrolimus werd niet vergeleken met zwak werk-

zame corticosteroiden en was minder effectief dan sterk werkzame corticosteroiden. De plaats van dit product is dus totaal onduidelijk, toch is de indicatiestelling op de bijsluiter niet verschillend van deze van tacrolimus.

Veiligheid

De belangrijkste reden om te zoeken naar alternatieve middelen voor de behandeling van atopische dermatitis is de associatie van topische corticosteroiden met huidatrofie en bijnierschorssuppressie. Op dit moment zijn er echter geen aanwijzingen voor (blijvende) huidatrofie door intermitterend gebruik van topische corticosteroiden bij atopische dermatitis². Evenmin zullen algemene bijwerkingen, zoals bijnierschorsinsufficiëntie en groei-vertraging bij kinderen, optreden als men in de praktijk gebruik maakt van een stappenplan³. Huidatrofie en bijnierschorssuppressie waren overigens geen eindpunten in deze systematische review. Dat was ook niet mogelijk gezien de korte duur van de geïncludeerde studies. In een recenter niet-gerandomiseerd prospectief onderzoek zag men na één jaar behandeling geen verdunning van de huid en geen vermindering van collageensynthese bij patiënten behandeld met tacrolimus 0,1%, maar evenmin bij patiënten behandeld met topische corticosteroiden⁴. Uit verschillende diermodellen is gebleken dat pimecrolimus en tacrolimus de carcinogenese verhogen. Bovendien zijn enkele zeldzame gevallen van lymfomen, huidkanker en andere kwaadaardige aandoeningen gerapporteerd bij een kleine groep patiënten die topische calcineurine-inhibitoren gebruikten. Een langetermijnsurveillance voor carcinogenese werd intussen opgestart^{5,6}. In afwachting van verdere gegevens en op advies van EMEA en FDA hebben de betrokken firma's het gebruik van pimecrolimus en tacrolimus sterk afgelijnd: "Niet voor kinderen jonger dan twee jaar en immunogedeprimeerde kinderen of volwassenen, enkel voor therapieresistente atopische dermatitis en enkel op te starten door geneesheren met ervaring in diagnose en behandeling van atopische dermatitis." In België komt het erop neer dat alleen dermatologen (of pediaters gespecialiseerd in de behandeling van eczeem) pimecrolimus of tacrolimus mogen opstarten. Zij zien vooral de meer ernstige vormen van atopische dermatitis, aangezien in de praktijk slechts 7% van de patiënten door de huisarts wordt doorverwezen⁶.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten met atopisch eczeem op korte termijn (drie weken) tacrolimus 0,03% en 0,1% effectiever zijn dan zwak werkzame topische corticosteroiden. Enkel tacrolimus 0,1% is even effectief als sterk werkzame corticosteroiden. Studies uitgevoerd bij corticosteroidresistente atopische dermatitis en langetermijnstudies (>12 maanden) met klinisch relevante uitkomstmaten, zoals herval, levenskwaliteit, nevenwerkingen (waaronder huidatrofie en huidkanker) en kosten, ontbreken. Omwille van het mogelijk carcinogene effect kunnen deze producten in België slechts door dermatologen worden voorgeschreven.

Literatuur zie website

Productnamen

Tacrolimus: Protopic®

Pimecrolimus: Elidel®

Betamethasonvaleraat 0,1%: Betnelan V®, Topik®

Hydrocortisonbutyraat: Niet verkrijgbaar in België

Hydrocortisonacetaat 1%: Nozema®, Pannocort®

EASI-schaal

De Eczema Area and Severity Index is een samengestelde schaal om de ernst van (atopisch) eczeem te bepalen. De graad van erytheem, induratie, vochtafscheiding, lichenificatie en het percentage aangetaste lichaamszone worden opgeteld. De beoordeling gebeurt door de onderzoeker en de maximale score is 72.

Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI)

Aan de hand van vier risicofactoren deelt de OBRI patiënten in groepen in met een laag (één risicofactor), matig (twee of drie risicofactoren) of hoog (vier risicofactoren) bleedingsrisico. De risicofactoren zijn: ≥ 65 jaar, voorgeschiedenis van CVA, voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of een ernstige comorbiditeit (recent myocardinfarct, creatinine $> 1,5$ mg/dl en hematocriet $< 30\%$ of diabetes mellitus).

Rankin-schaal

De Rankin Handicap Scale (1957) werd ontwikkeld op basis van de prognose van patiënten na een CVA en wordt gebruikt om het functioneren te meten. De Rankin-schaal kent vijf scores: van 'geen functionele beperking' (score 1) tot 'ernstige functionele beperking'; 'bedlegerig'; 'incontinent en continue verzorging nodig' (score 5). Een score 3 betekent dat de patiënt hulp nodig heeft, maar zonder hulp kan lopen.

Literatuur bij Fibraten: een alternatief bij diabetes mellitus type 2? p. 112

1. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
2. Keating GM, Omrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62:1909-44.
3. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
5. Tenkamen L, Mänttari M, Kovanen PT et al. Gemfibrosil in the treatment of dyslipidemia. An 18 year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 166:743-8.
6. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165:1154-60.
7. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641-8.
8. DIAS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatine in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, for the Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
12. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Statinen voor alle diabetespatiënten? *Minerva* 2005;4(6):87-9.

Literatuur bij Sedativa bij bejaarden met insomnia p. 114

1. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162:225-33.
2. Dundar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004 8(24):iii-x, 1-125.
3. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-8.
4. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001; 332:704-8.
5. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278:27-31.
6. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;10:82-90.
7. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. *Huisarts Nu* 2005;34:346-71.
8. Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Determinants of chronic continuous use of benzodiazepines in the Belgian province of East-Flanders. *Arch Public Health* 1995;53:373-84.
9. Baillargeon L. Traitements cognitifs et comportementaux de l'insomnie. Une alternative à la pharmacothérapie. *Can Fam Physician* 1997;43:290-6.
10. Baillargeon L, Demers M, Ladouceur R. Stimulus-control: non-pharmacologic treatment for insomnia. *Can Fam Physician* 1998; 44:73-9.
11. Morin CM, Hauri Pj, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999;22:1134-56.
12. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
13. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia. *Arch Intern Med* 2004;164:1888-96.
14. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:469-76.

EASI-schaal

De Eczema Area and Severity Index is een samengestelde schaal om de ernst van (atopisch) eczeem te bepalen. De graad van erytheem, induratie, vochtafscheiding, lichenificatie en het percentage aangetaste lichaamszone worden opgeteld. De beoordeling gebeurt door de onderzoeker en de maximale score is 72.

Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI)

Aan de hand van vier risicofactoren deelt de OBRI patiënten in groepen in met een laag (één risicofactor), matig (twee of drie risicofactoren) of hoog (vier risicofactoren) bleedingsrisico. De risicofactoren zijn: ≥ 65 jaar, voorgeschiedenis van CVA, voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of een ernstige comorbiditeit (recent myocardinfarct, creatinine $> 1,5$ mg/dl en hematocriet $< 30\%$ of diabetes mellitus).

Rankin-schaal

De Rankin Handicap Scale (1957) werd ontwikkeld op basis van de prognose van patiënten na een CVA en wordt gebruikt om het functioneren te meten. De Rankin-schaal kent vijf scores: van 'geen functionele beperking' (score 1) tot 'ernstige functionele beperking'; 'bedlegerig'; 'incontinent en continue verzorging nodig' (score 5). Een score 3 betekent dat de patiënt hulp nodig heeft, maar zonder hulp kan lopen.

Literatuur bij Fibraten: een alternatief bij diabetes mellitus type 2? p. 112

1. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1788-94.
2. Keating GM, Omrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 2002;62:1909-44.
3. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820-5.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597-604.
5. Tenkamen L, Mänttari M, Kovanen PT et al. Gemfibrosil in the treatment of dyslipidemia. An 18 year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 166:743-8.
6. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005; 165:1154-60.
7. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDICAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641-8.
8. DIAS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatine in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, for the Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
12. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Statinen voor alle diabetespatiënten? *Minerva* 2005;4(6):87-9.

Literatuur bij Sedativa bij bejaarden met insomnia p. 114

1. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162:225-33.
2. Dundar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004 8(24):iii-x, 1-125.
3. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001;158:892-8.
4. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001; 332:704-8.
5. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, et al. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278:27-31.
6. Verantwoord gebruik van benzodiazepines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;10:82-90.
7. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. *Huisarts Nu* 2005;34:346-71.
8. Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Determinants of chronic continuous use of benzodiazepines in the Belgian province of East-Flanders. *Arch Public Health* 1995;53:373-84.
9. Baillargeon L. Traitements cognitifs et comportementaux de l'insomnie. Une alternative à la pharmacothérapie. *Can Fam Physician* 1997;43:290-6.
10. Baillargeon L, Demers M, Ladouceur R. Stimulus-control: non-pharmacologic treatment for insomnia. *Can Fam Physician* 1998; 44:73-9.
11. Morin CM, Hauri Pj, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999;22:1134-56.
12. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:991-9.
13. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia. *Arch Intern Med* 2004;164:1888-96.
14. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:469-76.