



### Apotheker en patiëntenzorg

Hepler en Strand waren de eersten die 'farmaceutische zorg' definieerden als "... the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient's quality of life..."<sup>1</sup>. Eigenaardig genoeg kwam de apotheker hier niet in voor. Later legde Strand het accent op een farmaciepraktijk die meer gericht is op de patiënt dan op het geneesmiddel<sup>2</sup>, maar het begrip 'farmaceutische zorg' hield stand. Dit werd een vlag die vele ladingen dekt. Tijd voor enige bedenkingen.

Onlangs werd de HOME-studie gepubliceerd waarbij twaalf apotheken in de V.S. betrokken waren<sup>3</sup>. Men onderzocht het effect van een interventie door apothekers op de bloeddrukcontrole bij hypertensiepatiënten (n=125; controle  $\leq 140/90$  mm Hg). In vier contactmomenten per drie maanden sprak de apotheker over de aandoening en mogelijke complicaties, het gebruik van de voorgeschreven medicatie, therapietrouw en hygiënische maatregelen. De patiënten kregen een bloeddrukmeter aangereikt om zelf hun bloeddruk te meten. Om de therapietrouw te bevorderen werden pillendoosjes en folders uitgereikt. De apothekers rapporteerden hun bevindingen aan de behandelende artsen en deden aanbevelingen waarover interdisciplinair werd overlegd. In controleapotheken bleef de interventie beperkt tot het maandelijks meten van de bloeddruk. In beide groepen daalde zowel de diastolische als de systolische bloeddruk significant ten opzichte van de beginwaarden ( $p < 0,01$ ). In de interventiegroep was het verschil voor de diastolische bloeddruk echter significant ( $p = 0,03$ ). De bloeddruk was onder controle bij 42% van de interventie- en bij 30% van de controlepatiënten ( $p = 0,45$ ). Dat stemt overeen met de resultaten van een standaardbehandeling. Het is trouwens bekend dat thuismeting niet leidt tot betere bloeddrukcontrole, maar wel tot iets minder medicatiebehoefte voor eenzelfde bloeddrukdaling, dus een rendabeler gebruik van medicatie<sup>4</sup>.

Het is in ons gezondheidssysteem niet direct denkbaar dat zulke ingrijpende interventies tot het takenpak-

ket van de apotheker zullen behoren, maar een poging in deze richting vond vorige winter plaats in de regio Antwerpen. De apothekersvereniging (KAVA) motiveerde apothekers om bij alle 50-plussers te informeren naar hun bloeddruk. Als de laatste bloeddrukcontrole dateerde van meer dan een jaar geleden, werd de patiënt aangeraden de huisarts op te zoeken. Iedereen kreeg een informatiefolder over cardiovasculair risico mee. Tevens hoopten de apothekers individuele besprekingen te hebben met de huisartsen over alle aspecten van hypertensiebehandeling.

Bij dergelijke initiatieven ter bevordering van de zorgkwaliteit moeten we een aantal belangrijke facetten in het oog houden. Toename van zorg resulteert niet automatisch in besparingen en zelfs niet altijd in een beter resultaat. Co-management van apotheker en huisarts kan leiden tot een significant betere bloeddrukcontrole bij hypertensiepatiënten en een betere kosten-batenverhouding<sup>5</sup>. Maar er is ook een ander voorbeeld. In een studie over farmaceutische zorg kregen 872 tachtigplussers na ontslag uit het ziekenhuis bezoek van een apotheker om hun medicatiegebruik te evalueren<sup>6</sup>. Een controlegroep kreeg 'standaardzorg'. Opvallend was dat meer patiënten uit de interventiegroep opnieuw met spoed werden gehospitaliseerd en vaker hun huisarts lieten komen, zonder dat de mortaliteit verbeterde.

Ook de efficiëntie en de organisatie van de zorg zijn belangrijk. Apothekers claimen 'farmaceutische zorg'. In hoeverre moeten artsen dan spreken over 'medische zorg' en verpleegkundigen over 'verpleegkundige zorg'? En de diverse andere medische disciplines? Natuurlijk bestaat er maar één zorg: de 'patiëntenzorg'. Welke zorgmodellen en samenwerkingsverbanden hier uiteindelijk de beste resultaten voor de volksgezondheid garanderen, is een vraag die dringend onderzocht moet worden.

G. Laekeman en P. De Cort

### Literatuur

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:533-43.
2. Strand LM. 1997 Remington Lecture. Re-visioning the profession. *Am Pharm Assoc (Wash)* 1997;NS37(4):474-8.
3. Zillich AJ, Sutherland JM, Kumbera PA, Carter BL. Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME study). *J Gen Intern Med* 2005;20:1091-6.
4. Staessen J, Den Hond E, Celis H, et al; Treatment of Hypertension based on home or Office blood Pressure (THOP) Trail Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-64.
5. Borenstein JE, Graber G, Saltiel E, et al. Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy* 2003;23:209-16.
6. Holland R, Lenaghan E, Harvey I, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:293-7.

## Antivirale middelen tegen influenza bij gezonde volwassenen

Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.

Duiding: B. Michiels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid, doeltreffendheid en veiligheid van profylaxe en van behandeling met antivirale middelen bij gezonde volwassenen tussen 16 en 65 jaar met symptomatische of asymptomatische influenza?

#### Achtergrond

De antivirale middelen amantadine en rimantadine (M2-inhibitoren) en zanamivir en oseltamivir (neuraminidaseremmers) zijn actief tegen influenza. De bestaande systematische reviews zijn echter niet geactualiseerd en geen enkele onderzocht de potentiële rol van deze middelen tijdens een pandemische griep.

#### Methode

Systematische review

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE en Cochrane Library, referentielijsten van gevonden publicaties en informatie van fabrikanten en auteurs

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden geselecteerd, die het effect onderzochten van preventie en behandeling met amantadine, rimantadine, zanamivir en oseltamivir in vergelijking met placebo of geen interventie of symptomatische behandeling. Experimentele studies waarin men influenza induceerde werden uitgesloten. Uiteindelijk zijn 53 studies opgenomen (19 met oseltamivir of zanamivir en 34 met amantadine of rimantadine).

#### Bestudeerde populatie

Alleen studies met gezonde volwassenen tussen 16 en 65 jaar kwamen in aanmerking.

#### Uitkomstmeting

*Preventie:* aantal symptomatische en asymptomatische influenzagevallen bevestigd met serologie, virusisolatie of virusdetectie (**werkzaamheid**); aantal niet in het laboratorium bevestigde klinische influenzagevallen (**doeltreffendheid**).

*Behandeling:* aantal pneumonieën, aantal hospitalisaties voor complicaties, aantal sterfgevallen, duur en graad van 'viral shedding'.

#### Resultaten

##### Amantadine en rimantadine

Men includeerde 20 preventie- en 13 behandelingsstudies. De werkzaamheid van amantadine versus placebo in de preventie van influenza A was 61% (95% BI 35 tot 76) en de doeltreffendheid in de preventie van onbe-

vestigde griepgevallen 25% (95% BI 13 tot 36). Voor rimantadine kon men geen significante verschillen aantonen in vergelijking met placebo. Na vijf dagen behandeling verminderden in vergelijking met placebo, zowel amantadine als rimantadine significant de duur van de koortsepisode (met ongeveer één dag), maar niet de 'viral shedding'. Amantadine en rimantadine gaven meer gastro-intestinale nevenwerkingen dan placebo. Neurologische neveneffecten, zoals slapeloosheid en hallucinaties, kwamen alleen met amantadine vaker voor.

##### Zanamivir en oseltamivir

Men includeerde vier preventie- en dertien behandelingsstudies. Vergeleken met placebo beschermden neuraminidase-inhibitoren (oseltamivir en zanamivir) niet tegen onbevestigde, maar wel tegen bewezen influenzagevallen: 61% (95% BI 15 tot 82) voor oseltamivir en 73% (95% BI 33 tot 89) voor zanamivir. Het resultaat was hetzelfde bij orale en nasale toediening. Profylaxe na contact met een influenzageval was effectief in twee studies met oseltamivir (68%; 95% BI 35 tot 84 en 89%; 95% BI 67 tot 97). Zowel met oseltamivir (HR 1,24; 95% BI 1,13 tot 1,36) als met zanamivir (HR 1,20; 95% BI 1,06 tot 1,35) werd in vergelijking met placebo een snellere verbetering van de symptomen bereikt en was na 24 uur de 'viral shedding' significant lager. Eén studie met oseltamivir toonde een beschermend effect tegen bronchitis (OR 0,40; 95% BI 0,21 tot 0,76) en pneumonie (OR 0,15; 95% BI 0,03 tot 0,69) in geval van bewezen influenza. Er was geen effect op hospitalisaties ten gevolge van complicaties. Het gebruik van symptomatische medicatie en antibiotica was niet minder in de groepen die neuraminidase-inhibitoren gebruikten. Oseltamivir veroorzaakte meer nausea dan placebo. Er werden geen ongewenste effecten gerapporteerd voor zanamivir.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van amantadine en rimantadine afgeraden moet worden. De effectiviteit van neuraminidase-inhibitoren is te laag om nuttig te zijn bij seizoensgriep. Zij zouden enkel, naast andere beschermingsmaatregelen, gebruikt kunnen worden bij een ernstige epidemie of pandemie.

#### Financiering

UK Department of Health en Cochrane Review Incentive Scheme 2005

#### Belangenvermenging

De eerste auteur heeft aandelen bij GlaxoSmithKline en ontving vergoedingen van Sanofi-Synthelabo en Roche.



## BESPREKING

### *Methodologische opmerkingen*

Dit is een systematische review, die zorgvuldig is uitgevoerd volgens de Cochrane-methode. De auteurs geven zelf aan dat verschillende studies methodologische tekortkomingen bevatten, zoals het ontbreken van gegevens en een slechte beschrijving van de methode (drop-outs, blinding, randomisatie). Bovendien zijn de neuraminidase studies van betere methodologische kwaliteit dan de amantadine / rimantadine studies, die 30 jaar eerder waren uitgevoerd. Er zijn geen behandelingsstudies die neuraminidaseremmers vergelijken met amantadine / rimantadine. Door de verschillende uitkomsten zijn de studieresultaten voor de twee soorten antivirale middelen moeilijk te vergelijken. De studiepopulatie in deze systematische review is beperkt tot gezonde volwassenen tussen 16 en 65 jaar, zodat de resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar 65-plussers en hoogrisicopopulaties.

### *Klinische relevantie*

De M2-inhibitoren (amantadine en rimantadine) hebben een symptomatisch effect op influenza-A (niet op type B). Zij kunnen transmissie en infectie niet voorkomen. Bovendien veroorzaken zij soms ernstige ongewenste effecten en treedt bij gebruik snel resistentie op <sup>1</sup>. Ze hebben dan ook geen plaats in de preventie en behandeling van seizoensgriep. Er bestaan evenmin argumenten voor gebruik tijdens een pandemie. De NHG-Standaard (1996) beveelt nog een beperkt gebruik van amantadine aan en spreekt niet over neuraminidaseremmers <sup>2</sup>. De neuraminidaseremmers voorkomen de vrijstelling van nieuwe viruspartikels uit een geïnfecteerde cel. Zij verminderen de ernst en de duur van influenzasympptomen (met ongeveer één dag) en kunnen ook de verspreiding van influenza binnen een huisgezin voorkomen (indien gestart wordt binnen 48 uur na het begin van de symptomen) <sup>3,4</sup>. Het grote probleem hierbij is een snelle en accurate influenzadiagnose. Op klinische gronden is tijdens een griepedemie (op basis van de WIV-peilingen) tot 70% van de diagnoses juist. Laboratoriumtesten en sneltesten zijn duur, onpraktisch en hebben een te lage sensitiviteit.

### *Preventie van complicaties?*

Het effect op preventie van bronchitis en pneumonie (uitsluitend klinische rapportage zonder indicatie van ernst) werd aangetoond voor oseltamivir in één RCT en alleen voor de subgroep met bewezen influenza. Hierbij werd de randomisatie doorbroken: het is al voldoende dat er meer rokers in de placebogroep zitten om een vertekend resultaat te krijgen. Ernstige complicaties die tot hospitalisatie noodzakelijk waren, werden niet vermeden en er was ook geen effect op het gebruik van antibiotica. Vermits sterfte ten gevolge van influenza zeldzaam is bij gezonde volwassenen,

werd dit ook niet opgenomen als uitkomst in de verschillende studies. Toch is dat een belangrijke factor bij oudere hoogrisicopatiënten of immuungecompromiteerde patiënten <sup>3,4</sup>. Profylactisch gebruik van neuraminidaseremmers bij hoogrisicopatiënten is onvoldoende onderbouwd. Tot op heden werden geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd: nausea is mogelijk bij oseltamivir en sporadische bronchospasmen zijn gerapporteerd bij zanamivir (niet vermeld in deze systematische review).

### *Virusverspreiding*

De neuraminidaseremmers kunnen de virusverspreiding wel afremmen, maar niet volledig stoppen. Daarom raden de auteurs af om deze geneesmiddelen op grote schaal te gebruiken bij *seizoensgriep*. Dit scheidt een vals gevoel van controle, waardoor andere preventieve maatregelen verwaarloosd kunnen worden en de kans op resistentievorming toeneemt. Virusverspreiding voorkomen is de eerste doelstelling bij een *pandemie*, maar dan zullen neuraminidaseremmers enkel vertragend werken. De auteurs maken zich trouwens bezorgd over het feit dat de virusverspreiding door een vermindering van de symptomen zelfs eerder bevordert dan voorkomen wordt. Daarom blijven de klassieke preventiemiddelen (maskers, handschoenen, handen wassen, isolatie) belangrijk en moet preventie in de eerste plaats gebeuren door aangepaste vaccinatie. Het therapeutische gebruik van neuraminidaseremmers bij H5N1-gevallen (tweede doelstelling) had geen effect op mortaliteit (te laat gestart?) en op korte tijd werden al resistente virusstypes opgemerkt.

### *Aanbevelingen voor de praktijk*

De ACIP raadt het gebruik van de M2-inhibitoren af omwille van resistentievorming, maar beveelt neuraminidaseremmers aan als aanvulling op vaccinatie tijdens de *seizoensgriep* <sup>5</sup>. Dit geldt zowel voor behandeling van hoogrisicopatiënten als voor profylaxe tijdens de hele duur van de epidemie bij oudere hoogrisicopatiënten en immuungecompromiteerde patiënten (doeltreffendheid niet onderzocht) en voor gezondheidswerkers die in contact komen met hoogrisicopatiënten. De Canadian Task Force beveelt neuraminidaseremmers enkel aan bij huisgenoten van een griepgeval, indien er binnen de 48 uur gestart kan worden <sup>6</sup>. Prescrire stelt een kortdurende profylaxe voor bij kwetsbare personen met een grote kans om besmet te worden <sup>7</sup>. In het V.K. bevestigde een Health Technology Assessment-rapport de klinische winst van neuraminidaseremmers, maar de relevantie werd in vraag gesteld <sup>8</sup>. Bovendien is het gunstige effect op ernstige complicaties en mortaliteit in het algemeen en bij bepaalde risicogroepen onvoldoende aangetoond. De meeste preventiestrategieën zijn evenmin voldoende onderbouwd.

**BESLUIT**

Deze systematische review van studies bij gezonde volwassenen (16 tot 65 jaar) toont aan dat amantadine en rimantadine geen plaats meer hebben in de profylaxe en behandeling van influenza. De nieuwere neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) hebben een effect op ernst en duur van de symptomen indien snel wordt gestart (binnen 48 uur na het verschijnen van de eerste symptomen). Zij kunnen echter de virusverspreiding onvoldoende voorkomen. Het is niet zinvol om op grote schaal neuraminidaseremmers te gebruiken (profylactisch en therapeutisch) tijdens een *seizoensgriep*, gezien het risico van overbehandeling en resistentievorming, de hoge kostprijs en de ongewenste effecten. De plaats van neuraminidaseremmers tijdens een *pandemie* moet nog worden bepaald. Op basis van deze review kan geen uitspraak gedaan worden over het nut van antivirale middelen in geval van influenza bij hoogrisicopopulaties. Vaccinatie en hygiënische maatregelen blijven de voornaamste preventiestrategie.

**Literatuur**

- Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- Essen GA, Sorgedragger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard **Influenza en influenzavaccinatie**. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6 (Update 1996: te raadplegen op <http://nhg.artsennet.nl>).
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-42.
- Govaerts F, De Meyere M. Neuraminidaseremmers in de behandeling en preventie van influenza. *Minerva* 2005; 4(1):6-8.
- Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-41.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;171:1169-70.
- Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescribe Int* 2006;15:21-30.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.

**Productnamen**

Amantadine: Amantan®  
Oseltamivir: Tamiflu®

Rimantadine: niet verkrijgbaar in België  
Zanamivir: Relenza®

**HPV-vaccinatie ter preventie van cervixkanker**

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

Duiding: V. Verhoeven, M. Baay

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is op lange termijn de **werkzaamheid** en de veiligheid van een vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) types 16 en 18 bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar ter preventie van HPV-infecties en precancereuze baarmoederhalsletsels?

**Achtergrond**

Verschillende studies hebben aangetoond dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen een persisterende infectie met humaan papillomavirus (HPV), vooral types 16 en 18, en de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. De eerste kortetermijnresultaten van een vaccin tegen deze HPV-types toonden een reductie van incidente en persisterende infecties en van precancereu-

ze letsels met minstens 90%<sup>1-3</sup>. Om doeltreffend te zijn, is echter een langdurige bescherming noodzakelijk.

**Bestudeerde populatie**

In 2001 rekruteerde men in 28 centra in Canada, de V.S. en Brazilië 1 113 gezonde vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 20,5 (SD 2,8) jaar. Inclusiecriteria waren: minder dan zes partners gehad, geen voorgeschiedenis van een abnormale Pap-test of cervixchirurgie, geen lopende behandeling tegen condylomata accuminata, seronegatief voor HPV-16/18 en geen drager van DNA van 14 hoogrisico-HPV-types<sup>2</sup>.

**Onderzoeksopzet**

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden de vrouwen ver-



**BESLUIT**

Deze systematische review van studies bij gezonde volwassenen (16 tot 65 jaar) toont aan dat amantadine en rimantadine geen plaats meer hebben in de profylaxe en behandeling van influenza. De nieuwere neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) hebben een effect op ernst en duur van de symptomen indien snel wordt gestart (binnen 48 uur na het verschijnen van de eerste symptomen). Zij kunnen echter de virusverspreiding onvoldoende voorkomen. Het is niet zinvol om op grote schaal neuraminidaseremmers te gebruiken (profylactisch en therapeutisch) tijdens een *seizoensgriep*, gezien het risico van overbehandeling en resistentievorming, de hoge kostprijs en de ongewenste effecten. De plaats van neuraminidaseremmers tijdens een *pandemie* moet nog worden bepaald. Op basis van deze review kan geen uitspraak gedaan worden over het nut van antivirale middelen in geval van influenza bij hoogrisicopopulaties. Vaccinatie en hygiënische maatregelen blijven de voornaamste preventiestrategie.

**Literatuur**

- Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006;295:891-4.
- Essen GA, Sorgedragger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard **Influenza en influenzavaccinatie**. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6 (Update 1996: te raadplegen op <http://nhg.artsennet.nl>).
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003;326:1235-42.
- Govaerts F, De Meyere M. Neuraminidaseremmers in de behandeling en preventie van influenza. *Minerva* 2005; 4(1):6-8.
- Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-41.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004;171:1169-70.
- Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations. *Prescribe Int* 2006;15:21-30.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.

**Productnamen**

Amantadine: Amantan®  
Oseltamivir: Tamiflu®

Rimantadine: niet verkrijgbaar in België  
Zanamivir: Relenza®

**HPV-vaccinatie ter preventie van cervixkanker**

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

Duiding: V. Verhoeven, M. Baay

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is op lange termijn de **werkzaamheid** en de veiligheid van een vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) types 16 en 18 bij vrouwen tussen 15 en 25 jaar ter preventie van HPV-infecties en precancereuze baarmoederhalsletsels?

**Achtergrond**

Verschillende studies hebben aangetoond dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen een persisterende infectie met humaan papillomavirus (HPV), vooral types 16 en 18, en de ontwikkeling van baarmoederhalskanker. De eerste kortetermijnresultaten van een vaccin tegen deze HPV-types toonden een reductie van incidentie en persisterende infecties en van precancereuze

ze letsels met minstens 90%<sup>1-3</sup>. Om doeltreffend te zijn, is echter een langdurige bescherming noodzakelijk.

**Bestudeerde populatie**

In 2001 rekruteerde men in 28 centra in Canada, de V.S. en Brazilië 1 113 gezonde vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 20,5 (SD 2,8) jaar. Inclusiecriteria waren: minder dan zes partners gehad, geen voorgeschiedenis van een abnormale Pap-test of cervixchirurgie, geen lopende behandeling tegen condylomata accuminata, seronegatief voor HPV-16/18 en geen drager van DNA van 14 hoogrisico-HPV-types<sup>2</sup>.

**Onderzoeksopzet**

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie werden de vrouwen ver-



deeld in twee groepen: een groep kreeg drie dosissen (op 0 en na 1 en 6 maanden) bivalent HPV-16/18-vaccin toegediend (n=560), de andere groep kreeg drie inspuitingen met placebo (n=553). Na een eerste follow-up van 0 tot 27 maanden werd de follow-up met één jaar uitgebreid<sup>2</sup>. Tijdens deze periode werden met zesmaandelijks intervallen bij 776 patiënten serumstalen en cervixstalen afgenomen.

### **Uitkomstmeting**

De primaire uitkomstmaat was de werkzaamheid van het vaccin om nieuwe infecties met HPV-16/18 te voorkomen. Secundaire uitkomstmaten waren: de werkzaamheid van het vaccin om persistente HPV-16/18-infecties, eraan geassocieerde cytologische afwijkingen en andere (dan HPV-16/18) hoogrisico-HPV-infecties te voorkomen. **Post hoc** werd het optreden van met HPV-16/18-infectie geassocieerde histologische letsels onderzocht. Tenslotte werd de immuunrespons en de veiligheid van het vaccin op lange termijn geëvalueerd. Er werden zowel **intention-to-treat-** als **per-protocolanalyses** uitgevoerd.

### **Resultaten**

Uiteindelijk werden 732 vrouwen gedurende gemiddeld 47,7 (SD 3,4) maanden opgevolgd. Meer dan 98% van de vrouwen in de vaccinatiegroep bleef tot gemiddeld 42 maanden na het volledige vaccinatieschema seropositief voor HPV-16/18. Volgens de intention-to-treat-analyse had tijdens deze periode het vaccin een effectiviteit van 94,4% (95% BI 77,9 tot 99,3;  $p < 0,0001$ ) tegen incidentie infectie met HPV-16/18,

## **BESPREKING**

### *Methodologische beschouwingen*

Een pluspunt van deze studie is dat de procedures, laboratoriumtechnieken, anatomopathologische diagnoses en statistiek gedetailleerd zijn beschreven. Informatie over de studiepopulatie is te vinden in een eerder gepubliceerd tussentijds rapport<sup>2</sup>. De nauwkeurige rapportering draagt bij tot de geloofwaardigheid van een studie die door een belanghebbende partij (de vaccinproducent) is uitgevoerd. De onderzoekers zijn er in geslaagd om een hoge respons te bekomen, hetgeen vaak een probleem is bij studies met een lange follow-up. Naast de bestudeerde serologische, cytologische en biochemische analyses is nagegaan in welke mate de groepen vergelijkbaar waren voor enkele co-factoren die van belang zijn voor het oplopen van HPV-infecties. Deze vergelijking is summier gerapporteerd en er ontbreken nogal wat gegevens. De primaire uitkomstmaat in deze studie, namelijk de preventie van nieuwe HPV-16/18-infecties, is maar in beperkte mate relevant. De overgrote meerderheid van deze infecties wordt immers spontaan door het lichaam geklaard. Wat een vaccin moet bewijzen is een beschermend effect tegen cervicale lesies, hetgeen in deze studie minder overtuigend is. Hoewel er een duidelijke reductie van het aantal cytologische afwijkingen is waargenomen, gaat het maar om kleine aantallen. De

van 95,2% (95% BI 69,6 tot 99,9;  $p < 0,0001$ ) tegen een zes maanden persistente infectie en van 100% (95% BI 57 tot 100;  $p = 0,0007$ ) tegen een twaalf maanden persistente infectie. Tijdens de totale follow-up van 47,7 maanden was het vaccin 100% (95% BI 42,4 tot 100;  $p = 0,003$ ) effectief ter preventie van met HPV-16/18 geassocieerde cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN). Er was ook een bescherming tegen letsels die met andere hoogrisicotypes zijn geassocieerd (effectiviteit 58,7%; 95% BI 1,3 tot 84,4;  $p = 0,03$ ). Er bleek kruisbescherming te bestaan tegen HPV-types 45 en 31. De effectiviteit was respectievelijk 94,2% (95% BI 63,3 tot 99,9) en 54,5 (95% BI 11,5 tot 77,7). In de placebogroep werden meer ongewenste effecten gerapporteerd dan in de vaccinatiegroep (98 vs 65; significantie niet vermeld). Er was geen verschil in ernstige ongewenste effecten tussen beide groepen.

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs concluderen dat tot 4,5 jaar na vaccinatie datum het HPV-16/18-vaccin sterk immunogeen en veilig blijft en beschermt tegen infecties met HPV-16/18 en geassocieerde cervicale lesies. Tevens is er kruisbescherming aangetoond.

### **Financiering**

GlaxoSmithKline Biologicals

### **Belangenvermenging**

Vier auteurs zijn werknemer en drie auteurs hebben financiële banden met GlaxoSmithKline. De eerste auteur is contractueel verbonden met Merck&Co en met 3M.

tijd die nodig is om zulke afwijkingen te ontwikkelen is langer dan de duur van de follow-up. Daarom is de preventie van cervicale lesies als een secundair eindpunt beschreven. Dit effect zal dus nog in onderzoek met een langere follow-up bevestigd moeten worden. Het andere secundaire eindpunt, preventie van persistente infecties, is wel relevant omdat persistente infecties een belangrijke voorspellende factor zijn voor het ontwikkelen van hooggradige dysplasie. Dat het vaccin hiertegen beschermt, is een aanvaardbaar surrogaat eindpunt, al gaat het hier ook over relatief beperkte aantallen en dus brede betrouwbaarheidsintervallen.

### *Relevantie van de studie*

In België staat cervixkanker na borst-, colon-, uterus-, rectum-, long-, ovariumkanker, en non-Hodgkin lymfoom op de achtste plaats van de nieuw gediagnosticeerde kankers. Jaarlijks sterven er in België iets meer dan honderd vrouwen aan de gevolgen van cervixkanker<sup>4</sup>. Wereldwijd komen er volgens de W.G.O. meer dan 500 000 cervixkankers voor, na borstkanker de tweede meest frequente kanker bij vrouwen<sup>5</sup>. Secundaire preventie van baarmoederhalskanker door cervixuitstrijkjes is in principe een nuttige strategie, omdat afwijkingen al in een vroeg stadium gediagnosticeerd worden. Sterfte door cervixkanker komt voornamelijk voor in groepen die niet deelnemen aan deze vorm van screening<sup>6</sup>.

Vaccinatie tegen HPV, een vorm van primaire preventie, is daarom een aantrekkelijke optie, die bovendien een bijkomend voordeel zou kunnen opleveren als men groepen zou kunnen bereiken die op dit moment niet worden gescreend. Het integreren van HPV-screening in de huidige protocols van cytologische screening is vooral nuttig voor triage wanneer er cytologische afwijkingen worden gevonden. Algemene screening wordt in vraag gesteld. Er lopen in Europa momenteel een vijftal grote gerandomiseerde studies die hierop een antwoord moeten geven. Deze studies worden echter uitgevoerd in landen met een georganiseerde screening en het blijft de vraag of de uitkomst van deze onderzoeken doorgetrokken kan worden naar België. Dat HPV-screening een kosteneffectief alternatief kan vormen voor vaccinatie is onwaarschijnlijk, aangezien de meerderheid van alle HPV-infecties voorbijgaand zijn en niet zullen leiden tot cervixkanker. Een aangetoonde infectie zal echter wel leiden tot toename van het aantal screeningscontacten, veel onnodige ongerustheid en mogelijk zelfs behandeling, met alle kosten vandien.

#### Voor de praktijk

De bevinding dat naast bescherming tegen HPV-16/18 ook bescherming optreedt tegen HPV-45 (94,2%, 95% BI 63,3 tot 99,9) en HPV-31 (54,5%, 95% BI 11,5 tot 77,7) is een onverwacht en gunstig neveneffect. Eerder werd aangenomen dat een immuunrespons tegen HPV type-specifiek was. Op basis van deze resultaten zou een effectief vaccin theoretisch gezien zelfs 80% van alle gevallen van baarmoederhalskanker kunnen voorkomen, op voorwaarde dat de bescherming aanhoudt gedurende een voldoende lange periode. Deze extrapolatie werd gemaakt op basis van de epidemiologie van HPV-types bij cervixkanker<sup>7</sup>. Op zich is dit een valide redenering, maar het blijft slechts een theoretische beschouwing. De ongewenste effecten van vaccinatie in deze studie waren mild. Systemische bijwerkingen zoals hoofdpijn of vermoeidheid, kwamen niet vaker voor dan in de placebogroep. Gevaccineerde vrouwen meldden wel iets vaker milde tot matige lokale symptomen als pijn, roodheid en zwelling<sup>8</sup>. De conclusie van de auteurs, dat

deze bevindingen het pad effenen naar wijdverbreide HPV-vaccinatie, is in feite een brug te ver. De follow-up-tijd is nog te kort om de werkzaamheid van het vaccin te bepalen.

#### Onopgeloste vragen

Er blijven nog vele vragen open. Creëert de invoering van een vaccin tegen bepaalde virustypen een niche voor de andere virustypes<sup>9</sup>? Is de bescherming levenslang, zal er een booster moeten worden gegeven (of meerdere?) en zo ja, wanneer? Ook over de juiste doelgroep is er nog geen consensus: op welke leeftijd dient het vaccin toegediend te worden?<sup>10</sup>. Moeten naast meisjes ook jongens worden gevaccineerd? Middels computersimulaties is berekend dat in de V.S. vaccinatie van meisjes op 12-jarige leeftijd 61% reductie van de cervixkankerincidentie geeft. Vaccinatie van jongens leidt tot een verdere reductie van 2,2% tegen een zeer hoge kostprijs en lijkt dus niet aangewezen<sup>11</sup>. Deze resultaten zouden er echter heel anders kunnen uitzien in landen waar geen cervixscreening gebeurt. Er zijn ook nog open vragen over het informeren van patiënten en over de impact van vaccinatie. Zal het vaccin worden geaccepteerd door ouders en kinderen<sup>12,13</sup>? Hoe moeten patiënten gecounseld worden als door dit vaccin de nadruk gelegd wordt op een zeer vaak voorkomende, seksueel overdraagbare infectie als oorzaak van baarmoederhalskanker? Zal het vaccin leiden tot gedragsveranderingen (gevaccineerden voelen zich veilig en geven zich over aan meer risicovolle seksuele activiteiten, met alle gevolgen vandien voor andere SOA's)? Zullen gevaccineerde vrouwen nog deelnemen aan routinematige gynaecologische onderzoeken? Dit kan belangrijke gevolgen hebben, omdat een substantieel deel van de hoogrisicovirustypen niet in het vaccin zijn opgenomen. Zullen vrouwen die toch kanker ontwikkelen zich gestigmatiseerd voelen? Ondanks deze pertinente vragen is het quadrivalente HPV-vaccin zowel in de V.S. door de FDA (juni 2006), als in Europa door de EMEA (september 2006) reeds goedgekeurd, en is het nu ook in België verkrijgbaar.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat een bivalent HPV-16/18-vaccin tot 4,5 jaar na vaccinatie effectief en veilig is ter preventie van HPV-infecties. De follow-up-tijd is echter te kort om de volledige impact van veralgemeende vaccinatie op de incidentie van cervixcarcinoom te kunnen inschatten. Bovendien is niet duidelijk wat de beste vaccinatiestrategie is bij welke doelgroepen, welke gevolgen er zijn voor besmetting met andere virustypen en wat de kosteneffectiviteit ervan is in België. Daarom is op dit moment de plaats van dit HPV-16/18-vaccin nog niet duidelijk.

## Literatuur

1. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
2. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1-viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
3. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre

- phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
4. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. [www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren](http://www.wvc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren)
  5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41
  6. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145-9
  7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
  8. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S114-21.
  9. Garnett GP, Waddell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol* 2000;19:101-11.
  10. Shaw AR. Human papillomavirus vaccines in development: if they're successful in clinical trials, how will they be implemented? *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S246-8.
  11. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
  12. Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005;37:248-51.
  13. Zimet GD. Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl): S17-23.

## Majeure depressie bij ouderen twee jaar behandelen?

Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.

Duiding: M. De Meyere



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect op recidieven bij het voortzetten van een behandeling met paroxetine en/of psychotherapie bij patiënten ouder dan 70 jaar in remissie van een majeure depressie?

#### Achtergrond

Over een periode van twee tot drie jaar zouden 50 tot 90% van de ouderen met majeure depressie hervallen. Tot nu toe zijn er weinig studies uitgevoerd naar het effect van een onderhoudsbehandeling met antidepressiva en/of psychotherapie ter preventie van een recidiverende (majeure) depressie bij patiënten ouder dan 70 jaar.

#### Bestudeerde populatie

In een universitair ziekenhuis screende men 363 patiënten ouder dan 70 jaar op de aanwezigheid van majeure depressie (volgens de DSM IV-criteria). Een score van minstens 15 op de 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17) en van minstens 17 op de Mini Mental State Examination (MMSE) waren bijkomende inclusiecriteria. Uiteindelijk werden 195 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 (SD 5,6) jaar (66% vrouw) in de studie opgenomen. Gemiddeld maakte 45% een recidiverende majeure depressie door en de gemiddelde score op de HRSD-17 was 20,5 (SD 3,6).

#### Onderzoekopzet

Alle 195 geïncludeerde patiënten startten een behandeling met dagelijks 10 mg paroxetine (op te titreren tot maximaal 40 mg) en wekelijkse psychotherapie. Bij de 151 (77,4%) patiënten met een positieve

respons (HRSD-17 tussen 0 en 10 gedurende drie opeenvolgende weken) werd na acht weken de behandeling gedurende zestien weken voortgezet. De 116 (76,5%) patiënten die positief bleven reageren werden vervolgens gerandomiseerd in vier groepen: paroxetine + maandelijkse raadpleging (n=35), paroxetine + maandelijkse interpersoonlijke psychotherapie (IPT) (n=28), placebo + maandelijkse IPT (n=35) en placebo + maandelijkse raadpleging (n=18). De onderhoudsbehandeling werd gedurende twee jaar voortgezet en tijdens elke raadpleging (of psychotherapieessie) werden bloeddruk, pols en gewicht gemeten en werd de HRSD-17-score bepaald.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil in optreden van een recidiverende majeure depressie (volgens de DSM IV-criteria, HRSD-17 >15 en bevestigd door een geriatisch psychiater) tussen de vier behandelingsgroepen.

#### Resultaten

Het hervalpercentage was verschillend in de vier groepen: 35% voor paroxetine en IPT, 37% voor paroxetine en raadpleging, 68% voor placebo en IPT en 58% voor placebo en raadpleging. Paroxetine + IPT scoorde beter dan placebo + IPT (p=0,03) en beter dan placebo + raadpleging (p=0,05). Paroxetine + raadpleging was beter dan placebo + IPT (p=0,03), maar niet beter dan placebo + raadpleging (p=0,06). Na correctie voor IPT was de NNT vier (95% BI 2,3 tot 10,9); om één herval te voorkomen moet bij vier patiënten paroxetine toegevoegd worden. De RR voor herval was 2,4 (95% BI 1,4 tot 4,2) voor placebo in vergelijking met paroxe-



- phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
4. Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. [www.vwc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren](http://www.vwc.vlaanderen.be/gezondheidsindicatoren)
  5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41
  6. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145-9
  7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
  8. Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S114-21.
  9. Garnett GP, Waddell HC. Public health paradoxes and the epidemiological impact of an HPV vaccine. *J Clin Virol* 2000;19:101-11.
  10. Shaw AR. Human papillomavirus vaccines in development: if they're successful in clinical trials, how will they be implemented? *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S246-8.
  11. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-23.
  12. Olshen E, Woods ER, Austin SB, et al. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *J Adolesc Health* 2005;37:248-51.
  13. Zimet GD. Improving adolescent health: focus on HPV vaccine acceptance. *J Adolesc Health* 2005;37(6 Suppl): S17-23.

## Majeure depressie bij ouderen twee jaar behandelen?

Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.

Duiding: M. De Meyere



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect op recidieven bij het voortzetten van een behandeling met paroxetine en/of psychotherapie bij patiënten ouder dan 70 jaar in remissie van een majeure depressie?

#### Achtergrond

Over een periode van twee tot drie jaar zouden 50 tot 90% van de ouderen met majeure depressie hervallen. Tot nu toe zijn er weinig studies uitgevoerd naar het effect van een onderhoudsbehandeling met antidepressiva en/of psychotherapie ter preventie van een recidiverende (majeure) depressie bij patiënten ouder dan 70 jaar.

#### Bestudeerde populatie

In een universitair ziekenhuis screende men 363 patiënten ouder dan 70 jaar op de aanwezigheid van majeure depressie (volgens de DSM IV-criteria). Een score van minstens 15 op de 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17) en van minstens 17 op de Mini Mental State Examination (MMSE) waren bijkomende inclusiecriteria. Uiteindelijk werden 195 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77 (SD 5,6) jaar (66% vrouw) in de studie opgenomen. Gemiddeld maakte 45% een recidiverende majeure depressie door en de gemiddelde score op de HRSD-17 was 20,5 (SD 3,6).

#### Onderzoekopzet

Alle 195 geïncludeerde patiënten startten een behandeling met dagelijks 10 mg paroxetine (op te titreren tot maximaal 40 mg) en wekelijkse psychotherapie. Bij de 151 (77,4%) patiënten met een positieve

respons (HRSD-17 tussen 0 en 10 gedurende drie opeenvolgende weken) werd na acht weken de behandeling gedurende zestien weken voortgezet. De 116 (76,5%) patiënten die positief bleven reageren werden vervolgens gerandomiseerd in vier groepen: paroxetine + maandelijkse raadpleging (n=35), paroxetine + maandelijkse interpersoonlijke psychotherapie (IPT) (n=28), placebo + maandelijkse IPT (n=35) en placebo + maandelijkse raadpleging (n=18). De onderhoudsbehandeling werd gedurende twee jaar voortgezet en tijdens elke raadpleging (of psychotherapieessie) werden bloeddruk, pols en gewicht gemeten en werd de HRSD-17-score bepaald.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was het verschil in optreden van een recidiverende majeure depressie (volgens de DSM IV-criteria, HRSD-17 >15 en bevestigd door een geriatisch psychiater) tussen de vier behandelingsgroepen.

#### Resultaten

Het hervalpercentage was verschillend in de vier groepen: 35% voor paroxetine en IPT, 37% voor paroxetine en raadpleging, 68% voor placebo en IPT en 58% voor placebo en raadpleging. Paroxetine + IPT scoorde beter dan placebo + IPT (p=0,03) en beter dan placebo + raadpleging (p=0,05). Paroxetine + raadpleging was beter dan placebo + IPT (p=0,03), maar niet beter dan placebo + raadpleging (p=0,06). Na correctie voor IPT was de NNT vier (95% BI 2,3 tot 10,9); om één herval te voorkomen moet bij vier patiënten paroxetine toegevoegd worden. De RR voor herval was 2,4 (95% BI 1,4 tot 4,2) voor placebo in vergelijking met paroxe-

tine. Tijdens de zes weken durende startbehandeling haakten 10 van de 195 patiënten (5%) af omwille van hyponatriëmie, huiduitslag, nausea, orthostatisme, wankel gang, verwardheid en paresthesieën. Tijdens de onderhoudsperiode van zestien weken vielen nog eens vijf patiënten (3,3%) af omwille van seksuele disfunctie (n=2), gastro-intestinale symptomen (n=2) en tremor (n=1). Tijdens de startbehandeling en de onderhoudsperiode stierven twee patiënten door een hartinfarct. Er waren geen suïcides. Ongewenste effecten bij de patiënten die de eigenlijke RCT doormaakten, zijn niet vermeld in het artikel.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten ouder dan 70 jaar met een majeure depressie, die goed reageren op

een initiële behandeling met paroxetine en psychotherapie, minder kans hebben op herval als ze in een onderhoudsbehandeling van twee jaar verder paroxetine krijgen. Een onderhoudsbehandeling met alleen maandelijks psychotherapie vermindert het aantal recidieven niet.

### Financiering

National Institute of Mental Health en National Center for Minority Health and Health Disparities. GlaxoSmithKline verstrekke de paroxetinetabletten.

### Belangenvermenging

Twee auteurs kregen financiële steun van GlaxoSmithKline voor eerder onderzoek.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Er zijn nogal wat bedenkingen bij deze studie. De populatie werd gerekruteerd in een psychiatrische polikliniek, niet onmiddellijk een doorsnee huisarts-populatie van de huisartspraktijk. We verbazen ons er over dat in de inloophase 69 patiënten bijkomende farmacotherapie kregen, zoals bupropion, nortriptyline of lithium. Van deze 69 patiënten werden er 38 overgenomen in de gerandomiseerde trial. Er wordt enkel aangegeven dat hiervan 19 patiënten paroxetine en 19 placebo kregen, maar niet welke bijkomende therapie ('clinical management' of psychotherapie). Bij de 19 patiënten die aan de placebogroep waren toegewezen, werd vervolgens alle medicatie stopgezet, terwijl de 19 patiënten die paroxetine kregen hun andere twee antidepressiva mochten blijven nemen. Het is te verwachten dat dit het verschil tussen de paroxetine- en de placebogroepen groter maakt. Dit is manipulatie. Hierdoor alleen al kunnen we besluiten dat de resultaten van deze studie onbetrouwbaar zijn. In het abstract werd hiervan geen melding gemaakt. Even ontoelaatbaar is het feit dat over ongewenste effecten bij de patiënten die toch twee jaar in de studie bleven, niets is vermeld. In de laatste consensusvergadering over het doelmatig gebruik van antidepressiva bij depressie werd gepleit voor langdurige studies<sup>2</sup>. Deze studie volgt de patiënten weliswaar lang op. Maar belangrijke informatie zoals ongewenste effecten ontbreekt. Alleen de redenen van uitval zijn vermeld. Tenslotte is alleen de groep die positief reageerde op een basisbehandeling van paroxetine én IPT gerandomiseerd. De andere groep staat dus in de kou. Van de oorspronkelijke groep (n=195) stapten 44 patiënten voortijdig uit de studie (22%) en van de 151 die dan nog overblijven, reageerden slechts 116 op de dubbele behandeling. Van de gehele populatie reageerde dus ongeveer 40% niet op de behandeling. Stel dat het besluit van de studie juist was, dan zou het toch maar gelden voor ongeveer 60% van de oudere patiënten met majeure depressie.

### Andere studies

Voor de vergelijking tussen antidepressiva en placebo bij ouderen met depressie gaat het steeds over studies waarin de patiënten remissie bereiken. Een meta-analyse met vijf RCT's en 345 patiënten, voornamelijk in de ambulante praktijk, rapporteert over citalopram, sertraline, nortriptyline, desipramine, imipramine, amitriptyline en sint-janskruid<sup>1</sup>. De werkzaamheid van de antidepressiva voor hervalpreventie is aangetoond voor behandelingen die tot 1 jaar duren. Voor de TCA's en SSRI's afzonderlijk zijn de gegevens beperkt. Er is geen duidelijkheid over de optimale behandelingsduur. Over de vergelijkingen tussen antidepressiva en andere therapieën bij ouderen met majeure depressie bestaan er nog minder studies. Een onderhoudsbehandeling gedurende twee à drie jaar met de combinatie van IPT en antidepressiva overtreft een aanpak met IPT en placebo (twee RCT's, 108 patiënten). Er is geen verschil tussen drie jaar onderhoudstherapie met de combinatie IPT en antidepressiva en antidepressiva alleen (één RCT, 58 patiënten)<sup>2</sup>. Recent verscheen een veelbelovende studie, eveneens bij ouderen, waarin na één jaar een positief effect werd bereikt van een intensieve multidisciplinaire aanpak, met een teammanager, de huisarts en een psychiater. In deze studie kregen patiënten intensieve begeleiding in de vorm van cognitieve gedragstherapie of 'problem solving'-therapie, maar ook meer antidepressiva<sup>3</sup>.

### Voor de praktijk

De meeste richtlijnen raden aan om bij een eerste majeure depressie tot zes maanden te behandelen<sup>1,4-7</sup>. Voor een recidiverende depressie raden CBO<sup>4</sup> en NICE<sup>1</sup> aan de behandeling verder te zetten gedurende één tot twee jaar. CBO beveelt een combinatie met cognitieve gedragstherapie aan, terwijl Prodigy<sup>7</sup> adviseert om naar een gespecialiseerd team door te verwijzen.

Zoals blijkt uit bovenvermelde studies is een keuze tussen de groepen of moleculen onmogelijk.

**BESLUIT**

De auteurs van deze studie komen tot de vaststelling dat het zinvol is om bij ouderen met een majeure depressie een behandeling met paroxetine gedurende twee jaar voort te zetten om de kans op herval te reduceren. Er zijn echter fundamentele methodologische tekorten die deze resultaten in vraag stellen. Voor de aanpak bij ouderen met recidiverende majeure depressie bestaat dus onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing. De richtlijnen steunen daarom op consensus van experts. Over de optimale keuze van behandeling verschillen de richtlijnen onderling, maar men is het er wel over eens dat de behandeling gedurende één tot twee jaar dient te worden voortgezet.

**Literatuur**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE-guideline no 23, 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667)
2. Project Farmaka / Minerva. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de literatuur. Syntheserapport. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 2006 (op te vragen bij het RIZIV).
3. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:249-50.
4. CBO. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_depressie\\_2005.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf)
5. Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003;46:614-33. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/std.htm#tabel1>
6. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. ANAES, mai 2002. [www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_272149](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272149)
7. Prodigy Guidance: Depression, 2004. [www.prodigy.nhs.uk/patient\\_information/pils/depression.htm](http://www.prodigy.nhs.uk/patient_information/pils/depression.htm)

## Citalopramresistente majeure depressie: een antidepressivum toevoegen of overschakelen?

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.

Duiding: M. De Meyere

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

1. Wat is bij citalopramresistente majeure depressie het effect van overschakeling ('switching') naar bupropion, sertraline of venlafaxine?
2. Wat is bij citalopramresistente majeure depressie het effect van toevoeging ('augmentation') van bupropion of buspiron aan de behandeling?

**Achtergrond**

Bij ongeveer de helft van de patiënten met majeure depressie is behandeling met één antidepressivum ontoereikend. Het effect van overschakeling naar of toevoeging van andere medicatie bij therapieresistente depressie is onvoldoende onderzocht.

**Bestudeerde populatie**

In 18 eerstelijnscentra en 23 psychiatrische poliklinieken rekruteerde men 4 177 patiënten met majeure depressie volgens de DSM IV-criteria. Men hanteerde ruime inclusiecriteria en minimale exclusiecriteria om de generaliseerbaarheid van de resultaten te vergroten.

De gemiddelde leeftijd was 41 tot 42 jaar (SD 13), ongeveer 59% van de deelnemers was vrouw en ruim 75% was blank. Driekwart van de patiënten had recidiverende majeure depressie en ruim 17% had reeds een suïcidepoging ondernomen.

**Onderzoekopzet**

Alle deelnemers kregen citalopram als startbehandeling. De 1 439 patiënten die na gemiddeld twaalf weken behandeling geen remissie bereikten of die intolerant bleken te zijn voor citalopram, werden in de studie van Rush et al. overgeschakeld op bupropion maximaal 400 mg/dag (n=239), sertraline maximaal 200 mg/dag (n=238) of venlafaxine maximaal 375 mg/dag (n=250). In de studie van Trivedi et al. kregen zij bijkomende medicatie: bupropion tot maximaal 400 mg/dag (n=279) of buspiron tot maximaal 60 mg/dag (n=286). Patiënten konden vóór randomisatie bepaalde therapeutische opties weigeren en cognitieve gedragstherapie aan hun therapiekeuze toevoegen. Zowel patiënten

**BESLUIT**

De auteurs van deze studie komen tot de vaststelling dat het zinvol is om bij ouderen met een majeure depressie een behandeling met paroxetine gedurende twee jaar voort te zetten om de kans op herval te reduceren. Er zijn echter fundamentele methodologische tekorten die deze resultaten in vraag stellen. Voor de aanpak bij ouderen met recidiverende majeure depressie bestaat dus onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing. De richtlijnen steunen daarom op consensus van experts. Over de optimale keuze van behandeling verschillen de richtlijnen onderling, maar men is het er wel over eens dat de behandeling gedurende één tot twee jaar dient te worden voortgezet.

**Literatuur**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE-guideline no 23, 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667)
2. Project Farmaka / Minerva. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de literatuur. Syntheserapport. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 2006 (op te vragen bij het RIZIV).
3. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:249-50.
4. CBO. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_depressie\\_2005.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf)
5. Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis. *Huisarts Wet* 2003;46:614-33. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M44/std.htm#tabel1>
6. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. ANAES, mai 2002. [www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_272149](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272149)
7. Prodigy Guidance: Depression, 2004. [www.prodigy.nhs.uk/patient\\_information/pils/depression.htm](http://www.prodigy.nhs.uk/patient_information/pils/depression.htm)

## Citalopramresistente majeure depressie: een antidepressivum toevoegen of overschakelen?

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243-52.

Duiding: M. De Meyere

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

1. Wat is bij citalopramresistente majeure depressie het effect van overschakeling ('switching') naar bupropion, sertraline of venlafaxine?
2. Wat is bij citalopramresistente majeure depressie het effect van toevoeging ('augmentation') van bupropion of buspiron aan de behandeling?

**Achtergrond**

Bij ongeveer de helft van de patiënten met majeure depressie is behandeling met één antidepressivum ontoereikend. Het effect van overschakeling naar of toevoeging van andere medicatie bij therapieresistente depressie is onvoldoende onderzocht.

**Bestudeerde populatie**

In 18 eerstelijnscentra en 23 psychiatrische poliklinieken rekruteerde men 4 177 patiënten met majeure depressie volgens de DSM IV-criteria. Men hanteerde ruime inclusiecriteria en minimale exclusiecriteria om de generaliseerbaarheid van de resultaten te vergroten.

De gemiddelde leeftijd was 41 tot 42 jaar (SD 13), ongeveer 59% van de deelnemers was vrouw en ruim 75% was blank. Driekwart van de patiënten had recidiverende majeure depressie en ruim 17% had reeds een suïcidepoging ondernomen.

**Onderzoekopzet**

Alle deelnemers kregen citalopram als startbehandeling. De 1 439 patiënten die na gemiddeld twaalf weken behandeling geen remissie bereikten of die intolerant bleken te zijn voor citalopram, werden in de studie van Rush et al. overgeschakeld op bupropion maximaal 400 mg/dag (n=239), sertraline maximaal 200 mg/dag (n=238) of venlafaxine maximaal 375 mg/dag (n=250). In de studie van Trivedi et al. kregen zij bijkomende medicatie: bupropion tot maximaal 400 mg/dag (n=279) of buspiron tot maximaal 60 mg/dag (n=286). Patiënten konden vóór randomisatie bepaalde therapeutische opties weigeren en cognitieve gedragstherapie aan hun therapiekeuze toevoegen. Zowel patiënten

als zorgverstrekkers waren op de hoogte van de behandeling. Na veertien weken werd de studie afgesloten met een telefonisch interview door medewerkers die niet op de hoogte waren van de genomen medicatie.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was symptoomremissie (score  $\leq 7$ ) op de 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD-17). Secundair eindpunt was remissie (score  $\leq 5$ ) op de QIDS-SR-16. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

### Resultaten

De gemiddelde studieduur was 8,3 (SD 5) tot 10,7 (SD 4,7) weken. Tussen de drie groepen die overschakelden naar één van de drie alternatieve middelen was er geen verschil voor de primaire uitkomstmaat: 21,3% remissie met bupropion, 17,6% met sertraline en 24,8% met venlafaxine. Er was op de QIDS-SR-16-schaal geen significant verschil in remissiepercentage en in tijd die nodig is om remissie te bekomen. Er waren evenmin significante verschillen in het totale aantal ongewenste effecten: 20% had 'geen' ongewenste effecten. In de bupropiongroep rapporteerde 13% een ernstig ongewenst effect vergeleken met 19% in zowel de sertraline- als de venlafaxinegroep. Zevenentwintig procent van de patiënten behandeld met bupropion staakte de studie wegens intolerantie, in de sertralinegroep was dit 21% en in de venlafaxinegroep 21,2%. In zowel de sertraline- als de venlafaxinegroep waren er twee suïcidepogingen.

De score op het primaire eindpunt verschilde niet significant tussen de twee groepen die één van de twee alternatieve middelen bijkregen: in de bupropiongroep bereikte 29,7% remissie versus 30,1% in de buspirongroep. Er was geen significant verschil in remissiepercentage en tijd nodig om remissie te bekomen op

## BESPREKING

### Methodologie

Over de opzet van deze studie kunnen we heel wat opmerkingen maken. De proefgroep bestaat uit gemiddeld 75% patiënten met recidiverende majeure depressie, 50% met een zwaar belast familiaal verleden en een suïcidepoging bij één op zes. Dat is niet representatief voor de eerste lijn waar slechts één op twee patiënten met majeure depressie ook een recidief doormaakt<sup>1</sup>. De studieduur is 10 tot 14 weken, maar in de tweede studie wordt tussen de 14 en 21% van de patiënten slechts vier weken behandeld. De huidige consensus is om minstens gedurende zes maanden te behandelen<sup>2-4</sup>. Daarnaast is de periode waarin ongewenste effecten gerapporteerd kunnen worden zeer kort. Clinici dienen de medicatie vaak tweemaal zolang toe. In de tweede studie stopte in deze korte periode reeds 12 tot 20% van de patiënten omwille van ongewenste effecten. Er werd geen placebogroep ingelast. Men zou kunnen stellen dat het ethisch onverantwoord is om geen antidepressiva te starten bij majeure depressie, maar er zijn argumenten

de QIDS-SR-16 schaal. Er waren geen significante verschillen in totaal aantal ongewenste effecten en 10% had ernstige ongewenste effecten. Enkel studieuitval door intolerantie verschilde significant tussen de twee groepen: 12,5% in de bupropion- versus 20,6% in de buspirongroep ( $p=0,001$ ). Er waren geen suïcides tijdens de studierperiode.

### Conclusie van de auteurs

Rush et al. besluiten dat een vierde van de patiënten met citalopramresistente majeure depressie symptoomremissie bereikt na overschakeling op een ander antidepressivum. Zowel bupropion, sertraline als venlafaxine vormen een redelijke keuze als tweede stap in de behandeling van majeure depressie.

Trivedi et al. besluiten dat het bij een citalopramresistente majeure depressie nuttig is om bupropion of buspiron toe te voegen aan de bestaande medicatie. Toevoegen van bupropion geeft een grotere reductie van het aantal en de ernst van symptomen en heeft minder ongewenste effecten.

### Financiering

De studies werden gesponsord door de National Institute of Mental Health en de National Institutes of Health (V.S.). De firma's Bristol-Myers Squibb, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, King Pharmaceuticals, Organon, Pfizer en Wyeth-Ayerst Laboratories leverden gratis de medicatie.

### Belangenvermenging

De meeste auteurs ontvingen honoraria als consulent of fondsen voor onderzoek van meerdere (soms meer dan tien) farmaceutische firma's. Het is niet duidelijk of ze in het kader van deze studie door de betrokken firma's vergoed werden.

hiertegen. Patiënten kregen reeds een antidepressivum, zonder resultaat. Slechts 30% ging in remissie bij het toedienen van citalopram en dan nog op voorwaarde dat er een vrij hoge dosis werd gegeven ( $>40$  mg) en vrij lang (minstens 7 weken)<sup>5</sup>. We weten ook niet of overschakelen dan wel toevoegen van andere antidepressiva iets zal opleveren. De patiënten konden ook kiezen om géén medicatie te nemen. De resultaten van deze kleine subgroepen zijn helaas niet gerapporteerd. Ten slotte betreuren de auteurs zelf de afwezigheid van een placebogroep "...dit gegeven laat niet toe om spontane remissie, ..., of het gebruik van citalopram alleen uit te sluiten als verklaring voor de resultaten". Hier is niet veel meer aan toe te voegen. In het bijbehorende editoriaal wordt dit ook betreurd als een gemiste kans<sup>6</sup>.

### Misleidend abstract

In het abstract stelt men dat een vierde in remissie gaat, maar in de tekst bedraagt dit gemiddeld maar 20% (één op vijf). Men neemt hier de cijfers over van het secundaire eindpunt, namelijk de respons, die inderdaad

ongeveer één vierde bedraagt. Een zoveelste voorbeeld van manipulatie van het abstract <sup>7</sup>. Hetzelfde gebeurt in de studie van Trivedi et al. Volgens het primaire eindpunt zijn er geen verschillen tussen de twee farmaca. Slechts één berekening volgens de secundaire eindpunten viel gunstiger uit voor bupropion. Dit wordt dan in het abstract vermeld, terwijl men zwijgt over het negatieve resultaat voor het primaire eindpunt.

#### Bronnen van vertekening

Doordat men de patiënten liet kiezen in welke studiegroep ze wilden stappen, is de studie niet dubbelblind. De behandelende artsen en de patiënten waren op de hoogte van de therapie. Dit betekent dat de aanpassing van de dosis en het registreren van ongewenste effecten beïnvloed kan zijn. Na veertien weken werd een globale score berekend op basis van een telefonisch interview door personen die niet op de hoogte waren van de toegewezen behandeling. In het protocol werden de meeste andere antidepressiva geweerd, maar trazodon was toegelaten tot een dosis van 200 mg 's avonds: dit is een gemiddelde dosis voor behandeling van een depressie <sup>8</sup>. In de studie van Rush nam 15,7% in de bupropion-, 19,3% in de sertraline- en 16,5% in de venlafaxinegroep trazodon. In de Trivedi-studie nam ook één vijfde van de patiënten trazodon: één op vijf tot zes patiënten nam dus een tweede antidepressivum, hetgeen de resultaten vertekent. Zowel in de groep die overschakelde op een ander antidepressivum als in de groep die een antidepressivum toegevoegd kreeg, reageerde niet één op vier tot vijf, maar slechts één op vijf tot zes.

Rush et al. besluiten dat de resultaten van overschakelen klinisch relevant zijn. Uit deze bespreking blijkt dat minder dan één op vijf reageert op een antidepressivum. Is dat klinisch nog relevant? Anderzijds geven de auteurs in de bespreking zelf toe dat het onmogelijk is om te besluiten of één van de drie farmaca wel effectief is bij therapieresistente majeure depressie, omdat er geen

controlegroep was. Er wordt warm en koud geblazen. Trivedi et al. stellen dat beide farmaca "appear to be useful in actual clinical settings". Maar slechts met één kans op vijf. Bupropion wordt in de V.S. nog veel gebruikt als antidepressivum, maar in België is het enkel geregistreerd ter ondersteuning van rookstop <sup>8</sup>. Uit recent epidemiologisch onderzoek blijkt dat er meer aangeboren hartafwijkingen worden gerapporteerd bij vrouwen die tijdens de zwangerschap bupropion namen <sup>9</sup>.

#### Andere studies van overschakelen?

Er is weinig onderzoek gebeurd naar de aanpak van therapieresistente majeure depressie <sup>10</sup>. Clinical Evidence verwijst naar een RCT met 168 patiënten in de ambulante praktijk die overschakeling van sertraline naar imipramine vergelijkt met overschakeling van imipramine naar sertraline <sup>11</sup>. Na twaalf weken was er geen verschil voor de eindpunten 'respons' en gemiddelde HRSD-17-score. De richtlijnen verschillen grondig, omdat ze op consensus zijn gebaseerd. Het CBO <sup>3</sup> pleit ervoor om te starten met een MAO-inhibitor, NICE <sup>2</sup> raadt een combinatie met cognitieve gedragstherapie aan en Prodigy <sup>4</sup> pleit voor doorverwijzing naar een specialist.

#### Andere studies van augmentatietherapie?

In het NICE-rapport <sup>2</sup> worden enkele vrij korte studies vermeld met doorgaans een klein aantal patiënten. Augmentatie met lithium (35 patiënten) en cognitieve gedragstherapie (44 patiënten) zouden effectiever zijn dan een antidepressivum alleen. In een standaarddosis is combinatie van twee antidepressiva werkzamer gebleken dan één (300 patiënten), maar dit gaat niet op voor hoge dosissen. Er werd geen beter effect gevonden van augmentatie met anti-epileptica, pindolol, trijodothyronine, benzodiazepines, neuroleptica en ook buspiron (108 patiënten).

## BESLUIT



De auteurs van beide studies besluiten dat bij citalopramresistente majeure depressie overschakelen naar bupropion, sertraline of venlafaxine effectief is bij één op vier patiënten en dat toevoegen van bupropion of buspiron ook effect heeft bij één op vier patiënten. Voor de praktijk kunnen we echter geen enkel besluit trekken, onder andere omdat een controlegroep ontbreekt. Voor de aanpak van therapieresistente majeure depressie bestaan er dus alleen aanbevelingen die op consensus berusten: het inschakelen van cognitieve gedragstherapie of het doorverwijzen naar de tweedelijns hulp lijken op dit ogenblik verantwoorde alternatieven.

## Literatuur

1. van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, et al. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *J Fam Pract* 2000;49:1113-20.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. NICE-guideline no 23, 2004. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=236667)
3. CBO. Multidisciplinaire Richtlijn Depressie, 2005. [www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl\\_depressie\\_2005.pdf](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_depressie_2005.pdf)
4. Prodigy Guidance: Depression, 2004. [www.prodigy.nhs.uk/patient\\_information/pils/depression.htm](http://www.prodigy.nhs.uk/patient_information/pils/depression.htm)
5. Trivedi MH, Rush AS, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR'D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
6. Rubinow DR. Treatment strategies after SSRI failure. Good news and bad news. *N Engl J Med* 2006;354:1305-7.
7. van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes:

- Abstract was misleading [Letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
8. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2006. www.bcfi.be
  9. Bupropion, pas pendant la grossesse non plus. *Rev Prescr* 2005;25:590.
  10. Project Farmaka / Minerva. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de literatuur. Syntheserapport. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 2006 (op te vragen bij het RIZIV).
  11. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depression in adults. *Clin Evid* 2006;15:1366-406.

### Productnamen

**Bupropion:** Zyban® (niet als antidepressivum geregistreerd in België)

**Buspiron:** Buspar®

**Citalopram:** Cipramil®, Citalopram EG®, Citalopram Sandoz®, Citalopram Teva®, Citalopram-Ratiopharm®, Merck-Citalopram®

**Imipramine:** Anafranil®, Tofranil®

**Sertraline:** Doc Sertraline®, Merck-Sertraline®, Serlain®, Sertraline EG®, Sertraline Sandoz®, Sertraline-Ratiopharm®

**Trazodon:** Doc Trazodone®, Nestrolan®, Trazolan®

**Venlafaxine:** Efexor®

## Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico?

Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.

Duiding: P. Chevalier

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is de cardiovasculaire toxiciteit van etoricoxib (een cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID) in vergelijking met diclofenac ('klassiek NSAID')?

#### Achtergrond

Verskillende RCT's en een meta-analyse van RCT's stelden vast dat cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (COXIB's) versus placebo een verhoogde cardiovasculaire toxiciteit vertonen<sup>1</sup>. Bij niet-selectieve NSAID's is het cardiovasculaire risico nog niet in RCT's onderzocht. Observatoire studies suggereren wel een stijging voor een aantal van deze 'klassieke' NSAID's.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 34 701 patiënten van 50 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 63,2 jaar en 74% vrouw): 24 913 patiënten (72%) hadden artrose (knie, heup, handen of wervelkolom) en 9 787 reumatoïde artritis (28%). Allen hadden nood aan een langetermijnbehandeling met anti-inflammatoire middelen, omdat paracetamol wegens de ernst van de symptomen in eerste instantie niet geïndiceerd was. Patiënten die langer dan zes maanden geleden een myocardinfarct doormaakten, een coronaire bypass of PTCA ondergingen, werden toegelaten. Velen hadden comorbiditeit: 11% diabetes, 29% dyslipidemie, 47% arteriële hypertensie en 38% cardiovasculaire trombose of minstens twee cardiovasculaire risicofactoren.

#### Onderzoeksopzet

Drie multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde **non-inferioriteitsstudies** met dezelfde inclusiecriteria (MEDAL-studie, EDGE-I- en EDGE-II-studies) werden samengenomen. In totaal kregen 17 412 patiënten etoricoxib 90 mg éénmaal

per dag (eigenlijk 60 mg voor de 6 769 patiënten van de MEDAL-studie) en kregen 17 289 patiënten diclofenac tweemaal 75 mg per dag. Het gelijktijdig gebruik van aspirine (dosis ≤100 mg; ongeveer 35% van de geïncludeerde personen) en het preventief gebruik van een protonpompinhibitor was toegelaten. De therapietrouw werd gecontroleerd door de medicatie te tellen. De gemiddelde follow-up was achttien maanden (SD 11,8). De grens van non-inferioriteit werd vastgelegd op 1,30 als ondergrens voor het 95% betrouwbaarheidsinterval van de **hazard ratio**.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire trombotische incidenten (myocardinfarct (inclusief stil infarct), instabiele angor, intracardiale trombus, hartstilstand met reanimatie, trombotisch CVA, cerebrovasculaire trombose, TIA, perifere veneuze trombose, longembolie, perifere arteriële trombose, plotse of onverklaarbare dood). De secundaire criteria waren enkel arteriële trombotische incidenten (samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA en dood door vasculaire oorzaak) en veiligheid op andere domeinen. Een **per-protocolanalyse** (exclusie van patiënten die <75% van de geëvalueerde medicatie innamen) en volgens **intention-to-treat** zijn gerapporteerd.

#### Resultaten

Voor het primaire eindpunt werd geen enkel significant verschil vastgesteld (zie tabel). De subgroepanalyses (naargelang de studie, in functie van het initiële cardiovasculaire risico en van de dosis etoricoxib) toonden evenmin verschillen. Het risico van een cardiovasculair accident stond in verhouding tot het initiële risico.



- Abstract was misleading [Letter]. *BMJ* 2006;332:1272.
8. Bogaert M, Maloteaux JM. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, 2006. www.bcfi.be
  9. Bupropion, pas pendant la grossesse non plus. *Rev Prescr* 2005;25:590.
  10. Project Farmaka / Minerva. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de literatuur. Syntheserapport. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 2006 (op te vragen bij het RIZIV).
  11. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depression in adults. *Clin Evid* 2006;15:1366-406.

### Productnamen

**Bupropion:** Zyban® (niet als antidepressivum geregistreerd in België)

**Buspiron:** Buspar®

**Citalopram:** Cipramil®, Citalopram EG®, Citalopram Sandoz®, Citalopram Teva®, Citalopram-Ratiopharm®, Merck-Citalopram®

**Imipramine:** Anafranil®, Tofranil®

**Sertraline:** Doc Sertraline®, Merck-Sertraline®, Serlain®, Sertraline EG®, Sertraline Sandoz®, Sertraline-Ratiopharm®

**Trazodon:** Doc Trazodone®, Nestrolan®, Trazolan®

**Venlafaxine:** Efexor®

## Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico?

Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.

Duiding: P. Chevalier

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is de cardiovasculaire toxiciteit van etoricoxib (een cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID) in vergelijking met diclofenac ('klassiek NSAID')?

#### Achtergrond

Verschillende RCT's en een meta-analyse van RCT's stelden vast dat cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (COXIB's) versus placebo een verhoogde cardiovasculaire toxiciteit vertonen<sup>1</sup>. Bij niet-selectieve NSAID's is het cardiovasculaire risico nog niet in RCT's onderzocht. Observatoire studies suggereren wel een stijging voor een aantal van deze 'klassieke' NSAID's.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 34 701 patiënten van 50 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 63,2 jaar en 74% vrouw): 24 913 patiënten (72%) hadden artrose (knie, heup, handen of wervelkolom) en 9 787 reumatoïde artritis (28%). Allen hadden nood aan een langetermijnbehandeling met anti-inflammatoire middelen, omdat paracetamol wegens de ernst van de symptomen in eerste instantie niet geïndiceerd was. Patiënten die langer dan zes maanden geleden een myocardinfarct doormaakten, een coronaire bypass of PTCA ondergingen, werden toegelaten. Velen hadden comorbiditeit: 11% diabetes, 29% dyslipidemie, 47% arteriële hypertensie en 38% cardiovasculaire trombose of minstens twee cardiovasculaire risicofactoren.

#### Onderzoekopzet

Drie multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde **non-inferioriteitsstudies** met dezelfde inclusiecriteria (MEDAL-studie, EDGE-I- en EDGE-II-studies) werden samengenomen. In totaal kregen 17 412 patiënten etoricoxib 90 mg éénmaal

per dag (eigenlijk 60 mg voor de 6 769 patiënten van de MEDAL-studie) en kregen 17 289 patiënten diclofenac tweemaal 75 mg per dag. Het gelijktijdig gebruik van aspirine (dosis ≤100 mg; ongeveer 35% van de geïncludeerde personen) en het preventief gebruik van een protonpompinhibitor was toegelaten. De therapietrouw werd gecontroleerd door de medicatie te tellen. De gemiddelde follow-up was achttien maanden (SD 11,8). De grens van non-inferioriteit werd vastgelegd op 1,30 als ondergrens voor het 95% betrouwbaarheidsinterval van de **hazard ratio**.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire trombotische incidenten (myocardinfarct (inclusief stil infarct), instabiele angor, intracardiale trombus, hartstilstand met reanimatie, trombotisch CVA, cerebrovasculaire trombose, TIA, perifere veneuze trombose, longembolie, perifere arteriële trombose, plotse of onverklaarbare dood). De secundaire criteria waren enkel arteriële trombotische accidenten (samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA en dood door vasculaire oorzaak) en veiligheid op andere domeinen. Een **per-protocolanalyse** (exclusie van patiënten die <75% van de geëvalueerde medicatie innamen) en volgens **intention-to-treat** zijn gerapporteerd.

#### Resultaten

Voor het primaire eindpunt werd geen enkel significant verschil vastgesteld (zie tabel). De subgroepanalyses (naargelang de studie, in functie van het initiële cardiovasculaire risico en van de dosis etoricoxib) toonden evenmin verschillen. Het risico van een cardiovasculair accident stond in verhouding tot het initiële risico.





Tabel: Resultaten voor de verschillende eindpunten (incidentie, hazard ratio's voor het verschil met 95% betrouwbaarheids-interval).

Uitkomstmaat	Studiegroep	Incidentie per 100 patiëntjaren (95% BI)	HR (95% BI)
Cardiovasculaire incidenten	etoricoxib	1,24 (1,11 tot 1,38)	0,95 (0,81 tot 1,11)
	diclofenac	1,30 (1,17 tot 1,45)	
Gastro-intestinale incidenten	etoricoxib	0,67 (0,57 tot 0,77)	0,69 (0,57 tot 0,83)
	diclofenac	0,97 (0,85 tot 1,10)	
Gecompliceerde gastro-intestinale incidenten	etoricoxib	0,30 (niet vermeld)	geen verschil (niet vermeld)
	diclofenac	0,32 (niet vermeld)	geen verschil (niet vermeld)

Cardiovasculaire incidenten: cardiovasculaire trombotische incidenten

Gastro-intestinale incidenten: bovenste gastro-intestinale incidenten: perforatie, bloeding, obstructie, ulcus

Gecompliceerde gastro-intestinale gebeurtenissen: perforatie, obstructie, symptomatisch ulcus, significante bloeding

In de MEDAL-studie was er met etoricoxib 90 mg een tendens tot toename van de incidentie van hartfalen (0,7% versus 0,3%) en een significante toename van de incidentie van oedeem (1,9% versus 0,8%). Studieuitval omwille van arteriële hypertensie was in alle studies frequenter met elke dosis etoricoxib.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij langdurige behandeling van patiënten met artrose of reumatoïde artritis, trombotische cardiovasculaire gebeurtenissen even vaak optreden met etoricoxib als met diclofenac.

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Deze publicatie groepeerde de resultaten van drie studies met een gelijkaardig protocol, maar in één van de drie studies werd de dosis etoricoxib gewijzigd tijdens de studie. De geïncludeerde patiënten kregen niet eerst paracetamol vanwege de ernst van hun symptomen. Dit is een beleids optie van enkele Amerikaanse en Europese praktijkrichtlijnen, die echter niet is gebaseerd op solide evidentie. Het non-inferioriteitsprotocol van deze studie is correct en het benoemen van de uitkomsten gebeurde door een onafhankelijk comité. Men heeft gekozen voor een per-protocolanalyse, wat onontbeerlijk is voor een non-inferioriteitsstudie. De gerapporteerde ulcera zijn klinisch vastgesteld en bevestigd door endoscopie of ander onderzoek. Ongewoon is het feit dat het primaire samengestelde eindpunt van trombotische incidenten zowel veneuze als arteriële gebeurtenissen groepeerde. Een belangrijke beperking is de afwezigheid van een placebogroep (te rechtvaardigen om ethische redenen), zodat we de absolute risico's van de onderzochte geneesmiddelen niet kennen.

### Cardiovasculair risico en COX-2-selectiviteit

Etoricoxib is zeer selectief voor COX-2 en in een klinische dosis inhibeert het COX-1 niet. De auteurs van deze studie benadrukken dat diclofenac een inhibitor is van COX-1, maar ze vergeten te vermelden dat het ook COX-2 inhibeert (evenveel als celecoxib). De inhibitie van COX-2 (zowel door selectieve als door sommige niet-selectieve NSAID's) beïnvloedt de synthese van prostacycline. Dit werkt in op endogene mediators van plaatjesactivatie, van hypertensie, van atherogenese en

### Financiering

Merck en Co, die samen met de stuurgroep het protocol heeft opgezet, controleerde de studie, verzamelde en analyseerde de resultaten.

### Belangenvermening

De meeste auteurs kregen vergoedingen van firma's voor het bijwonen van conferenties, voor advies of onderzoek.

van de cardiale functie. Op deze wijze zou het toegenomen cardiovasculaire risico van NSAID's ontstaan. De inhibitie van COX-1 moet quasi volledig zijn (>95%) om via thromboxane de plaatjesaggregatie te verhogen. Geen enkel NSAID dat niet-COX-2-selectief is, slaagt hierin, behalve aspirine en waarschijnlijk bij sommige personen ook naproxen. Het ontbreken van een verschil in impact op het cardiovasculaire risico tussen etoricoxib en diclofenac zou dus berusten op eenzelfde selectiviteit voor COX-2. Het zou nuttiger geweest zijn indien men had vergeleken met een product dat minder COX-2-inhiberende activiteit heeft (naproxen, ibuprofen)<sup>2</sup>. De resultaten van deze studie zijn dus niet volledig extrapolabel naar andere NSAID's, onafhankelijk van het feit of deze selectief zijn of niet.

### Is een keuze mogelijk?

Enkele studies vergeleken etoricoxib met een niet-selectief NSAID<sup>3-7</sup>. Geen enkele van deze kortlopende studies met kleine populaties leverde voldoende argumenten om conclusies te kunnen trekken over de eventuele cardiovasculaire toxiciteit van de onderzochte NSAID's. In de MEDAL-studie zag men tijdens het endoscopisch onderzoek na twaalf maanden significant minder ulcera >3 mm in de etoricoxibgroep dan in de groep met niet-selectieve NSAID's. Er zijn echter geen gegevens over het enige betrouwbare criterium, nl. symptomatische ulcera bevestigd door endoscopie. Deze studie moedigt de keuze voor etoricoxib niet aan: meer risico van oedeem met een dosis van 90 mg/dag en meer risico van arteriële hypertensie. Maar er zijn evenmin argumenten om te kiezen voor diclofenac:

hetzelfde cardiovasculaire risico als etoricoxib. EMEA roept daarom op tot meer voorzichtigheid in het voorschrijven van diclofenac, vergeleken met andere niet-selectieve NSAID's.

Etoricoxib zou meer huid- en onderhuidse klachten (8 gevallen, 3,1%) uitlokken dan diclofenac (4 gevallen, 1,5%), maar dit is niet statistisch getoetst <sup>4</sup>. EMEA

signaleert voor vele COXIB's dezelfde ongewenste effecten en vraagt om de bijsluiter aan te passen: in zeer zeldzame gevallen (<1 op 10 000) huidklachten en klachten van de onderhuidse weefsels, Quincke-oedeem en geïsoleerde gevallen van exfoliatie van de huid met syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), polymorf eryteem <sup>8</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat etoricoxib en diclofenac bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis eenzelfde risico hebben van trombotische cardiovasculaire incidenten. De vergelijking met diclofenac in deze studie is niet ideaal, omdat mogelijk het risico van andere niet-selectieve NSAID's kleiner is. Extrapolatie van de resultaten naar andere niet-selectieve NSAID's is daarom op basis van deze studie niet gerechtvaardigd.

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
2. Garcia Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclo-oxygenase inhibition. *Lancet* 2006;368:1745-7.
3. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18:49-58.
4. Zacher J, Feldman D, Gerli R, et al; etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:725-36.
5. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al; Etoricoxib rheumatoid arthritis study. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1623-30.
6. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002;3:1-10.
7. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-33.
8. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5 (3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's). [www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf)

## Rosiglitazon toevoegen of de dosis glipizide verhogen bij oudere slecht geregelde diabetici?

Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, et al; and the RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:49-57.

Duiding: E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn het effect, de veiligheid en de tolerantie van toevoeging van rosiglitazon versus progressieve verhoging van de dosis glipizide bij oudere type 2-diabetespatiënten bij wie de glykemie onvoldoende geregeld is met sulfonylurea in monotherapie?

### Achtergrond

Vaak wordt de dosis sulfonylurea of metformine progressief opgedreven om een glykemische controle te behouden. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de dosisantwoordcurve van sulfonylurea op termijn afvlakt en uit de UKPDS is gebleken dat 50% van de diabetici na drie jaar behandeling meerdere klassen van

geneesmiddelen nodig heeft om een goede metabole controle te behouden <sup>1</sup>.

### Bestudeerde populatie

In 48 Noord-Amerikaanse centra rekruteerde men 357 mannen en vrouwen ouder dan 60 jaar met type 2-diabetes, die langer dan drie maanden werden behandeld met een submaximale dosis sulfonylurea en een nuchtere glykemie hadden tussen 126 en 250 mg/dl. Personen met ernstige of instabiele angor, coronaire insufficiëntie of hartfalen (NYHA klasse III/IV) werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 227 diabetici met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 68 (SD 6) jaar (70% man) in de studie opgenomen. Ze hadden gemiddeld 6,8 (SD 6)



hetzelfde cardiovasculaire risico als etoricoxib. EMEA roept daarom op tot meer voorzichtigheid in het voorschrijven van diclofenac, vergeleken met andere niet-selectieve NSAID's.

Etoricoxib zou meer huid- en onderhuidse klachten (8 gevallen, 3,1%) uitlokken dan diclofenac (4 gevallen, 1,5%), maar dit is niet statistisch getoetst<sup>4</sup>. EMEA

signaleert voor vele COXIB's dezelfde ongewenste effecten en vraagt om de bijsluiter aan te passen: in zeer zeldzame gevallen (<1 op 10 000) huidklachten en klachten van de onderhuidse weefsels, Quincke-oedeem en geïsoleerde gevallen van exfoliatie van de huid met syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), polymorf eryteem<sup>8</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat etoricoxib en diclofenac bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis eenzelfde risico hebben van trombotische cardiovasculaire incidenten. De vergelijking met diclofenac in deze studie is niet ideaal, omdat mogelijk het risico van andere niet-selectieve NSAID's kleiner is. Extrapolatie van de resultaten naar andere niet-selectieve NSAID's is daarom op basis van deze studie niet gerechtvaardigd.

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
2. Garcia Rodriguez LA, Patrignani P. The ever growing story of cyclo-oxygenase inhibition. *Lancet* 2006;368:1745-7.
3. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin* 2002;18:49-58.
4. Zacher J, Feldman D, Gerli R, et al; etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19:725-36.
5. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, et al; Etoricoxib rheumatoid arthritis study. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1623-30.
6. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002;3:1-10.
7. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1725-33.
8. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5 (3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's). [www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf)

## Rosiglitazon toevoegen of de dosis glipizide verhogen bij oudere slecht geregelde diabetici?

Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, et al; and the RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:49-57.

Duiding: E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat zijn het effect, de veiligheid en de tolerantie van toevoeging van rosiglitazon versus progressieve verhoging van de dosis glipizide bij oudere type 2-diabetespatiënten bij wie de glykemie onvoldoende geregeld is met sulfonylurea in monotherapie?

### Achtergrond

Vaak wordt de dosis sulfonylurea of metformine progressief opgedreven om een glykemische controle te behouden. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de dosisantwoordcurve van sulfonylurea op termijn afvlakt en uit de UKPDS is gebleken dat 50% van de diabetici na drie jaar behandeling meerdere klassen van

geneesmiddelen nodig heeft om een goede metabole controle te behouden<sup>1</sup>.

### Bestudeerde populatie

In 48 Noord-Amerikaanse centra rekruteerde men 357 mannen en vrouwen ouder dan 60 jaar met type 2-diabetes, die langer dan drie maanden werden behandeld met een submaximale dosis sulfonylurea en een nuchtere glykemie hadden tussen 126 en 250 mg/dl. Personen met ernstige of instabiele angor, coronaire insufficiëntie of hartfalen (NYHA klasse III/IV) werden uitgesloten. Uiteindelijk werden 227 diabetici met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 68 (SD 6) jaar (70% man) in de studie opgenomen. Ze hadden gemiddeld 6,8 (SD 6)



jaar diabetes en de gemiddelde waarden waren voor de BMI ongeveer 30 (SD 5), voor de nuchtere glykemie 168 mg/dl en voor het HbA<sub>1c</sub> 7,7% (SD 1). Van de deelnemers nam 99% minstens één bijkomend geneesmiddel, 57% had hypertensie en 47% dyslipidemie.

### Onderzoeksoepzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie. Na een inlooffase van vier weken, waarin de behandeling werd overgeschakeld op tweemaal daags 10 mg glipizide + éénmaal daags placebo, werden de deelnemers verdeeld in een groep die verder glipizide en placebo kreeg (n=111) en een groep die éénmaal daags 4 mg rosiglitazon en tweemaal daags 10 mg glipizide kreeg (n=116). De dosissen rosiglitazon (en placebo) en glipizide werden opgetitreerd tot respectievelijk maximaal 8 mg/dag en 30 tot 40 mg/dag om de doelstellingen van de American Diabetes Association te bereiken. Bij onvoldoende controle kon men glipizide stopzetten en overschakelen op insuliner therapie. De studie liep over een periode van 24 maanden.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was ziekteprogressie, gedefinieerd als een nuchtere glykemie >180 mg/dl ondanks maximaal opgetitreerde studiemedicatie. Secundaire eindpunten waren: noodzaak van titratie tot maximale dosis glipizide, wijziging van nuchtere glykemie, HbA<sub>1c</sub>, serumlipiden en insulineresistentie en veranderingen op een reeks vragenlijsten (o.a. de SF-36) na 24 maanden behandeling. Ook bezoeken aan een spoedgevallendienst, hospitalisaties en symptomen van hypoglykemie werden geregistreerd. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat**.

### Resultaten

Van de deelnemers bereikten 147 personen (90 in de rosiglitazon- en 57 in de glipizidegroep) het einde van de studie. De ziekteprogressie trad op bij 28,7% van de personen in de glipizidegroep versus 2% in de

rosiglitazon + glipizidegroep (HR 0,048; p<0,0001). In de rosiglitazon + glipizidegroep bleef 51,3% van de patiënten gecontroleerd met een dosis van 4 mg rosiglitazon en 2 x 10 mg glipizide en moest slechts 11,3% een maximale dosis glipizide krijgen versus 48,1% in de glipizidegroep. Op het einde van de studie waren in de rosiglitazon + glipizidegroep nuchtere glykemie, HbA<sub>1c</sub> en insulineresistentie significant gedaald ten opzichte van de glipizidegroep. Meer personen in de glipizidegroep vielen uit de studie wegens dalende glykemische controle. Studieuitval wegens ongewenste effecten en incidentie van symptomatische hypoglykemie waren niet verschillend tussen beide studiegroepen. In de rosiglitazon + glipizidegroep waren er significant minder hospitalisaties en bezoeken aan een spoedgevallendienst en was de hospitalisatieduur significant korter dan in de glipizidegroep. De tevredenheid met de behandeling was groter in de rosiglitazon + glipizidegroep, maar er was geen significant verschil in SF-36-score.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij type 2-diabetespatiënten ouder dan 60 jaar, toevoeging van rosiglitazon aan glipizide de glykemische controle verbetert en de ziekteprogressie vertraagt in vergelijking met een dosisverhoging van glipizide. De combinatietherapie verbeterde bovendien de tevredenheid met de behandeling en verminderde het aantal hospitalisaties en de hospitalisatieduur. Vroege toevoeging van rosiglitazon is een effectieve behandelingsoptie bij oudere diabetici die onvoldoende gecontroleerd zijn met enkel glipizide.

### Financiering

Niet vermeld

### Belangenvermenging

Werknemers van GlaxoSmithKline waren betrokken bij de data-analyse. Eén van de auteurs is werknemer bij GlaxoSmithKline.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

De RESULT-studie is de eerste prospectieve studie die het effect van de combinatie van rosiglitazon met glipizide vergelijkt met glipizide alleen. Opvallend is de hoge totale studieuitval van 35%. In de glipizidegroep was de uitval zelfs bijna 50%, vooral omwille van gebrek aan effect van de behandeling. Er zijn weinig gegevens over de personen in de glipizidegroep die op het einde van het optitreren zijn overgeschakeld op insuline. We weten alleen dat het er elf waren. Een vergelijking tussen de rosiglitazongroep en de 'insulinegroep' is dus onmogelijk. De geïncludeerde populatie is niet representatief voor de dagelijkse huisartspraktijk. Personen met ernstige of instabiele angor, coronaire insufficiëntie en ernstig hartfalen waren uitgesloten. De resultaten van deze studie zijn daarom niet veralgemeenbaar. Daarnaast zijn de primaire en zeker de secundaire

eindpunten intermediair. De primaire eindpunten laten vermoeden dat er een kans bestaat op minder complicaties, maar daar zijn geen argumenten voor. Enerzijds is de tijd tot falen van monotherapie een interessant gegeven vanuit fysiopathologisch standpunt en kunnen de resultaten een brug slaan tussen onderzoek en klinische praktijk. Anderzijds zijn er geen argumenten om op basis van intermediaire eindpunten rosiglitazon een nieuwe plaats te geven in het medicamenteuze beleid van type 2-diabetes.

### Eerder onderzoek

Het effect van de associatie van metformine en rosiglitazon werd eerder aangetoond in een RCT, waarin de deelnemers rosiglitazon kregen toegevoegd aan 2,5 g metformine per dag in vergelijking met metformine alleen. De NNT om een HbA<sub>1c</sub> <7% te bereiken bedroeg slechts zeven<sup>2</sup>. De effectiviteit van de associa-

tie met metformine en sulfonyleurea werd ook gesuggereerd in een recent gepubliceerde Duitse observationele studie met 19 962 personen met slecht gecontroleerde type 2-diabetes<sup>3</sup>. Globaal genomen reduceerde rosiglitazon op significante wijze het HbA<sub>1c</sub>. De proportie van personen die een HbA<sub>1c</sub> ≤7% bereikte, nam toe van 13,9% tot 55,5%. Deze resultaten zijn consistent met resultaten van klinische trials. De toevoeging van rosiglitazon aan de bestaande medicamenteuze behandeling werd echter nooit vergeleken met de toevoeging van insuline aan de basistherapie.

Een aandachtspunt bij de talrijke onderzoeken over thiazolidinediones (glitazonen) is hun impact op de β-celfunctie en de ziekteprogressie bij type 2-diabetes en bij gestoorde glucosetolerantie<sup>4</sup>. Op dit ogenblik is er onvoldoende evidentie dat daling van de insulineresistentie ook de kans op cardiovasculaire complicaties verkleint.

#### Ongewenste effecten

Van rosiglitazon zijn de volgende ongewenste effecten bekend: perifeer oedeem, vochtretentie, bij risicoper-

sonen ontstaan of toename van bestaand hartfalen en verstoring van de levertesten<sup>5</sup>. Cardiovasculaire problemen, nl. een toegenomen risico van hartfalen, werden ook bij andere glitazonen beschreven<sup>6,7</sup>, evenals maculair oedeem<sup>8</sup>.

#### Aanbevelingen

NICE adviseert om een glitazon toe te voegen alleen bij patiënten die met monotherapie geen goede metabole controle hebben en die de combinatie van metformine met sulfonyleurea niet verdragen (vanwege een specifieke contra-indicatie of ongewenste effecten). Glitazon mag metformine of sulfonyleurea niet vervangen als de patiënt deze combinatie verdraagt, maar wel wanneer goede metabole controle uitblijft<sup>9</sup>.

Tot dezelfde conclusie kwamen eerdere duidingen in Minerva<sup>6,10</sup>. Ook de WVVH-Aanbeveling Diabetes Mellitus stelt: "Om de plaats van de glitazonen te kunnen bepalen is het noodzakelijk de associatie glitazonen + metformine of glitazonen + sulfonyleurea te vergelijken met een andere associatie of met insuline, hetgeen nog niet is gebeurd"<sup>11</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont dat toevoeging van rosiglitazon aan glipizide bij type 2-diabetici ouder dan 60 jaar de metabole controle significant verbetert en de ziekteprogressie vertraagt. Er zijn echter belangrijke methodologische beperkingen en de resultaten kunnen niet veralgemeend worden naar patiënten in de huisartspraktijk. De positie van rosiglitazon in het therapeutische beleid van de huisarts blijft daarom onvoldoende onderbouwd. Er is nog niet onderzocht of er een verschil is in optreden van complicaties en in kosteneffectiviteit tussen rosiglitazon en overschakelen. Alleen bij personen die metformine en sulfonyleurea niet verdragen, kan overschakelen op rosiglitazon overwogen worden.

## Literatuur

- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonyleurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- Fonseca V, Rosenstock J, Parwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomised controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
- Rosak C, Standl E, Reblin T, et al. Rosiglitazone is effective and well-tolerated in a range of therapeutic regimens during daily practice in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006;60:1040-7.
- Goldstein BJ. Closing the gap between clinical research and clinical practice: can outcome studies with thiazolidinediones improve our understanding of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract* 2006;60:873-83.
- Glitazones and hepatic and cardiac risks. *Prescrire Int* 2003;12:225.
- van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
- Mudaliar S, Henry RR. New oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;21:518-24.
- Kendall C, Wooltorton E. Rosiglitazone (Avandia) and macular edema. *CMAJ* 2006;174:623.
- National Institute of Health and Clinical Excellence. Glitazones in the treatment of type 2 diabetes. NICE 2003. Technology Appraisal Guidance, no 63. (Review of current guidance no 9 and no 21). [www.nice.org.uk/guidance/TA63](http://www.nice.org.uk/guidance/TA63)
- Wens J. Glitazones: een nieuwe behandeling voor diabetes type 2? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(10):462-4.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes type 2. WVVH, oktober/november 2005. [www.wvvh.be/Page.aspx?id=979](http://www.wvvh.be/Page.aspx?id=979)

## Productnamen

Glipizide: Glibenese®, Minidiab®

Rosiglitazon: Avandia®



## **Doeltreffendheid**

De doeltreffendheid (Engels: 'effectiveness') van een geneesmiddel of interventie verwijst naar de mate waarin het doel van de behandeling wordt bereikt in de alledaagse praktijk (effect). Zie ook "Werkzaamheid".

## **Hamilton Rating Scale for Depression - 17 item (HRSD-17)**

Deze schaal meet de ernst van een op andere wijze gediagnosticeerde depressie. De vragenlijst (Hamilton 1960) wordt gescoord aan de hand van een semi-gestructureerd interview en bevat 17 items met een totaalscore van 0 tot 52.

## **Hazard ratio (HR)**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

## **Intention-to-treat**

Volgens het intention-to-treat-principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

## **Mini Mental State Examination (MMSE)**

De MMSE is een screeninginstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen of vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

## **Non-inferioriteitsstudie**

In een dergelijke studie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlebehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

## **Per protocolanalyse**

Bij een per-protocolanalyse sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

## **Post hocanalyse**

Dit is een analyse die achteraf gebeurt, zonder dat deze in het protocol was vastgelegd.

## **QIDS-SR-16: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report**

Een verkorte versie van de Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) die moet toelaten snel en eenvoudig verandering in de depressieve symptomen vast te stellen. De SR-versie ('self-report') is gebaseerd op beoordeling door de patiënt zelf. De schaal bevat 16 items en de totaalscore kan variëren van 0 tot 27.

## **Standaarddeviatie (SD)**

De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde.

## **Viral shedding**

Aanwezigheid van het virus in de slijmafscheiding van de luchtwegen.

## **Werkzaamheid**

De werkzaamheid (Engels: 'efficacy') van een geneesmiddel of interventie verwijst naar het gunstige effect ervan in optimale omstandigheden. De werkzaamheid wordt idealiter vastgesteld in een RCT. Zie ook "Doeltreffendheid".