



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud oktober 2020 volume 19 nummer 8

Duiding

- Fysiek afstand houden, dragen van mondneusmaskers en oogbescherming ter preventie van transmissie van SARS-CoV-2
Barbara Michiels 89
- Minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan innemen?
Lorenz Van der Linden 94

Bondig

- Is er een verband tussen het gebruik van benzodiazepines of Z-geneesmiddelen en het ontstaan van dementie?
Mirko Petrovic 98

Fysiek afstand houden, dragen van mondneusmaskers en oogbescherming ter preventie van transmissie van SARS-CoV-2

Referentie

Chu DK, Akl EA, Duda S; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is het effect van fysiek afstand bewaren, het dragen van een mondneusmasker en oogbescherming om overdracht van het SARS-CoV-2-virus te voorkomen in en buiten de gezondheidszorginstellingen?

Achtergrond

De covid-19-pandemie heeft het toepassen van niet-farmacologische interventies noodzakelijk gemaakt wegens de potentiële ernst van het ziekteverloop en ook omdat er geen vaccin en geen effectieve therapeutische middelen bestaan. Het SARS-CoV-2-virus is een respiratoir virus dat in de eerste plaats op korte afstand wordt overgedragen via druppels. Aërosoltransmissie van druppeltjes over langere afstand of transmissie via het aanraken van besmette oppervlakten is niet uitgesloten (1,2). Andere respiratoire virussen zoals influenza, parainfluenza en rhinovirussen verspreiden zich op een gelijkaardige manier, alhoewel aërosoltransmissie bij deze groep virussen beter bekend is (3,4). Evidence-based studies van de belangrijkste niet-farmacologische interventies, zoals het fysiek afstand bewaren, dragen van mondneusmaskers, handhygiëne, dragen van handschoenen, ontsmetten van oppervlakten, oogbescherming, goede ventilatie van gesloten ruimten zouden moeten toelaten het advies van experts te overstijgen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PubMed, Embase, CINAHL, Cochrane Library, COVID-19 Open Research Dataset Challenge, COVID-19 Research Database (WHO), Epistemonikos (voor relevante systematische reviews over MERS en SARS en voor het COVID-19 Living Overview of the Evidence platform), EPPI Centre living systematic map of the evidence, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform, relevante documenten op de websites van de overheid en ander organisaties, referentielijsten en relevante systematische reviews; tot 26 maart 2020
- preprint servers (bioRxiv, medRxiv, en Social Science Research Network First Look) en coronavirus resource centra van The Lancet, JAMA, en N Engl J Med; tot 3 mei 2020
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies met gelijk welke studieopzet en uitgevoerd in gelijk welke setting; die een fysieke afstand tussen een geïnfecteerde en een blootgestelde persoon van ≥ 1 meter

vergeleken met kortere afstanden; die het effect vergeleken van het al of niet dragen van een mondneusmasker door de patiënt; die het effect vergeleken van het al of niet dragen van een mondneusmasker en/of oogbescherming (brillen, gezichtsschermen) door de blootgestelde personen

- uiteindelijk includeerde men in 16 landen en op 6 continenten 172 observationele studies (geen enkele RCT) in de systematische review; hiervan werden 44 vergelijkende studies (n=25 697) opgenomen in een meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- patiënten met een door een laboratoriumtest bevestigde of een klinisch waarschijnlijke covid-19, SARS- of MERS-infectie, samen met de personen die nauwe contacten met deze patiënten onderhielden.

Uitkomstmeting

- transmissierisico van covid-19, SARS en MERS van geïnfecteerde naar blootgestelde personen zowel binnen als buiten de gezondheidszorg
- hospitalisatie, opname op intensieve verzorging, tijd tot herstel, ongewenste effecten en contextuele factoren zoals aanvaardbaarheid, uitvoerbaarheid, beschikbaarheid en toegankelijkheid
- odds ratio's (OR) werden gepoold en gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en ernst van de besmettingsgraad
- een metaregressie werd uitgevoerd voor verandering in relatief risico (RR) afhankelijk van afstand tot een geïnfecteerde persoon
- subgroep- en sensitiviteitsanalyses.

Resultaten

- het absolute risico van transmissie nam gemiddeld met 10,2% (95% BI van -11,5 tot -7,5) af bij een fysieke afstand ≥ 1 meter (2,6% kans op transmissie) in vergelijking met een afstand < 1 meter (12,8% kans op transmissie); dit kwam neer op een OR van 0,18 (met 95% BI van 0,09 tot 0,38) (N=38; n=25 697; GRADE: matig); het relatief risico (RR) tussen bescherming en afstand nam 2,02 maal toe per meter (p=0,041 voor interactie) (GRADE: matig)
- het absolute risico van transmissie nam gemiddeld met 14,3% (95% BI van -15,9 tot -10,7) af door het dragen van een mondneusmasker (3,1% kans op transmissie) in vergelijking met het niet dragen van een mondneusmasker (17,4% kans op transmissie) door blootgestelde personen; dit kwam neer op een OR van 0,15 (met 95% BI van 0,07 tot 0,34) (N=39; n=2 647; GRADE laag); er was een sterkere associatie met N95 (FFP2/3)-mondneusmaskers in vergelijking met chirurgische en katoenen maskers (p=0,09 voor interactie) (GRADE: laag)
- het absolute risico van transmissie nam gemiddeld met 10,6% (95% BI van -12,5 tot -7,7) af door gebruik van oogbescherming (5,5% kans op transmissie) in vergelijking met geen gebruik van oogbescherming (16 % kans op transmissie) door blootgestelde personen; dit kwam neer op een OR van 0,22 (95% BI van 0,12 tot 0,39) (N=15; n=3 713; GRADE laag)
- uit 25 studies bleek dat de meeste personen het bewaren van afstand, het dragen van mondneusmaskers en oogbescherming acceptabel, doenbaar en geruststellend vonden; als nadeel vernoemde men discomfort; hoge kostprijs mogelijk leidend naar ongelijkheid, slechte spraakverstaanbaarheid en het gevoel dat gezondheidswerkers minder empathisch waren.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van hun systematische review en meta-analyse het belang van een fysieke afstand ≥ 1 meter onderbouwen en kwantitatieve schattingen voor modellen en contactopsporing aanleveren die het beleid moeten ondersteunen. Optimaal gebruik van chirurgische maskers, N95-maskers en oogbescherming door het algemene publiek en in de gezondheidszorg zouden door deze bevindingen en door contextuele factoren gestoffeerd moeten worden. Robuuste gerandomiseerde

studies zijn noodzakelijk om de evidentie voor deze interventies beter te onderbouwen, maar dit systematisch onderzoek over de best beschikbare evidentie kan interim-adviezen ondersteunen.

Financiering van de studie

Deze studie werd besteld en gedeeltelijk bekostigd door de WHO.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs is onderzoeker in een lopende studie waarbij chirurgische maskers vergeleken worden met N95-maskers. De andere verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit is een zeer uitgebreide systematische review over een complex onderwerp. De zoekstrategie, de selectie van artikels, de data-extractie en de kwaliteitsbeoordeling zijn nauwkeurig uitgevoerd door twee onafhankelijke auteurs volgens de bestaande richtlijnen van de Cochrane Collaboration. Omdat men geen enkele RCT kon selecteren, werd het risico van bias beoordeeld met de **Newcastle-Ottawa Scale**. Het risico van bias voor de verschillende studies was globaal genomen laag tot matig. Om de uiteindelijke graad van evidentie te scoren gebruikte men de GRADE-methode. De bias van observationeel onderzoek kan in een meta-analyse uitvergroot worden. Om hierop een antwoord te kunnen geven, hebben de auteurs verschillende subgroepanalyses (volgens virustype, interventie en setting) en sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Deze hebben echter niet geleid tot andere resultaten. Probleem bij veel geïncludeerde studies was dat er geen covid-19-gevallen werden gevonden, noch in de interventie-, noch in de controlegroep. Daardoor vergrootte het totale aantal deelnemers (de noemer) wat het betrouwbaarheidsinterval rond het eindresultaat vernauwde. Maar, door de afwezigheid van covid-19-gevallen (de teller) hadden deze studies geen gewicht in de meta-analyse en vergrootte het relatieve gewicht van de andere studies in het eindresultaat. Een ander probleem is dat er op tal van vlakken een belangrijke klinische heterogeniteit bestond. De setting was heel divers waarbij de meeste studies werden uitgevoerd in gezondheidszorginstellingen en slechts enkele studies binnen gezinnen plaatsvonden. Een minderheid van de studies corrigeerde voor **recall en detection bias** en niet alle getelde gevallen waren door een test geconfirmeerd. Allerlei soorten mondkmaskers werden gebruikt: FFP2-3-maskers (N95), chirurgische wegwerpmaskers en herbruikbare katoenen maskers. Heneghan et al., die in het kader van een update voor een meta-analyse voor de Cochrane Collaboration een gelijkaardig literatuurzoektocht over fysieke afstand uitvoerde, vestigt onze aandacht op het feit dat de afstand in sommige studies nogal vrij geïnterpreteerd werd (5). Daardoor staat vooral de uitspraak over de relatie tussen vergroten van de afstand en toename van bescherming op losse schroeven. De absolute afstanden van 1, 1,5 of 2 meter moeten dan ook eerder als arbitrair beschouwd worden.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat ≥ 1 m afstand bewaren en het dragen van mondneusmaskers en oogbescherming door blootgestelde personen effectief zijn om transmissie van coronavirussen te voorkomen. Het aantal studies met covid-19 was echter beperkt. Het eindresultaat van deze meta-analyse is dan ook vooral gebaseerd op studies van SARS en MERS. Het gaat ook vooral over hoogrisicosettings zoals hospitalen en gezinnen met een bewezen coronavirusinfectie. Zo was het absoluut risico van een coronavirusinfectie 12,8% in de controlegroep die geen afstand bewaarde en 17,4% in de controlegroep die geen masker droeg. Hoewel we niet in het bezit zijn van duidelijke cijfers mogen we aannemen dat de voorkans in de publieke ruimte en de huisartspraktijk een stuk lager zal liggen. Dat zou de absolute winst van deze maatregelen kunnen verkleinen. Ook wordt nergens rekening gehouden met de duur van het contact, een andere mogelijk sterk beïnvloedende factor.

Over het algemeen wordt in de verschillende studies weinig aandacht geschonken aan de ongewenste effecten van het vermijden van nauw contact of het dragen van mondneusmaskers. Het kan hier gaan

van een gebrek aan sociaal contact en gestoorde interpretatie van non-verbaal gedrag, belemmering van het zicht (zeker bij bril dragers) tot lokale neveneffecten bij het dragen van een masker zoals opnieuw inademen van eigen lucht bij personen die al lijden aan dyspnoe, jeukende huiduitslag en pijnlijke wrijfplaatsen op het aangezicht. Ook het vochtig worden van een masker en het gebrek aan afdoende filtering van sommige stoffen maskers, het aanraken met de handen of verkeerd op- en afzetten van de maskers kunnen het gunstige effect teniet doen en een vals gevoel van veiligheid creëren. Er wordt daarnaast mogelijk ook minder aandacht gegeven aan andere preventiemaatregelen zoals afstand houden en handhygiëne (6,7). Uit de studie blijkt tevens dat het soort masker van belang kan zijn: FFP2-3 (N95) maskers waren veiliger dan chirurgische maskers om niet-zieken te beschermen zoals gezondheidszorgpersoneel en kwetsbare personen. Chirurgische maskers zouden ook beter zijn dan stoffen maskers om transmissie te voorkomen door al of niet symptomatische dragers (7,8). Tevens mag de bevoorrading van de gezondheidswerkers niet in het gedrang komen door nutteloze verspilling en mag er ook even stilgestaan worden bij de afvalverwerking van gebruikte mondkmaskers. Ook het volhouden van de verschillende maatregelen voor een lange periode buiten de gezondheidszorgsetting is niet vanzelfsprekend en zeer afhankelijk van de gepercipieerde dreiging.

Andere studies

Eerder werd in Minerva al gesproken over het nut van het dragen van een masker en handhygiëne in een clustergerandomiseerde studie bij gezonde universiteitsstudenten tijdens een griep epidemie (9,10). We concludeerden toen dat het preventieve gebruik van mondkmaskers samen met intensieve handhygiëne nuttig was om het aantal griepgevallen te doen dalen. We voegden er wel aan toe dat het dragen van mondkmaskers beperkt zou kunnen blijven tot de zieke zelf en dat handhygiëne bij iedereen gepromoot kan worden. Een combinatie van beiden achtten we zinvol bij zeer zwakke, vatbare personen en/of bij de circulatie van een zeer ziekmakend virustype.

Recent werd nog een Chinese observationele studie over de transmissie van covid-19 binnen gezinnen gepubliceerd (11). Via een bevraging keek men naar tal van factoren die mogelijk invloed hadden op de secundaire besmettingen. Zo werden 335 personen in 124 gezinnen met op zijn minst één positief geval van covid-19 opgevolgd. Het secundaire infectierisico bedroeg 23%. De multivariate analyse hield rekening met volgende risicofactoren: diarree bij het indexgeval (OR 4,1 met 95% BI van 1,08 tot 15,6), frequent (≥ 4) nauw contact (< 1 m) met de bekende covid-19-patiënt (OR 18,26 met 95% BI van 3,93 tot 84,79); het dragen van een masker door het indexgeval en door de familieleden vóór de eerste symptomen zich voordeden bij het indexgeval (OR 0,21 met 95% BI van 0,06 tot 0,79) en het frequent ontsmetten van contactoppervlakten met desinfecterende oplossingen (ethanol of chlorine bevattende producten) (OR 0,23 met 95% BI van 0,07 tot 0,84). Het dragen van een masker na de diagnose was niet effectief om de andere gezinsleden te beschermen, waarschijnlijk omdat de meeste besmettingen voor het stellen van de diagnose gebeurden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige aanbevelingen van de WHO (7) en Sciensano (12) zijn voortdurend onderhevig aan aanpassingen op basis van voortschrijdend inzicht. De resultaten van de hoger beschreven systematische review en meta-analyse tonen aan dat ≥ 1 m afstand bewaren, een mondkneusmasker dragen en oogbescherming gebruiken effectieve methodes zijn om transmissie van coronavirussen te voorkomen. Plaats, context en setting met de hieraan gelinkte voorkans zullen echter bepalend zijn voor de absolute winst van deze maatregelen. Vooral zieken moeten contact met anderen vermijden en een chirurgisch mondkneusmasker dragen gecombineerd met handhygiëne. In de directe omgeving van bewezen covid-19-gevallen is het aangewezen dat verschillende maatregelen maximaal worden toegepast.

In hospitalen en woonzorgcentra waar positieve gevallen zijn vastgesteld (en de voorkans dus duidelijk hoger zal zijn), zullen deze maatregelen samen met handhygiëne, goede desinfectie en ventilatie rigoureus toegepast moeten worden. Ook in gezinnen waar een positief geval is vastgesteld, zijn deze maatregelen nuttig om gecombineerd te gebruiken. Oogbescherming hoort eerder thuis in de gezondheidszorg ter bescherming bij hoogrisicocontacten. Op openbare plaatsen, waar de contacten korter zijn en vooral de voorkans voor infectie veel lager is, heeft het minder zin om alle

maatregelen maximaal in te zetten. Kwetsbare personen kunnen best zichzelf maximaal beschermen door het dragen van FFP2/3-masker omdat ook asymptomatische covid-19-gevallen de ziekte kunnen overbrengen.

Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde systematische review en meta-analyse, uitsluitend gebaseerd op observationele studies, toont aan dat meer dan één meter afstand houden, alsook een mondneusmasker dragen en oogbescherming gebruiken effectief zijn om transmissie van coronavirussen te voorkomen bij blootgestelde personen (het ging voornamelijk om risicovolle omgevingen zoals ziekenhuizen en gezinnen met een lid dat leed aan een coronavirusinfectie) (met een matige tot lage graad van evidentie). De negatieve effecten van deze maatregelen zijn niet systematisch bestudeerd. Het nut van deze maatregelen zal afhangen van de context en de voorkans.

Referenties

1. Jefferson T, Spencer EA, Plüddemann A, et al. Analysis of the transmission dynamics of COVID-19: an Open Evidence Review. Url: <https://www.cebm.net/evidence-synthesis/transmission-dynamics-of-covid-19/>
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
3. Kormuth KA, Lin K, Prussin AJ, et al. Influenza virus infectivity is retained in aerosols and droplets independent of relative humidity. *J Infect Dis* 2018;218:739-47. DOI: 10.1093/infdis/jiy221
4. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol* 2018;28:142-51. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.01.001
5. Heneghan C, Jefferson T. COVID-19 Evidence is lacking for 2 meter distancing. *Open Evidence Review* 2020, June 19. Url: <https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-evidence-is-lacking-for-2-meter-distancing/>
6. Lazzarino AI, Steptoe A, Hamer M, Michie S. Covid-19: important potential side effects of wearing face masks that we should bear in mind. *BMJ* 2020;369:m1435. DOI: 10.1136/bmj.m1435
7. WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Interim guidance. 5 August 2020. Url: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>
8. MacIntyre CR, Chughtai AA. A rapid systematic review of the efficacy of face masks and respirators against coronaviruses and other respiratory transmissible viruses for the community, healthcare workers and sick patients. *Int J Nurs Stud* 2020;108:103629. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103629
9. Michiels B. Niet-farmacologische preventie van influenza. *Minerva bondig* 28/11/2012.
10. Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, et al. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS One* 2012;7:e29744. DOI: 10.1371/journal.pone.0029744
11. Wang Y, Tian H, Zhang L, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002794. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-002794
12. Sciensano. Consensus over het rationeel en correct gebruik van mondmaskers tijdens de COVID-19-pandemie. Url: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/consensus%20on%20the%20use%20of%20masks_RMG_NL.pdf

Minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan innemen?

Referentie

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754

Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek, UZ Leuven

Klinische vraag

Wat is de impact op cardiovasculaire uitkomsten door de dagdosis van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan in plaats van alle antihypertensiva net na het ontwaken in te nemen?

Achtergrond

De bloeddruk volgt een circadiaans ritme waarbij de nachtelijke bloeddruk meestal een dip vertoont (1). De nachtelijke bloeddruk kan adequaat bepaald worden met ambulante bloeddrukmonitoring (2) en vertoont een sterkere correlatie met cardiovasculaire uitkomsten dan de bloeddruk gemeten tijdens de dag (1). Het toedienen van een antihypertensivum net voor het slapengaan zou bijgevolg de nachtelijke bloeddruk en hieraan verbonden het cardiovasculaire risico kunnen verlagen (3). Een meta-analyse over de avondlijke toediening van antihypertensiva vond echter geen effect op harde cardiovasculaire eindpunten (4). Een daaropvolgende RCT kon wel een statistisch significante daling van nachtelijke bloeddruk, prevalentie van non-dipping* en incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (5,6). Deze resultaten moesten nog bevestigd worden in een grootschaliger onderzoek.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- een onderzoeksnetwerk bestaande uit 40 centra (met 292 onderzoekers) in de eerste lijn in Noord-Spanje rekruteerde personen die in aanmerking kwamen voor ambulante bloeddrukmeting wegens een verhoogde bloeddruk in het kabinet van de huisarts, gebruik van antihypertensiva of (onafhankelijk van de bloeddruk) de aanwezigheid van een verhoogde nuchtere glycemie, een metabool syndroom, type 2-diabetes mellitus, chronische nierziekte, voorgeschiedenis van gecompliceerde zwangerschap, vermoeden/diagnose van slaapstoornissen en een leeftijd ≥ 60 jaar
- inclusiecriteria: vast dagritme van overdag actief zijn en 's nachts slapen, diagnose van hypertensie bevestigd door een van de volgende meetwaarden bij 48 u-ambulante bloeddrukmonitoring: gemiddelde wakkere systolische bloeddruk ≥ 135 mmHg, gemiddelde wakkere diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg, gemiddelde nachtelijke systolische bloeddruk ≥ 120 mmHg, gemiddelde nachtelijke diastolische bloeddruk ≥ 70 mmHg
- exclusiecriteria: zwangerschap, voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, nacht- of wisselende shiften op het werk, verworven immuundeficiëntie, secundaire hypertensie, cardiovasculaire en hieraan geassocieerde aandoeningen (zoals instabiele angina pectoris, hartfalen, levensbedreigende aritmie, voorkamerfibrillatie, nierfalen, retinopathie in graad III-IV), geen ambulante bloeddrukmonitoring kunnen verdragen, niet kunnen communiceren en niet aan alle studievereisten kunnen voldoen
- uiteindelijke inclusie van 19 084 personen (10 614 mannen en 8 470 vrouwen) van gemiddeld 60,5 (SD 13,7) jaar met een gemiddelde bloeddruk van 149,4 \pm 20,1 mmHg systolisch en 86,1 \pm 12,1 mmHg diastolisch in het kabinet van de huisarts en een gemiddelde bloeddruk van 131,6 \pm 13,8 mmHg systolisch en 77,4 \pm 10,4 mmHg diastolisch bij 48 u-ambulante bloeddrukmeting; de duur van de hypertensie bedroeg gemiddeld 8,7 \pm 8,3 jaar; 49,3% was non-

dipper*; 23,9% had type 2-diabetes, 15,2% rookte, 29,4% had een chronische nierziekte en 10,4% had een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt.

Onderzoeksopzet

multicenter gerandomiseerde gecontroleerde **open-label** studie

- met geblindeerde effectbeoordelaars en met 2 parallelle onderzoekarmen:
 - interventiegroep: inname van de dagdosis van ≥ 1 antihypertensivum (ACE-inhibitor, sartaan, Ca-antagonist, bètablokker of diureticum) net voor het slapengaan (n=9 552)
 - controlegroep: inname van alle antihypertensiva net na het ontwaken (n=9 532)
- elke deelnemer werd minstens eenmaal per jaar klinisch opgevolgd met 3 opeenvolgende bloeddrukmetingen in het kabinet van de huisarts en hierbij aansluitend een 48 u-ambulante bloeddrukmeting; daarnaast volgde men ook de therapietrouw en de ongewenste effecten op.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld uit myocardinfarct, coronaire revascularisatie, hartfalen, ischemische beroerte, hemorragische beroerte en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaten: beroerte, coronaire gebeurtenissen (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en coronaire revascularisatie), cardiale gebeurtenissen (cardiale gebeurtenissen en hartfalen)
- intention-to-treat-analyse
- berekening van hazard ratio's (HR) met het **Cox proportional hazards model** gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, type 2-diabetes, chronische nierziekte, roken, HDL-cholesterol, voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, gemiddelde nachtelijke systolische bloeddruk en nachtelijke dip in systolische bloeddruk.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 6,3 jaar (IQR 4,1 tot 8,3)
- behalve voor de gemiddelde wakkere systolische en diastolische bloeddruk waren alle bloeddrukwaarden 1 tot 4 mmHg lager in de interventie- versus de controlegroep ($p < 0,001$); ook het percentage non-dippers* was lager in de interventie- versus de controlegroep (50,3% versus 37,5%; $p < 0,001$)
- de primaire uitkomstmaat kwam statistisch significant minder vaak voor in de interventie- versus de controlegroep (hazard ratio (HR) 0,55 (met 95% BI van 0,50 tot 0,61, $p < 0,001$))
- ook de incidentie van de secundaire uitkomstmaten was statistisch significant lager in de interventie- versus de controlegroep: HR 0,51 (95% BI van 0,41 tot 0,63, $p < 0,001$) voor beroerte, HR 0,56 (95% BI van 0,49 tot 0,64, $p < 0,001$) voor coronaire gebeurtenissen, HR 0,57 (95% BI van 0,51-0,63, $p < 0,001$) voor cardiale gebeurtenissen
- er was geen verschil in ongewenste effecten tussen de interventie- en de controlegroep (resp. 6,0% versus 6,7%; $p = 0,061$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het routinematig innemen van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan in vergelijking met een inname van alle antihypertensiva net na het ontwaken tot een verbetering van de bloeddrukcontrole (significant grotere en langere daling van de nachtelijke bloeddruk) leidt en, belangrijker, tot een duidelijke afname van ernstige cardiovasculaire uitkomsten.

Financiering van de studie

Het Hygia-project is een onafhankelijk onderzoek, ondersteund door een gecombineerde financiering van o.a. regionale overheden en Europa. De auteurs stelden dat er hierbij geen impact was op het uitvoeren, analyseren en rapporteren van HCT.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze RCT is het niet duidelijk hoe de rekrutering en de randomisatie werd uitgevoerd. Deze informatie was tevens afwezig in het vooraf gepubliceerde onderzoeksprotocol (3). Bovendien kunnen we ‘niet aan alle studievereisten kunnen voldoen’ als een zeer subjectief exclusiecriteria beschouwen. Samen met de onduidelijkheid over de rekrutering kan dit tot een belangrijke **selectiebias** geleid hebben. Het is belangrijk om in dit verband te benadrukken dat men nagenoeg geen ouderen in de studie includeerde. Noch de patiënten, noch de artsen waren geblindeerd. De impact hiervan kan niet onderschat worden. Het is immers mogelijk dat patiënten in de interventiegroep meer aangepaste antihypertensiva voorgeschreven kregen en dat men bij hen meer aandacht besteedde aan andere vormen van cardiovasculaire preventie (zoals gewichtsreductie, rookstop). Dat is inderdaad mogelijk want na de follow-up bleek de eGFR hoger ($79,3 \pm 23,5$ versus $75,7 \pm 26,9$ ml/min/1,73m², $p < 0,001$) en de LDL-cholesterol lager ($118,2 \pm 36,5$ versus $120,7 \pm 36,6$ mg/dl, $p = 0,002$) te zijn in de interventiegroep. Misschien waren patiënten van de interventiegroep ook gemotiveerder om hun medicatie stipt in te nemen, alhoewel er geen statistisch significant verschil in therapietrouw tussen beide groepen kon worden aangetoond. De onderzoekers voerden een powerberekening uit maar het is niet duidelijk in hoeverre ‘morbiditeit/mortaliteit’ overeenstemt met het primaire samengestelde eindpunt. De verschillen in uitkomsten tussen beide onderzoeksgroepen werden berekend met een Cox proportional hazards model en uitgedrukt in gecorrigeerde hazard ratio's. De confounders werden echter niet a priori gedefinieerd of op basis van biologische plausibele mechanismen maar post hoc bepaald op basis van onevenwichten in basiskarakteristieken (7). De auteurs doen veel verschillende metingen maar corrigeren niet voor **multiple testing**. Het is verwonderlijk dat voor dergelijke grote RCT het effect op cardiovasculaire of totale sterfte in een samengesteld eindpunt opgenomen zijn (8). Dit zijn nochtans belangrijke parameters om in interim analyses op te volgen. Nu achteraf blijkt dat het effect op totale sterfte en cardiovasculaire sterfte zeer groot is (HR 0,55 met 95% BI van 0,48 tot 0,63 en HR 0,44 met 95% BI van 0,34 tot 0,56 na een mediane follow-up van 6,3 jaar), had men de studie wegens ethische redenen mogelijk eerder moeten stoppen (9).

Interpretatie van resultaten

Er is momenteel voldoende rationale om de bloeddruk te bepalen met ambulante bloeddrukmonitoring (zo mogelijk) (10). De nachtelijke bloeddruk is immers een betere predictor voor cardiovasculaire gebeurtenissen (1,2). In deze grote RCT ($n = 19\ 084$) was de impact op nagenoeg alle bloeddrukmetingen statistisch significant in het voordeel van de interventiegroep maar het verschil tussen interventie en controle was uiteindelijk niet zo groot. Het effect op het primaire eindpunt daarentegen was indrukwekkend groot met een bijna halvering van het cardiovasculaire risico. Dergelijke effectgroottes verwachten we eerder bij sterke reducties van de bloeddruk of bij placebo-gecontroleerde RCT's (11,12). Indien we ons bijvoorbeeld zouden baseren op de resultaten van een meta-regressieanalyse die aantoonde dat elke 10 mmHg reductie van de systolische bloeddruk geassocieerd was met een daling van 20% in majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 0,80 (95% BI van 0,77 tot 0,83)) (13), hadden we in deze studie met een reductie van ongeveer 3,2 mmHg ($140,0 \pm 20,6$ versus $143,2 \pm 20,9$ mmHg, $p < 0,001$) in systolische bloeddruk in het kabinet van de huisarts eerder een risicoreductie van ongeveer 6-7% en niet van 45% verwacht (14). De auteurs verklaren dit opmerkelijke resultaat met het feit dat de interventie specifiek de prognostisch belangrijke nachtelijke bloeddruk beïnvloed heeft. Het verdient ook aandacht dat er meer diuretica en bètablokkers werden gebruikt in de controlegroep versus meer Ca-antagonisten in de interventiegroep. Dit therapieverschil kan een rol (hoe beperkt ook) gespeeld hebben in het uiteindelijke resultaat [13]. Merk ook op dat meer dan de helft en ongeveer een kwart van alle deelnemers respectievelijk een sartan en een ACE-inhibitor gebruikte. Door gebrek aan een uniform behandelingsalgoritme weten we echter niet of nu net deze geneesmiddelen naar de avond

verschoven werden. Dat is nochtans belangrijk want het RAAS-systeem is 's nachts meer actief, waardoor een verhoogde blootstelling van RAAS-inhibitoren 's nachts nuttig zou kunnen zijn (15). Naast deze farmacodynamische stelling is het ook plausibel dat inname net voor slapengaan zorgt voor een betere farmacokinetiek, i.e. betere gastro-intestinale absorptie (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige richtlijn over hypertensie doet geen uitspraak over het tijdstip van inname van antihypertensiva (17). Het ontbreekt de hoger besproken studie aan voldoende interne en externe validiteit om hierover een duidelijke aanbeveling voor de praktijk te formuleren. Het verdient aanbeveling om de resultaten van o.a. de nog lopende TIME-studie op te volgen (18). We kunnen ons wel aansluiten bij de suggestie van BCFI om in sommige gevallen en in samenspraak met de patiënt(!), het moment van inname van antihypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd, zeker voor middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren en sartanen) (19).

Besluit van Minerva

Op basis van deze open-label RCT kunnen we besluiten dat een toediening van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert ten opzichte van het innemen van alle antihypertensiva meteen na het ontwaken bij patiënten waarbij hypertensie met een ambulante bloeddrukmonitoring werd vastgesteld. Naast het feit dat het hier om een niet-geblindeerde interventie gaat, kampt deze studie nog met andere belangrijke methodologische problemen zoals onduidelijke rekrutering en randomisatie, onduidelijk behandelprotocol, correctie van de resultaten op basis van post-hoc-verschillen in basiskarakteristiek, geen correctie voor multiple testing. De uitzonderlijk sterke reducties van cardiovasculaire gebeurtenissen moeten daarom in vraag gesteld worden.

*waarbij de nachtelijke systolische bloeddruk niet met $\geq 10\%$ daalt of dipt.

Referenties zie website



Is er een verband tussen het gebruik van benzodiazepines of Z-geneesmiddelen en het ontstaan van dementie?

Referentie

Osler M, Jørgensen MB, Associations of benzodiazepines, z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry* 2020;177:497-505. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19030315

Duiding

Mirko Petrovic, sectie Geriatrie, vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent

We hebben het in Minerva al vaker gehad over de ongewenste effecten van chronisch benzodiazepinegebruik. Zo hadden we het over de nadelige gevolgen van benzodiazepines in het verkeer (1,2), over de associatie tussen chronisch gebruik van benzodiazepines en heupfracturen bij bejaarden (3,4) en een verhoogd risico van vallen en cognitieve stoornissen bij 60-plussers (5,6).

In het Deense nationale patiëntenregister identificeerde men 235 465 patiënten ouder dan 20 jaar die tussen 1996 en 2015 voor het eerst een ziekenhuiscontact hadden wegens een affectieve stoornis. In dit cohort volgde men de incidentie van een diagnose van dementie bij ontslag uit een ziekenhuis (op basis van het Deense psychiatrische en het nationale patiëntenregister) of het voorschrijven van een cholinesterase-inhibitor (op basis van het Deense nationale voorschriftenregister) op tot 2016 (7). Zich baserend op het Deense nationale voorschriftenregister zocht men ook naar informatie over het gebruik van benzodiazepines, Z-geneesmiddelen en andere anxiolytica. In totaal registreerde men voor 75,9% (n=171 287) van de patiënten met een affectieve stoornis gebruik van benzodiazepines of Z-geneesmiddelen. Tijdens een mediane follow-up van 6,1 jaar (IQR 2,7-11) kregen 9 776 (4,2%) patiënten de diagnose van dementie. Met een **Cox proportional hazards model** waarbij men corrigeerde voor depressiesubtype, jaar van diagnose, alcohol- en middelenmisbruik, diabetes of cardiovasculaire ziekte, voorschrijven van antipsychotica en antidepressiva, opleidingsniveau, geslacht, leeftijd en burgerlijke status kon men geen verband aantonen tussen het gebruik van benzodiazepines of Z-geneesmiddelen en een diagnose van dementie. Het cohortonderzoek werd aangevuld met een nested case-control onderzoek waarbij men 9 776 patiënten met dementie (cases) matchte met 39 104 personen van dezelfde leeftijd zonder dementie (controles). In een **conditionele logistische regressieanalyse** zag men een zwak verband tussen het ontstaan van dementie en het cumulatief (aantal getelde voorschriften van 1995 tot 2 jaar vóór de indexdatum) laagste gebruik van benzodiazepines of Z-geneesmiddelen in vergelijking met geen gebruik van benzodiazepines (OR 1,08 met 95% BI van 1,01 tot 1,15). Patiënten met het hoogste gebruik hadden in vergelijking met patiënten zonder gebruik een lagere kans op het ontwikkelen van dementie (OR 0,83 met 95% BI van 0,77 tot 0,88).

De resultaten van eerdere studies over het verband tussen benzodiazepinegebruik en dementie waren niet consistent. Sommige studies toonden aan dat benzodiazepinegebruik een risicofactor is voor het ontwikkelen van dementie (8,9), terwijl andere studies geen verband konden aantonen (10,11). In een recente meta-analyse rapporteerden de auteurs een 38% hoger risico van dementie bij gebruikers van benzodiazepines. De heterogeniteit van de geïncludeerde studies was echter hoog (98%) en de breedte van het 95% betrouwbaarheidsinterval (tussen 0,58 en 3,25) geeft aan dat het resultaat onzeker is (12). De resultaten van het hier besproken grootschalige cohortonderzoek komen overeen met die van een Zwitserse case-control studie (13) en een cohortstudie uitgevoerd in de Verenigde Staten met behulp van geautomatiseerde apotheekgegevens (14). Ook deze twee studies lieten geen verband zien tussen benzodiazepines of Z-geneesmiddelen en dementie. Als mogelijke verklaring voor de zwakke associatie tussen benzodiazepinegebruik en dementie in deze studies kan men de inconsistente correctie voor confounding voor indicatie aanhalen. De meeste studies corrigeerden wel voor depressie, maar minder

dan de helft corrigeerde voor angst, en geen enkele studie corrigeerde voor de ernst van de depressie of voor alcoholmisbruik. Deze correcties zijn wel uitgevoerd in de huidige studie. Een andere sterkte van deze studie is dat de informatie over het gebruik van benzodiazepines, Z-geneesmiddelen en andere anxiolytica verkregen werd uit het landelijk register. Dat verkleint de kans op misclassificatie, alhoewel we niet kunnen uitsluiten dat sommige patiënten die vóór 1995 voorschriften voor benzodiazepines kregen verkeerd zijn geclassificeerd als niet-gebruikers of als nieuwe gebruikers. Een sensitiviteitsanalyse kon selectiebias door exclusie van patiënten met een diagnose van dementie vóór inclusie uitsluiten. Het vastgestelde beschermende effect van een sterk gebruik van benzodiazepines en Z-geneesmiddelen voor de ontwikkeling van dementie kan te wijten zijn aan bias door **depletion of susceptibility**. De bevinding dat deze geneesmiddelen het risico van dementie niet verhogen kan mogelijk verband houden met hun vermogen om angst en slapeloosheid te verminderen, die beide verband kunnen houden met een verhoogd risico van dementie (15,16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De plaats van benzodiazepines bij de behandeling van depressie is nog onduidelijk (17,18). Zowel bij angst als bij insomnia wordt langdurig gebruik van benzodiazepines afgeraden (19,20). Het gebruik van benzodiazepines, Z-geneesmiddelen en andere anxiolytica bij oudere volwassenen blijft controversieel, gezien het risico van ongewenste effecten in tegenstelling tot de beperkte effectiviteit (5,6,19). Richtlijnen adviseren een grondige risico-batenanalyse vóór de start van deze geneesmiddelen, naast in de tijd beperkt gebruik en tijdige stopzetting (19,20). Het feit dat de hier besproken studie aantoont dat benzodiazepines en Z-geneesmiddelen het risico van dementie niet verhogen verandert niets aan deze aanbevelingen.

Besluit

Deze correct uitgevoerde grootschalige cohortstudie en nested case-control-studie toont aan dat benzodiazepines niet geassocieerd zijn met de ontwikkeling van dementie.

Referenties

1. Declercq T. Benzodiazepines in het verkeer. *Minerva* 2000;29(3):164-5.
2. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, et al. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)04087-2
3. Declercq T. Breken bejaarden die benzodiazepines gebruiken vaker hun heup? *Minerva* 2002;31(3):152-4.
4. Pierfite C, Macouillard G, Thicoïpe M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ* 2001;322:704-8. DOI: 10.1136/bmj.322.7288.704
5. Declercq T, Habraken H. Sedativa bij bejaarden met insomnia. *Minerva* 2006;5(7):114-6.
6. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73. DOI: 10.1136/bmj.38623.768588.47
7. Osler M, Jørgensen MB. Associations of benzodiazepines, Z-drugs, and other anxiolytics with subsequent dementia in patients with affective disorders: a nationwide cohort and nested case-control study. *Am J Psychiatry* 2020;177:497-505. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19030315
8. Gomm W, von Holt K, Thomé F. Regular benzodiazepine and Z-substance use and risk of dementia: an analysis of German claims data. *J Alzheimers Dis* 2016;54:801-8. DOI: 10.3233/JAD-151006
9. Tapiainen V, Taipale H, Tanskanen A, et al. The risk of Alzheimer's disease associated with benzodiazepines and related drugs: a nested case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:91-100. DOI: 10.1111/acps.12909
10. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing* 2009;38:226-8. DOI: 10.1093/ageing/afn277
11. Imfeld P, Bodmer M, Jick S, Meier C. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia: a case-control analysis. *Drug Saf* 2015;38:909-19. DOI: 10.1007/s40264-015-0319-3

12. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and Z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs R D* 2017;17:493-507. DOI: 10.1007/s40268-017-0207-7
13. Biétry FA, Pfeil A, Reich O, et al. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease: a case-control study based on Swiss claims data. *CNS Drugs* 2017;31:245-51. DOI: 10.1007/s40263-016-0404-x
14. Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016;352:i90. DOI: 10.1136/bmj.i90
15. Mortamais M, Abdennour M, Bergua V, et al. Anxiety and 10-year risk of incident dementia-an association shaped by depressive symptoms: results of the Prospective Three-City Study. *Front Neurosci* 2018;12:248. DOI: 10.3389/fnins.2018.00248
16. Moraes de Almondes K, Vieira Costa M, Malloy-Diniz LF, Satler Diniz B. Insomnia and risk of dementia in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2016;77:109-15. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.021
17. Callens J. Antidepressiva samen met benzodiazepines voorschrijven bij een majeure depressie? . *Minerva bondig* 17/03/2020.
18. Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub2
19. Slapeloosheid. *Ebpracticenet*. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24/08/2017. Laatste contextnazicht: 13/04/2019.
20. Angststoornis. *Ebpracticenet*. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 29/09/2011. Laatste contextnazicht: 12/10/2019.