

*Belangenverstrengeling: dit onderzoek werd gefinancierd door de fabrikant (Novartis). De meerderheid van de auteurs was adviseur of werknemer van Novartis.*

Dr. T. van Gelder, Rotterdam

- Lyles KW et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-1809.
- Calis KA, Pucino F. Zoledronic acid and secondary prevention of fractures. *N Engl J Med* 2007;357:1861-1862.

■ Zoledroninezuur: in Nederland op de markt als Zometa®

## **F** Effecten van een vaste combinatie van perindopril en indapamide op macro- en microvasculaire gebeurtenissen bij mensen met diabetes mellitus type 2 (het ADVANCE onderzoek)

De hoogte van de bloeddruk is een belangrijke bepalende factor voor de risico's van macro- en microvasculaire complicaties van diabetes mellitus type 2 (DM2) en de richtlijnen bevelen dan ook intensieve verlaging aan van de bloeddruk indien deze is verhoogd bij diabetici. Dit was aanleiding om het effect na te gaan van de *routinematige* toediening van de combinatie perindopril-indapamide bij mensen met DM2 onder de vlag van gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek. Van dit laatste voornemen is niet veel terug te vinden en het is meteen al merkwaardig dat de combinatie toegediend werd ongeacht de aanvankelijke bloeddruk van patiënten en ongeacht het gebruik van andere bloeddrukverlagende middelen! Aan het onderzoek namen 215 centra deel in 20 landen die gezamenlijk 11.140 (gemiddeld 51 per centrum) patiënten met DM2 inbrachten. De patiënten werden gerandomiseerd naar een therapie met de vaste combinatie perindopril-indapamide of een placebo, toegevoegd aan de reeds bestaande therapie (met uitzondering van ACE-remmers: andere dan perindopril werden gestaakt) die de betrokken artsen naar eigen oordeel konden voortzetten of staken. De primaire eindpunten waren: overlijden aan cardiovasculaire ziekte; niet fataal cerebrovasculair accident, niet fataal hartinfarct en nieuw optredende of verergerende nefro- of retinopathie.

De statistische analyse betrof de 'intention to

treat'-populatie. Na gemiddeld 4,3 jaar follow-up waren in beide groepen nog bijna 75% van de patiënten trouw aan hun therapie.

De gemiddelde bloeddruk van de groep die werd behandeld met perindopril-indapamide was vergeleken met die in de placebogroep lager: een verlaging van 5,6 mm systolisch en 2,2 mm diastolisch. De kans op enige vasculaire aandoening bleek afgenomen met 9% (861 gevallen in de perindopril-indapamide-groep tegen 938 in de placebogroep: RR 0,91; 95% CI 0,83-100;  $p = 0,04$ ). Het relatieve risico op overlijden aan cardiovasculaire ziekte bleek afgenomen met 18% (211 perindopril-indapamide tegen 257 placebo; RR 0,82; 95% CI 0,68-0,98;  $p = 0,03$ ) en het overlijden aan alle oorzaken was afgenomen met 14% (408 perindopril-indapamide tegen 471 placebo; RR 0,63; 95% CI 0,75-0,98;  $p = 0,03$ ).

Er waren geen aanwijzingen dat de uitkomsten anders geweest zouden zijn indien rekening gehouden was met de aanvankelijke bloeddruk of gelijktijdig gebruik van andere medicatie.

Samenvattend kan gesteld worden dat, hoewel de betrouwbaarheidsgrenzen ruim waren, men in een periode van vijf jaar één dode aan welke oorzaak dan ook kan voorkomen door 79 mensen te behandelen met de combinatie perindopril-indapamide (*waarbij de kwaliteit van leven onbekend blijft. Ref.*).

In een redactioneel commentaar wordt opgemerkt dat onderzoekers nogal opgeven over hun resultaten door aan te bevelen dat elke DM2-patiënt de combinatie dient te krijgen ongeacht hun bestaande bloeddruk. Al kreeg alleen maar de helft van de wereldbevolking met DM2 deze combinatie dan zou dat in vijf jaar 1 miljoen mensen het leven redden! Alvorens naar de validiteit van deze claim om te zien moet eerst nauwkeurig naar de onderzoeksmethoden gekeken worden.

Ten eerste is daar de zeldzaamheid van de hoest als bijwerking van de ACE-remmer. Je zou verwachten dat dit bij 10-15% van de mensen optreedt die daardoor moeten afhaken. Echter, deze getallen zijn voor de interventiegroep van de placebogroep respectievelijk 3,3% en 1,3%. Dat lijkt verwonderlijk, maar 43% van de deelnemers gebruikte al een ACE-remmer voordat het onderzoek begon en 1,8% van de mensen die voor dit onderzoek in aanmerking kwamen, viel al uit in de zes weken vóór randomisatie. Zodoende waren de meeste van de te verwachten 10-15% hoesters al buitengesloten van het onderzoek.

In de tweede plaats wordt opgemerkt dat volgens de opzet van het onderzoek alle patiënten (afgezien van uitvallers) die aan de actieve behandelgroep waren toegewezen (dat wisten hun behandelaars niet) perindopril gebruiken aan het eind van de follow-up. Echter, 55% van de mensen die ingedeeld waren in de placebogroep gebruikte ook perindopril!

Ten derde is daar de validiteit van de claim dat de betere uitkomst slechts toegeschreven zou kunnen worden aan de combinatie perindopril-indapamide.

REDACTIONEEL

FARMACOTHERAPIE

FARMACOLOGIE

BIJWERKINGEN

DIVERSEN

KORTWEG

AANBEVOLEN

OVERZICHT

R

F

F

B

D

K

A

De artsen die de patiënten behandelden (en niet wisten tot welke randomisatiegroep hun patiënt behoorde) mochten naar eigen inzicht de behandeling met antihypertensiva en diuretica aanpassen en deden dat ook. Aan het eind van het onderzoek gebruikten meer deelnemers aan de placebogroep een angiotensinereceptorblokker, bètablokker, calcium-antagonist, thiazide of ander diureticum, of enig ander bloeddrukverlagend middel dan de deelnemers in de perindopril-indapamidegroep! Daarbij is het op zijn minst merkwaardig op te merken dat de dokters de bloeddruk niet zo laag kregen als in de perindopril-indapamidegroep, al zijn de verschillen niet groot. Dit zijn een aantal onvolkomenheden en vragen bij de opzet en uitvoering van dit onderzoek. Zelfs als deze problemen worden opgelost dan nog rechtvaardigen de resultaten niet dat de combinatie perindopril-indapamide aan alle patiënten met DM2 wordt voorgeschreven, zeker niet als de zogenaamde Polypill beschikbaar komt die een generieke ACE-remmer, een diureticum, een statine en acetylsalicylzuur bevat. Een generieke ACE-remmer kost een fractie van de stof onder merknaam (bijvoorbeeld perindopril in Dallas kost onder merknaam \$61 en als generiek preparaat \$4). Houdt men rekening met 10-15% hoesters dan kan men de ACE-remmer uit de Polypill vervangen door een calciumantagonist, die is dan ook nog goed voor alle 55+ en iedereen met cardiovasculaire ziekte.

*Opmerking referent: men moet blijkens dit onderzoek 79 mensen vijf jaar behandelen om van één het leven te redden. Is dat niet wat mager? Hoe maken die 79 het?*

*Belangenverstrengeling: niet vermeld.*

**Em. prof. dr. E. v.d. Does, Rotterdam**

- ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Kaplan NM. Vascular outcome in type 2 diabetes: an advance? *Lancet* 2007; 370: 804-06.
- Indapamide: in Nederland op de markt als zodanig en als Fludex®
- Perindopril: in Nederland op de markt als Coversyl®

## **F** Anti-aritmica bij leverfunctiestoornissen

Veel geneesmiddelen worden in de lever gemetaboliseerd alvorens ze door de nieren kunnen worden uitgescheiden. Het metabolisme in de lever wordt traditioneel onderscheiden in fase I (oxidatie) reacties en fase II (conjugatie) reacties. Cytochroom P450

(CYP) enzymen spelen een belangrijke rol bij de fase I reacties. Bij leverfunctiestoornissen kunnen één of meerdere reacties gestoord zijn. In tegenstelling tot de creatinineklaring voor de nierfunctie is er geen parameter bekend die een kwantitatieve maat is voor de leverfunctie. Dit maakt de aanpassing van geneesmiddeldoseringen bij patiënten met leverfunctiestoornissen bijzonder moeilijk. Een groep geneesmiddelen die bijna allemaal in de lever worden gemetaboliseerd is de groep anti-aritmica. Temeer omdat ze vaak een nauwe therapeutische breedte hebben, kunnen doseringsaanpassingen bij leverfunctiestoornissen noodzakelijk zijn. Klotz geeft een overzicht van de beschikbare farmacokinetische data van anti-aritmica bij patiënten met leverfunctiestoornissen.<sup>1</sup>

De klaring van *disopyramide* lijkt af te nemen bij patiënten met levercirrose. Het ontbreekt aan goed gecontroleerde onderzoeken om een uitspraak te kunnen doen over doseringsaanpassingen. Van *flecainide* is aangetoond dat de plasmahalfwaardetijd sterk toeneemt van 9,5 uur tot 49 uur bij patiënten met levercirrose. De eliminatie is nog meer vertraagd bij patiënten die tevens een nierfunctiestoornis hebben. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient de dosering flecainide tenminste gehalveerd te worden. Plasmaconcentraties meten en beoordelen is mogelijk. De klaring van *propafenon* neemt enigszins af bij patiënten met levercirrose. Meer opvallend is de stijging van de biologische beschikbaarheid (BB) van 21% tot 75% als gevolg van een geringer 'first-pass effect'. Bij orale toediening moet de dosering een factor twee tot drie lager liggen bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen dan bij patiënten met een gezonde lever. *Metoprolol* ondergaat voor 50% first-pass metabolisme. Onderzoek toonde aan dat de BB na een orale dosis steeg van 50% naar 80% bij patiënten met levercirrose. Ook bleek dat de blootstelling na een i.v. dosis 84% hoger was in patiënten met levercirrose vergeleken met die bij gezonde proefpersonen. Aangeraden wordt om de dosering metoprolol met een factor twee tot drie te verlagen bij patiënten met levercirrose. Ook *carvedilol* ondergaat een first-pass metabolisme. In patiënten met levercirrose is aangetoond dat de halfwaardetijd en de BB toenemen. Carvedilol moet bij patiënten met levercirrose een factor vier tot vijf lager worden gedoseerd. *Sotalol* wordt voor ongeveer 75% onveranderd in de urine uitgescheiden en er is geen first-pass metabolisme. Doseringaanpassingen bij patiënten met leverfunctiestoornissen zijn niet nodig. Kenmerkend voor *amiodaron* is de trage eliminatie. De halfwaardetijd na langdurig gebruik wisselt van 25 tot 53 dagen. Gezien het levermetabolisme is het denkbaar dat doseringaanpassingen nodig zijn bij leverfunctiestoornissen, maar onderzoek op dit gebied ontbreekt. Bloedspiegelbepalingen bij patiënten met leverfunctiestoornissen zijn geïndiceerd. *Diltiazem* heeft een langere halfwaardetijd en een hogere blootstelling bij patiënten met levercirrose