

Fibraten: een alternatief bij diabetes mellitus type 2?

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

Duiding: M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

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

Achtergrond

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

Bestudeerde populatie

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

Onderzoekopzet

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

Uitkomstmeting

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

Resultaten

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

Conclusie van de auteurs

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

Financiering

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



Belangenvermenging

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

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

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

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

BESPREKING

Sterke methodologie

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

Hoge verwachtingen

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

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

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

Voor de praktijk

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

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

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

BESLUIT



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

Literatuur zie p. 119

Sedativa bij bejaarden met insomnia

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

Duiding: H. Habraken en T. Declercq

SAMENVATTING

Klinische vraag

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

Achtergrond

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

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

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

Geselecteerde studies

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

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

Onderzoekspopulatie

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

Uitkomstmeting

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

Resultaten

Slaapkwaliteit

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

