

# Recente literatuur

Thierry Christiaens

Klinische Farmacologie

Heymans Instituut voor Farmacologie UGent

- Gerandomiseerde studies

- Medicamenteuze of interventionele behandeling bij stabiele angor?
- Gliflozines bij nierlijden (ook) bij niet diabetici
- Is baby-eczeem te voorkomen door dagelijks gebruik van emolientia?
- Urgentie anticonceptie met een spiraal: koper IUD versus hormonaal?

- Niet gerandomiseerde studies

- Risico's van Z producten bij patiënten met dementie
- Veiligheid en werkzaamheid van HPV vaccin

# (1) Charisma trial: medicamenteuze of interventionele behandeling bij stabiele angor?

The screenshot shows the top section of the New England Journal of Medicine website. At the top left is the journal's logo and name. To the right is a 'Subscribe & Save' button and a search icon. Below this is a navigation bar with several article teasers: 'PERSPECTIVE: Last-Mile Logistics of Covid Vaccination', '14 studies that impacted the practice of medicine', 'ORIGINAL ARTICLE: Resumption of Cardiac Activity after Withdrawal of Life-Sustaining Measures', 'CASE RECORDS OF THE MGH: Case 3-2021: A 48-Year-Old Man with Transient Vision Loss', and 'EDITORIAL: Early Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation'. The main article is titled 'ORIGINAL ARTICLE: Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease' by David J. Maron et al. for the ISCHEMIA Research Group. The publication date is April 9, 2020, and the DOI is 10.1056/NEJMoa1915922. A Chinese translation link is also provided.

**CONCLUSIONS**  
Among patients with stable coronary disease and moderate or severe ischemia, **we did not find evidence that an initial invasive strategy, as compared with an initial conservative strategy, reduced the risk of ischemic cardiovascular events or death from any cause over a median of 3.2 years.** The trial findings were sensitive to the definition of myocardial infarction that was used.

April 9, 2020  
N Engl J Med 2020; 382:1395-1407  
DOI: 10.1056/NEJMoa1915922  
Chinese Translation 中文翻译

# (1) Charisma

- **Wat vooraf ging:** verschillende cohorten en RCT's (oa Courage 2007, ORBITA ) vonden geen verschil in overleving, infarct en ZH opnames tussen beide benaderingen
- ? Quid met huidige (drug-eluting)stents en andere invasieve technieken ?
- Opzet
  - Gerandomiseerde, gecontroleerde studie (blinding onmogelijk)
  - 5.179 patiënten met stabiele angina pectoris en matige tot ernstige ischemie tijdens inspanningstesten
  - gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar, 76% hypertensie en 40% DMtype2; 20% reeds MI.
  - drie kwart van de patiënten mannen
  - Invasief =  $\frac{3}{4}$  PTCA en  $\frac{1}{4}$  CABG; conservatief: anti-angineus + statine + ASA + ACE (?)

# (1) Charisma: Resultaten

- Primair eindpunt (samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of hospitalisatie wegens onstabiele angina, hartfalen of reanimatie voor hartstilstand)<sup>4</sup>

	invasief	conservatief	
Aantal events (mediane follow up 3,2 jaar)	318/2588	352/2591	OR: 0,93 (95%BI: 0,80 tot 1,08)
Cumulatieve incidentie na 6 maanden	5,3%	3,4%	geschat verschil: 1,9 (95%BI: 0,8 tot 3,0)
Cumulatieve incidentie na 5 jaar	16,4%	18,2%	geschat verschil: ?1,8 (95% BI: ?4,7 tot 1,0)
Globale mortaliteit (secundair eindpunt)			
Aantal events (mediane follow up 3,2 jaar)	145/2588	144/2591	OR: 1,05 (95%BI: 0,83 tot 1,32)
- NB einde studie conservatieve groep 21% toch interventie

# (1) Charisma: Resultaten

- Levenskwaliteit (schaal 1-100)

Angorklachten, dagelijks functioneren en levenskwaliteit, gemeten aan de hand van de Seattle Angina Questionnaire (SAQ: score van 0 (zeer slechte levenskwaliteit) tot 100 (uitstekende levenskwaliteit)) <sup>5</sup>	
Gemiddeld geschat effect van behandeling na 6 maanden (verschil in SAQ-score tussen beide groepen):	
- alle patiënten (4617)	4,4 (95%BI: 3,5 tot 5,3)
- patiënten met wekelijkse of dagelijkse symptomen bij inclusie (934)	10,5 (95%BI: 7,9 tot 13,2)
- patiënten met maandelijkse symptomen bij inclusie (2043)	5,1 (95%BI: 3,7 tot 6,4)
- patiënten zonder symptomen bij inclusie (1635)	0,8 (95%BI: -0,4 tot 2,2)
Gemiddeld geschat effect van behandeling na 3 jaar (verschil in SAQ-score tussen beide groepen):	
- alle patiënten (4617)	2,9 (95%BI: 2,2 tot 3,7)
- patiënten met wekelijkse of dagelijkse symptomen bij inclusie (934)	5,3 (95%BI: 3,4 tot 7,5)
- patiënten met maandelijkse symptomen bij inclusie (2043)	3,1 (95%BI: 2,0 tot 4,2)
- patiënten zonder symptomen bij inclusie (1635)	1,2 (95%BI: 0,2 tot 2,2)

(2) Gliflozines en chronisch nierlijden (ook) bij niet diabetici:  
de DAPA-CKD-studie. N Engl J Med. 2020;383:1436-46.

- Vraagstelling en methode

Beschermen gliflozines de nierfunctie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie mét en zonder diabetes ?

RCT bij >4000 ptn met chronische nierinsufficiëntie (en proteinurie) ; 2/3 DMt2; 98% op ACE/Sartaan; kregen dapagliflozine 10 mg versus placebo.

- Resultaten

Vroegtijdig gestopt (2,4 j)

Ernstige achteruitgang nierfunctie 9,2% (dapa) versus 14,5% (placebo)

NNT 19 voor 2,4 jaar

Ook globale sterfte gedaald (4,7% vs 6,8%),  
maar niét de cardiale en niét de renale sterfte (?)

Veiligheid : geen verschil in ernstige OE tussen beide groepen

- Bedenkingen

Interessant, spijtig vroegtijdig gestopt en al bij al kleine groep niet-diabetici

Intrigerende sterftedaling, toeval?

### (3) Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):962-972.

- Is kleutereczeem te voorkomen door dagelijks gebruik van emolientia als baby?
- RCT niet geblindeerd maar wel gemaskeerde evaluatoren
- 1394 à terme kinderen met minstens 1 eerstegraadsverwant met eczeem of allergisch astma gerandomiseerd naar in het eerste levensjaar (1) dagelijks applicatie emollientia ( Diprobase cream of DoubleBase gel) + standaard huidzorg adviezen (emollientia groep) of (2) standaardhuidzorg adviezen alleen,
- Primair eindpunt eczeem op 2-jarige leeftijd
- Resultaten: op 2-jarige leeftijd was er eczeem bij 139 (23%) van de 598 kinderen in de emollientia groep en bij 150 (25%) van de 612 infants in de controlegroep (ARR 0.95 [95% CI 0.78 to 1.16] Het gemiddeld aantal huidinfecties per kind op 1-jarige leeftijd was 0.23 in de emollientia groep versus 0.15 in de controlegroep: adjusted incidence rate ratio 1.55 (95% CI 1.15 to 2.09).
- Conclusie: systematisch emolientia inwrijven het eerste levensjaar vermijdt het ontstaan van eczeem niet en geeft een iets hogere kans op huidinfecties



## (4) Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception

N Engl J Med 2021; 384:335-344

### Wat voorafging:

- IUD is het meest doeltreffende urgentie-anticonceptivum (tot 5 dagen na coïtus) maar uitsluitend koper IUD werd bestudeerd tot nu toe

### RESULTS

- 355 vrouwen werden gerandomiseerd naar levonorgestrel IUD en 356 assigned naar koper IUD, ... 290 in de levonorgestrel groep and 300 in de koper IUD groep hadden een urine zwangerschapstest.
- **Zwangerschap kwam voor bij 1 op 317 (0.3%; 95% CI, 0.01 to 1.7) in de levonorgestrel groep and 0 op 321 (0%; 95% CI, 0 to 1.1) in de koper IUD groep; het absoluut verschil was 0,3% (95% CI, -0.9 to 1.8), consistent met noninferioriteit van de levonorgestrel IUD ten opzichte van het koper IUD.**
- Ongewenste effecten die medisch advise veroorzaakten de eerste maand na insertie kwam voor bij 5.2% in de levonorgestrel IUD groep en 4.9% in the koper IUD groep.

### CONCLUSIONS

- Het levonorgestrel IUD was noninferieur tov het koper IUD voor nood-anticonceptie.

- Gerandomiseerde studies
  - Medicamenteuze of interventionele behandeling bij stabiele angor?
  - Gliflozines bij nierlijden (ook) bij niet diabetici
  - Is babyeczeem te voorkomen door dagelijks gebruik van emolientia?
  - Urgentie anticonceptie met een spiraal: koper IUD versus hormonaal?
  
- Niet gerandomiseerde studies
  - ➔ Voor ongewenste effecten, langetermijneffecten
  - Risico's van Z producten bij patiënten met dementie
  - Veiligheid en werkzaamheid van HPV vaccin

(1) Adverse effects of Z-drugs for sleep disturbance in people living with dementia: a population-based cohort study.

Vraag: welke ongewenste effecten geven Z drugs bij patiënten met Alzheimer

Methode: 27.090 patients die de diagnose dementie kregen tussen Januari 2000 en Maart 2016 binnen de *Clinical Practice Research Datalink linked to Hospital Episodes Statistics data in England*. Ongewenste effecten bij 3.532 patiënten die een eerste voorschrift van een Z-drug kregen (met verschillende doses) werden vergeleken met 1833 niet-sedativa gebruikers met slaapstoornissen (en BZD start)

Resultaten: gemiddelde leeftijd 83jaar (SD 7.7), 16.802 (62%) waren vrouwen. Bij 3532 patiënten werden Z-drugs gestart, waarvan bij 584 (17%) met **hoge dosis** zopiclon ( $\geq 7,5$  mg\*). De patiënten die hoge doses kregen vergeleken met niet-gebruikers hadden een toegenomen risico van fracturen **HR 1.67 (1.13–2.46)**, heupfracturen **HR 1.96 (1.16–3.31)**, valincidenten **HR 1.33 (1.06–1.66)**, en ischemisch CVA **HR 1.88 (1.14–3.10)** (NB heupfractuur NNH 32 voor 1 jaar)

Conclusie: Hooggedoseerde Z-drug bij mensen met dementie is geassocieerd met een toename van fracturen en CVA gelijk of hoger dan hooggedoseerde benzo's.

\* NB bij ons **standaard tablet 7,5 mg**

## (2) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer.

N Engl J Med 2020;383:1340-8.

- Wat voorafging: tot nu toe alleen bewijs van bescherming van HPV vaccins tegen infectie en pre-maligne stadia.  
→ *beschermt (quadrivalent) HPV vaccin tegen invasieve cervixkanker ?*
- In de “Nationwide Swedish demographic and health registers” warden 1.672.983 vrouwen en meisjes opgevolgd die 10 tot 30 jaar waren tussen 2006 en 2017.

### Resultaten

- Na correctie voor leeftijd bij follow-up was de incidence rate ratio voor invasieve baarmoederhalskanker tussen gevaccineerden en niet gevaccineerden 0.51 (95% confidence interval [CI], 0.32 to 0.82). Na verdere correcties voor andere o-variëten (nvdr SES, inkomen ..) was de **incidence rate ratio 0.37** (95% CI, 0.21 tot 0.57).
- Na correctie voor alle covariëten was de **incidence rate ratio 0.12 (95% CI, 0.00 tot 0.34) bij vrouwen die gevaccineerd warden voor de leeftijd van 17 jaar en 0.47 (95% CI, 0.27 to 0.75) bij vrouwen die gevaccineerd warden tussen 17 en 30 jaar.**
- DUS bevestiging **grote bescherming HPV vaccine + belang jong vaccineren!**

## (2) Association between HPV vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study

BMJ 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4931>

- Setting: database gelinkte **Korea** Immunization Registry Inf. System en National Health Information Database, tussen januari 2017 en december 2019.
- Populatie: **441 399 meisje 11-14 jaar** gevaccineerd in 2017: 382 020 gevaccineerd tegen HPV en 59 379 niet gevaccineerd tegen HPV.
- Resultaten: **33 mogelijke ernstige ongewenste effecten\* waren vooraf gedefinieerd. Geen enkel ernstig ongewenst effect werd geassocieerd met HPV vaccinatie in het cohort ...** met enkel migraine dat meer werd vastgesteld (incidence rate per 100 000 person-jaren voor gevaccineerden versus niet-gevaccineerden: 1235 v 920 ; 1.11, 1.02 tot 1.22)...De resultaten varieerden niet ifv follow-up periode of vaccin subtypes.
- Conclusie: In dit cohort die de hele (Zuid-Koreaanse) bevolking dekt, met meer dan 500 000 doses HPV vaccins, **werd geen evidentie gevonden voor enige associatie tussen HPV vaccinatie en enig ernstige ongewenst effect...** tenzij de bevinding van een toename van migraine die moet verder bekeken worden...

\*schildklierlijden, Crohn, vasculitis, thrombose reumatypes, Guillain-Barré, CVA...

(2BIS) Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, caseseries analysis

BMJ2020;370:m2930 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2930>

## POPULATIE & Methode

- **Danish nationwide register. 869 patiënten met ‘autonomic dysfunction syndromen’** in een cohort van 1.375.737 Deense vrouwen tussen 10 en 44 jaar in 2007-16.
- Er werd een analyse gedaan naar het composiet eindpunt van *CVS (chronic fatigue syndrome), complex regionaal pijn syndroom en houdingsgebonden orthostatische tachycardia syndroom* bij HPV-gevaccineerde versus niet gevaccineerde vrouwen, gecorrigeerd voor leeftijd en seizoen.
- Resultaten
- HPV vaccinatie toonde geen **statistisch significantl stijging in het voorkomen van het composiet eindpunt van de verschillende syndromen met autonome dysfunction tijdens de risicoperiode** (tot 365 dagen na vaccinatie) (**rate ratio 0.99**, 95% CI 0.74 to 1.32) noch in het voorkomen van één van de 3 syndromen.

NB Patient and public involvement: Our study was conducted in response to public concerns about vaccine safety.

Dank u  
Vragen?