



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Hoe eindpunten van een studie de uitkomst kunnen veranderen: van protocol tot publicatie P. Chevalier	37
Minerva	Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg... P. Van Crombrugge	38
	Langwerkende calciumantagonisten voor chronisch coronair hartlijden E. Schröder, P. Chevalier	40
	ACE-inhibitoren of sartanen voor de behandeling van hypertensie? P. De Cort	42
	Cardiovasculaire veiligheid van tiotropium P. Chevalier	44
	Diagnose van hoofdluis: hoofdinspectie of natkammen? N. Reusens, T. Poelman	46
Vervolg op...	• Preventie van dementie: is ginkgo biloba effectief? • Memantine combineren met cholinesterase-inhibitoren voor de behandeling van Alzheimer	48 48

Woordenlijst

Mei 2010
volume 9 ~ nummer 4



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Creative Printing

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van

het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- N. Reusens, Huisarts, Merelbeke
- E. Schröder, Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires UCL de Mont-Godinne
- P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst

Gabapentine: nog meer verwarring

Het Amerikaanse proces tegen de firma die gabapentine promootte voor niet-erkende indicaties, leerde ons veel over de strategie die firma's hanteren om het voorschrijven van een geneesmiddel te bevorderen¹. Men organiseert medische navorming met de hulp van derden en werkt samen met opinion leaders die een positieve boodschap verspreiden over gabapentine onder collega's. Potentiële voorschrijvers moedigt men aan om deel te nemen aan neponderzoek. Men doet beroep op medische communicatiebedrijven om artikels over gabapentine te schrijven en te publiceren in medische tijdschriften, maar ook om ervoor te zorgen dat de negatieve studies over gabapentine het daglicht niet zien.

Swaroop Vedula et al. onderzochten in 2009 de studies die de firma's gebruikten voor de promotie van gabapentine buiten indicatie². Ze vonden 21 studies, waarvan ze 18 studies konden vergelijken met de oorspronkelijke protocollen en met de interne rapporten van de firma's. Bij acht gepubliceerde studies verschilde het primaire eindpunt van het eindpunt beschreven in het protocol. Wanneer het interne rapport van de firma aantoonde dat het resultaat voor het primaire eindpunt van het protocol statistisch niet significant was ($p \geq 0,05$), vermeldde de studie dit eindpunt niet volledig ofwel werd het vervangen in de publicatie. In de acht gepubliceerde studies met significant gunstige resultaten voor gabapentine, werd het primaire eindpunt in vijf gevallen veranderd. De publicaties waren dus zeer selectief in het vermelden van de resultaten. Dit is een evidente misleiding van de voorschrijver wanneer hij het nut moet inschatten van een geneesmiddel buiten de erkende indicatie. Zien we hetzelfde gebeuren bij de promotie van geneesmiddelen met erkende indicatie?

Gepubliceerde, maar niet-geregistreerde eindpunten

Minerva wees reeds op een aantal manipulaties waarbij auteurs pogen in de conclusie van hun abstract de studieresultaten positief voor te stellen door te schuiven tussen primaire en secundaire eindpunten³. We kunnen deze valse voorstelling ontdekken door aandachtig de gepubliceerde studie te lezen en te vergelijken met de voorpublicatie van het oorspronkelijke protocol. Dat speurwerk is echter niet altijd eenvoudig en bovendien is het arbeidsintensief.

De JAMA publiceerde in 2009 een systematisch literatuuroverzicht over dit probleem⁴. De auteurs zochten in tien medische tijdschriften met de hoogste impactfactor naar RCT's die in het jaar 2008 verschenen op het vlak van cardiologie, reumatologie en gastro-enterologie. Slechts voor 45,5% (147/323) van de gevonden RCT's was de primaire uitkomstmaat van bij het begin duidelijk geregistreerd. Ook

de registratie van deze wijdverspreide studies was ondermaats: 28% van de RCT's was niet geregistreerd, 14% was alleen geregistreerd op het einde van de studie, 12% was geregistreerd zonder omschrijving van het primaire eindpunt (of met een vage omschrijving) en een aantal RCT's combineerde een aantal van deze ongeregelheden.

Verandering van de geregistreerde eindpunten

In hetzelfde literatuuronderzoek stelden de auteurs in 46 van de 147 (ongeveer 30%) adequaat geregistreerde studies verschillen vast tussen de eindpunten op het ogenblik van registratie en de gepubliceerde eindpunten. Wanneer de impact van deze verschillen kon onderzocht worden, was dit in 83% van de gevallen in het voordeel van statistisch significante resultaten.

De Annals of Family Medicine publiceerde hierover in 2009 een observationeel onderzoek van RCT's die over een periode van zes maanden verschenen in de 'big five'⁵. De auteurs includeerden alleen studies waarvan de registratie publiek toegankelijk was. Ze excludeerden secundaire publicaties en studies met een vaag of een niet-omschreven primair eindpunt waardoor analyse onmogelijk was. In 31% van de publicaties was het primaire eindpunt veranderd. Meestal was het weggelaten, soms was er een item toegevoegd aan het samengestelde eindpunt en in meer zeldzame gevallen was het primaire eindpunt vervangen door het secundaire. Bij analyse van de secundaire eindpunten waren de veranderingen nog imposanter: 70% van de publicaties veranderde deze eindpunten op dezelfde manier (hierbij ook vervanging van het secundaire eindpunt door het primaire). Dezelfde auteurs stelden geen verschil vast tussen de industriegefinancierde studies en de als niet-commercieel voorgestelde studies, wat weinig geruststellend is.

Betere garanties voor de betrouwbaarheid van publicaties

Deze telkens terugkerende vaststelling van manipulaties van eindpunten in gerenommeerde publicaties zijn verontrustend. Dit soort manipulatie kan zorgverstrekkers misleiden bij het trekken van conclusies uit statistisch significante resultaten of uit het ontbreken van resultaten voor eindpunten die men altijd vooraf best transparant definieert. Medische tijdschriften en hun peer reviewers dienen erop toe te zien dat het studieprotocol publiek toegankelijk is vooraleer de studie start en dat bij de publicatie van de resultaten alle vooraf gekozen eindpunten correct vermeld worden.

1. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(3):35.
2. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009;361:1963-71.
3. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.

4. Mathieu S, Boutron I, Moher D, et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.
5. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: an observational study. *Ann Fam Med* 2009;7:542-6.

Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? Een vervolg...

● Klinische vraag

Wat is het meest effectieve en meest veilige insulineschema wanneer insuline-analogen gedurende drie jaar worden toegevoegd aan een maximaal getolereerde orale behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes?

● Achtergrond

Ondanks een progressieve toename van het gebruik van orale antidiabetica (vaak in combinatie) zullen de meeste type 2-diabetici vroeg of laat insuline nodig hebben. Insuline wordt meestal aan de bestaande orale behandeling toegevoegd. In Minerva (2008) bespraken we de tussentijdse resultaten (na één jaar) van de eerste grootschalige studie die verschillende insulineschema's van insuline-analogen met elkaar vergelijkt¹. Onlangs zijn de resultaten na drie jaar behandeling gepubliceerd.

Analyse

P. Van Crombrugge

Referentie

Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

Bestudeerde populatie

- 708 personen, met een gemiddelde leeftijd van 61,7 jaar (SD ± 9,8), die gemiddeld reeds negen jaar type 2-diabetes hadden en nog geen insuline kregen
- HbA1c bij aanvang tussen 7 en 10% (gemiddeld 8,5%) ondanks behandeling met de maximaal getolereerde dosis van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden; gemiddelde BMI 29,8 ± 4,6; 92,2% blanken; 64,1% mannen
- exclusiecriteria: nierfunctiebeperking, leverlijden, ernstige diabetescomplicaties, significant hartlijden, hypoglykemieproblemen, ongecontroleerde hypertensie.

Onderzoeksopzet

- **open label**, gerandomiseerd onderzoek
- drie behandelingsgroepen: bifasisch insuline aspart tweemaal daags (n=235); prandiaal insuline aspart driemaal daags (n=239); basaal insuline detemir eenmaal daags (of tweemaal indien nodig) (n=234)
- stopzetting van de hypoglykemiërende sulfamiden en toevoeging van een tweede soort insuline indien HbA1c >10% of twee opeenvolgende waarden >8,0% tijdens het eerste jaar en indien HbA1c >6,5% tijdens de volgende jaren
- toevoeging van prandiale insuline 's middags in de bifasische groep, basale insuline 's avonds in de prandiale groep en prandiale insuline 's morgens, 's middags en 's avonds in de basale groep.

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaat:** HbA1c na drie jaar
- **secundaire uitkomstmaten:** o.a. aantal patiënten met HbA1c ≤6,5%, incidentie van ernstige hypoglykemie per patiënt, gewichtstoename, kwaliteit van leven.

Resultaten

- HbA1c na drie jaar: geen significant verschil tussen de bifasische (7,1%), prandiale (6,8%) en basale groep (6,9%)
- aantal patiënten met HbA1c ≤6,5%: significant lager in de bifasische groep (31,9%) dan in de prandiale (44,8%) en de basale groep (43,2%)
- mediane incidentie van ernstige hypoglykemie per patiënt per jaar: 1,7 in de basale groep, 3,0 in de bifasische groep, en 5,7 in de prandiale groep (p<0,001 voor alle verschillen)
- gemiddelde gewichtstoename: +6,4 kg in de prandiale groep, +5,7 kg in de bifasische groep en +3,6 kg in de basale groep
- significant meer ernstige ongewenste effecten in de bifasische groep, geen significant verschil tussen de drie groepen in aantal niet-ernstige ongewenste effecten
- geen significant verschil tussen de drie groepen voor globale mortaliteit, wel voor cardiovasculaire sterfte: vier sterfgevallen in de bifasische groep, negen in de prandiale groep en één in de basale groep (p=0,002)
- geen significante wijziging in kwaliteit van leven drie jaar na het opstarten van insuline.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten die een basaal of prandiaal insulineschema aan hun behandeling met orale antidiabetica toevoegden, een betere glykemiecontrole hadden dan patiënten die een bifasisch insulineschema toevoegden. Bij de groep die basale insuline aan de bestaande behandeling toevoegde, was de incidentie van hypoglykemie lager en was de gewichtstoename minder.

Financiering: Novo Nordisk en Diabetes U.K.

Belangenconflicten: de hoofdauteur en twee van de zes medeauteurs vermelden dat ze honoraria ontvingen van verschillende farmaceutische firma's voor uiteenlopende redenen.

1. Van Crombrugge P. Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? *Minerva* 2008;7(5):72-73.
2. Chevalier P, Jandrain B. Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole? *Minerva* 2009;8(6):82-3.
3. Lasserson DS, Claszou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
4. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. *Berchem/Cent. WVVH/VDV*, 2005.

5. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels C, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.

Methodologische beschouwingen

Zoals we bij de bespreking van de eerste publicatie stelden¹, laat dit soort interventie alleen een open labelprotocol toe met verschillende insulineschema's, verschillende algoritmes voor dosisaanpassing van insuline en individuele aanpassing van de dosis insuline volgens het HbA1c en de glucosemetingen door de patiënt. Door de keuze van HbA1c als primaire uitkomstmaat had het open labelprotocol waarschijnlijk weinig invloed op de resultaten. De auteurs motiveren niet waarom ze verkozen om alleen insuline-analogen (van dezelfde firma) te gebruiken. NPH-insuline is immers nog steeds de eerste keuze insulinebehandeling bij type 2-diabetes. We verwachten echter niet dat de farmaceutische industrie of andere instanties in de toekomst nog studies zullen financieren die klassieke humane insuline vergelijken met insuline-analogen.

Resultaten in perspectief

Bij deze studiepopulatie met type 2-diabetes en onvoldoende glykemiecontrole (HbA1c rond de 8,5% bij de start) leidde het gebruik van één soort insuline na één jaar tot een kleine, maar klinisch relevante daling van HbA1c van 0,8 tot 1,4%. Slechts een minderheid (8 tot 24%) bereikte een HbA1c $\leq 6,5\%$ ¹. Gedurende de twee daaropvolgende jaren werd bij 68 tot 82% van de patiënten een tweede insuline toegevoegd. Door het toevoegen van een tweede insuline verdwenen geleidelijk de therapeutische verschillen tussen het oorspronkelijke basale en prandiale insulineschema, wat de interpretatie van de resultaten na drie jaar uiteraard bemoeilijkt. Wel is duidelijk dat er na drie jaar geen verschil meer was in HbA1c tussen de behandelingschema's. Hoewel de daling van HbA1c ten opzichte van de startwaarde verbeterde (1,2 tot 1,4%), bereikte meer dan de helft van de patiënten na drie jaar behandeling de streefwaarde van HbA1c $\leq 6,5\%$ niet. Dat toont aan dat het zeer moeilijk is om een HbA1c $\leq 6,5\%$ te bereiken. Bovendien was er na drie jaar geen verschil in mortaliteit tussen de drie groepen, niettegenstaande er in de bifasische groep significant minder patiënten een HbA1c $\leq 6,5\%$ bereikten dan in de twee andere groepen. Deze resultaten komen overeen met de bevindingen van recente studies bij oudere patiënten met reeds lang bestaande gecompliceerde type 2-diabetes (ACCORD, VADT). In deze studies werd zelfs aangetoond dat het hardnekkige nastreven van lage HbA1c-streefwaarden (zoals in deze studie) de mortaliteit doet stijgen².

De drie opstartschema's verschilden onderling vooral op het vlak van incidentie van hypoglykemie en van gewichtstoename. In vergelijking met de basale insulinegroep was de incidentie van hypoglykemie bijna tweemaal hoger in de bifasische groep en meer dan driemaal hoger in de prandiale groep. Gewichtstoename was merkkelijk lager met een basaal insulineschema. Op basis van deze verschillen besluiten de auteurs dat starten met een basaal insulineschema, met uitbreiding naar een combinatie van prandiale en basale insulines de voorkeur geniet. Merken we hierbij wel op dat in de bifasische groep de insulinedagdosissen significant lager was dan in de andere groepen. Een beter optitreeschema zou dus hypothetisch kunnen leiden tot een betere HbA1c in deze groep. Meer insuline zou dan echter op zijn beurt opnieuw kunnen leiden tot nog meer risico van hypoglykemie en nog meer gewichtstoename. Een recente meta-analyse over het gebruik van verschillende insuline-opstartschema's bij patiënten met type 2-diabetes kon slechts een beperkt aantal studies (waaronder deze) met een beperkt aantal patiënten includeren³. De resultaten voor HbA1c waren beter met een prandiaal en bifasisch schema dan met een basaal schema. Dat ging echter gepaard met een hogere insulinedagdosissen in de prandiale en de bifasische groep, zonder significant verschil in incidentie van hypoglykemie maar wel met meer gewichtstoename in de prandiale groep dan in de basale groep.

Voor de praktijk

De keuze voor een bepaald insulineschema zal afhangen van het risico van complicaties. Een basaal insulineschema vermindert het risico van ernstige hypoglykemie en leidt tot minder gewichtstoename. Ondanks het feit dat deze studie is uitgevoerd met insuline-analogen, ondersteunen de resultaten toch de huidige richtlijnen voor het opstarten van insuline bij slecht gecontroleerde type 2-diabetici. De huidige richtlijnen bevelen (grotendeels gesteund op expertopinion) namelijk aan om bij onvoldoende glykemiecontrole vóór het slapengaan een lage dosis (10 I.E.) NPH-insuline toe te voegen aan een behandeling met orale antidiabetica⁴⁻⁶. Voegen we hierbij aan toe dat behandeling van de cardiovasculaire risicofactoren bij deze patiënten primordiaal blijft.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde diabetes mellitus type 2, het toevoegen van insuline-analogen aan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden een significante daling van HbA1c veroorzaakt. De daling van HbA1c hangt niet af van het gebruikte insulineschema. Een basaal insulineschema gaat gepaard met minder hypoglykemiën en minder gewichtstoename.



Productnamen

- bifasisch insuline aspart: Novo Mix® 30, 50 en 70
- prandiaal insuline aspart: Novorapid®
- basaal insuline detemir: Levemir®

Langwerkende calciumantagonisten voor chronisch coronair hartlijden

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van langwerkende calciumantagonisten bij patiënten met chronisch coronair hartlijden?
- **Achtergrond** De resultaten van een meta-analyse (1999) toonden aan dat nifedipine met onmiddellijke vrijstelling of in monotherapie (in het geval van myocardischemie) een hoger risico van angor veroorzaakte¹. Voor de calciumantagonisten met vertraagde vrijstelling was dat niet het geval. Een update van het literatuuronderzoek was nodig.

Analyse

E. Schröder,
P. Chevalier

Referentie

Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:356-65.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE (1966 - augustus 2008)
- raadpleging van referenties van studies en van eerder gepubliceerde meta-analyses.

Geselecteerde studies

- RCT's die het effect evalueren van langwerkende calciumantagonisten bij patiënten met coronair hartlijden, vereiste opvolgingsduur van minimum één jaar, gemiddelde opvolgingsduur van 2,6 jaar (variërend van 1,0 tot 4,9 jaar)
- van de 100 gevonden RCT's beantwoordden er vijftien aan de inclusiecriteria (n=47 694, 17 studie-armen)
- vergelijkingen: tien studies versus placebo (n=7 992) en zeven studies versus andere antihypertensiva (ACE-inhibitoren of bèta-blokkers, n=16 251)
- calciumantagonisten: elf studies met dihydropyridine (nifedipine met vertraagde vrijstelling, amlodipine, felodipine, nisoldipine), vijf studies met niet-dihydropyridines (verapamil met vertraagde vrijstelling, mibefradil).

Bestudeerde populatie

- patiënten met coronair hartlijden: angor, myocardischemie, post myocardinfarct of post percutane angioplastie (naar gelang de studies)
- exclusie: patiënten met matig tot ernstig hartfalen werden vaak uitgesloten (behalve in vier studies).

Uitkomstmeting

- mortaliteit door eender welke oorzaak, cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA, angor, hartfalen.

Resultaten

- zie tabel
- dezelfde resultaten voor dihydropyridines en niet-dihydropyridines

- de resultaten voor calciumantagonisten versus placebo en calciumantagonisten versus een ander antihypertensivum waren vergelijkbaar, behalve significant minder hartfalen met calciumantagonisten versus placebo maar niet versus een ander antihypertensivum.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met coronair hartlijden de toediening van langwerkende calciumantagonisten (al of niet dihydropyridines) gepaard gaat met een vermindering van het risico van CVA, angor en hartfalen. Voor andere cardiovasculaire gebeurtenissen bestaan er geen verschillen in resultaat tussen calciumantagonisten en een ander antihypertensivum of placebo.

Financiering: geen financieringsbron vermeld

Belangenconflicten: de twee eerste auteurs hebben geen belangenconflicten, de derde auteur ontving vergoedingen van verschillende firma's voor uiteenlopende taken.

Tabel. Relatief risico voor de verschillende uitkomstmaten (met 95% BI) voor calciumantagonisten versus placebo of versus een ander antihypertensivum.

Uitkomstmaat	Relatief risico vs placebo of vs ander antihypertensivum	95% BI
Globale mortaliteit	0,99	0,94 tot 1,05
Cardiovasculaire mortaliteit	1,03	0,95 tot 1,11
Niet-fataal myocardinfarct	0,96	0,87 tot 1,06
Hartfalen	0,86	0,71 tot 1,05
CVA	0,79	0,70 tot 0,89
Angor*	0,82	0,72 tot 0,94

* heterogeniteit tussen de studies

1. Stason WB, Schmid CH, Niedzwiecki D, et al. Safety of nifedipine in angina pectoris: a meta-analysis. *Hypertension* 1999;33:24-31.
2. O'Toole L. Angina (chronic stable). *Clinical Evidence online*. Search date June 2007.
3. Rutten FH, Bohnen AM, Schreuder BP, et al. NHC-Standaard Stabiele angina pectoris (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:83-95.

4. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.
5. Hubens V, Jonckheer P, Laperche J, et al. Cahier de prévention. Le risque cardiovasculaire global. Institut de Médecine Préventive, SSMC. www.ssmg.be
6. RIZIV. Het doemstig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van stabiele angor. Juryrapport. Consensusvergadering, 23 november 2006.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is correct. De auteurs zochten in verschillende databanken. Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. De evaluatie van de methodologische kwaliteit gebeurde volgens de Jadad-score. De auteurs konden geen publicatiebias aantonen. Ze spoorden **heterogeniteit** op aan de hand van de **Chi²**- en de **I²**-toetsen. De analyse werd uitgevoerd volgens het **fixed** of **random effects** model naargelang de aan- of afwezigheid van statistische heterogeniteit. Voor verschillende variabelen voerden ze sensitiviteitsanalyses uit: de specifiek beoogde pathologie (angor, myocardischemie, post myocardinfarct of post percutane angioplastie), co-morbiditeit (hartfalen, hypertensie) en de klasse van de geëvalueerde calciumantagonisten. De auteurs namen de definitie van coronair hartlijden over van de oorspronkelijke studies maar geven toe dat deze niet altijd identiek was. Soms includeerden ze alleen de studie-armen die voldeden aan de inclusiecriteria. De actieve producten waarmee vergeleken werd waren andere antihypertensiva: bèta-blokkers en ACE-inhibitoren. ACE-inhibitoren zijn strikt genomen geen anti-anginosa. Voor de vergelijking met deze producten was een correctie van de gegevens in functie van de daling van de bloeddrukwaarden nuttig geweest om te achterhalen of het gunstige effect al of niet verband hield met een daling van de bloeddruk.

Resultaten in perspectief

In 1999 verscheen er een meta-analyse van 60 studies (n=3096) die aantoonde dat er geen statistisch significant verschil was tussen nifedipine en een vergelijkingsproduct voor cardiovasculaire gebeurtenissen, angoraanvallen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen¹. Het aantal angoraanvallen verhoogde echter wel met nifedipine met onmiddellijke vrijstelling (OR 4,19; 95% BI van 1,41 tot 12,49) en met nifedipine in monotherapie (OR 2,61; 95% BI van 1,30 tot 5,26). De originele studies includeerden echter weinig patiënten (maximum 50 in 80% van de studies) en waren van korte duur.

De hier besproken meta-analyse evalueerde alleen de langwerkende calciumantagonisten. Uit de resultaten kunnen we besluiten dat deze geneesmiddelen in vergelijking met placebo, bèta-blokkers of ACE-inhibitoren, het cardiovasculaire risico niet verhogen. Anderzijds kunnen we geen gunstig effect vaststellen op de prognose (overlijden, infarct). De relatieve risico's bevinden zich dicht bij 1 (geen verschil), maar met smalle betrouwbaarheidsintervallen wat wijst op voldoende precisie en power. Om het risico van CVA te verlagen kan men een NNT van 167 berekenen (berekening door de duiders van deze bijdrage voor alle studies samen en een

behandelingsduur van 1,1 tot 4,9 jaar, betrouwbaarheidsinterval niet aangegeven). In de drie RCT's bij patiënten met hartfalen en met hartfalen als uitkomstmaat, verhoogden calciumantagonisten het risico van verergering van het hartfalen niet. Patiënten met matig tot ernstig hartfalen waren in de meeste andere studies echter uitgesloten, waardoor het moeilijk is om hierover een definitief besluit te trekken. Uit de sensitiviteitsanalyse bleek dat calciumantagonisten voor sommige eindpunten gunstiger resultaten gaven naargelang de beoogde pathologie van de studie (zie vorige paragraaf), maar niet naargelang het type calciumantagonist, waardoor het niet mogelijk is om één specifieke calciumantagonist aan te bevelen.

Deze meta-analyse hield geen rekening met co-behandelingen (statines, aspirine of andere antihypertensiva) die toch essentieel zijn om het globale cardiovasculaire risico te verminderen. Indien in deze meta-analyse een gunstig effect werd vastgesteld van calciumantagonisten voor sommige eindpunten (CVA, angor), dan was dit vaak in associatie met andere behandelingen (bv. bèta-blokkers in 63 tot 80% of statines in 68 tot 83% van de grote studies). Deze meta-analyse hield bij de analyse van de resultaten evenmin rekening met co-morbiditeiten, wegens het ontbreken van individuele gegevens.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van stabiele angor zijn verschillende geneesmiddelenklassen effectief in monotherapie of in associatie: bèta-blokkers, calciumantagonisten en nitraten². De aanbevelingen zijn de laatste jaren geëvolueerd van een aanpak van stabiele angor³ naar een meer globale aanpak van het cardiovasculaire risico^{4,5}. Dat betekent dat naast de symptomatische medicamenteuze behandeling van stabiele angor en een eventuele coronaire arteriële interventie, men alle cardiovasculaire risicofactoren aanpakt en de onderbouwde medicamenteuze therapie opstart, rekening houdende met de symptomen en de co-morbiditeit van de patiënt: anti-aggregantia, hypolipemiserende middelen, met daarnaast ACE-inhibitoren (of sartanen), bèta-blokkers of calciumantagonisten⁶. Rookstop is van primordiaal belang.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat bij stabiele angor langwerkende calciumantagonisten (meestal in co-behandeling) het risico van angor en CVA verminderen. De kortwerkende calciumantagonisten daarentegen verhogen dat risico. Deze vaststelling komt overeen met de huidige aanbevelingen om angor symptomatisch te behandelen met een bèta-blokker en/of een calciumantagonist. De aanpak van het globale cardiovasculaire risico blijft essentieel.

ACE-inhibitoren of sartanen voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de onderlinge werkzaamheid en veiligheid van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten voor de behandeling van essentiële hypertensie?
- **Achtergrond** Zowel van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren) als van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) is een efficiënte werking aangetoond op bloeddrukcontrole bij de behandeling van essentiële hypertensie¹⁻³. Onderlinge vergelijkingen zijn echter zeldzaam en uit de resultaten kunnen we geen besluiten trekken. ACE-inhibitoren zouden ook meer aanleiding geven tot ongewenste effecten (droge hoest, angio-oedeem), maar dit is onvoldoende aangetoond.

Analyse
P. De Cort

Referentie

Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16-29.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (van 1966 tot 2007), Cochrane Central Register for Controlled Trials (van 1988 tot 2006), Scientific Resource Center (bibliografieën overgemaakt door de farmaceutische industrie)
- referentielijsten van systematische reviews.

Geselecteerde studies

- inclusie van 69 studies (op 1 185 gevonden artikels) die gedurende minstens twaalf weken ACE-inhibitoren vergeleken met sartanen bij volwassenen van minstens achttien jaar met essentiële hypertensie
- zowel gerandomiseerde (N=47) als niet-gerandomiseerde (N=1), gecontroleerde interventie-onderzoeken, als retrospectief (N=9), prospectief (N=2), **dwarsdoorsnede**-cohort- (N=1), en case-controlonderzoek (N=1)
- rechtstreeks vergelijkend onderzoek, zowel tussen twee specifieke geneesmiddelen, als tussen groepen van niet-specifieke ACE-inhibitoren en sartanen, als tussen specifieke ACE-inhibitoren en sartanen in vaste associatie (met hetzelfde geneesmiddel, bijvoorbeeld hydrochloorthiazide); tijdens het verloop van de studie mocht in beide groepen eenzelfde antihypertensivum toegevoegd worden
- exclusiecriteria: studies met minder dan twintig patiënten.

Bestudeerde populatie

- geen gegevens over het totale aantal deelnemers en de karakteristieken van de deelnemers in de verschillende studies
- de definitie van hypertensie hing af van de individuele auteurs.

Uitkomstmeting

- klinische eindpunten: bloeddrukcontrole, mortaliteit, belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen, kwaliteit van leven, therapietrouw
- intermediaire eindpunten: lipidenprofiel, glykemiecontrole, linkerventrikelhypertrofie en -functie, nierfunctie
- ongewenste effecten.

Resultaten

- geen verschil in bloeddrukcontrole tussen ACE-inhibitoren en sartanen (N=50 studies; n=13 532 patiënten)
- aantal patiënten met gecontroleerde bloeddruk onder monotherapie: geen significant verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen (**ARR** 1,3%; 95% BI van -1,0% tot 3,5%; p=0,26) (N=22; **random effects model**; I²=18%)
- geen significante verschillen voor mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven, therapietrouw
- droge hoest was frequenter in het geval van behandeling met ACE-inhibitoren dan met sartanen (gemiddeld 10% versus 3%) (N=29; I²=51,3%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten op basis van de bestaande evidence dat ACE-inhibitoren en sartanen een gelijkaardig effect hebben op bloeddrukcontrole en dat ACE-inhibitoren meer hoest veroorzaken dan sartanen. Gegevens over andere uitkomstmaten zijn beperkt.

Financiering: AHRQ, US Department of Health and Human Services

Belangenconflicten: Twee van de negen auteurs ontvingen vergoedingen van farmaceutische bedrijven.

1. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Minerva* 2001;30(7):324-7.
2. Herna BS, Wang MY, Heran IK, Wight JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.

4. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes? *Minerva* 2006;5(10):155-6.
5. Verpooten C.A. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? *Minerva* 2006;5(10):157-9.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier vooral om een beschrijvend literatuuroverzicht. Door het ontbreken van een funnel plot kunnen we geen objectieve uitspraken doen over eventuele publicatiebias. Een beschrijving van de onderzoekspopulatie ontbreekt. Dit is echter niet zo verwonderlijk, gezien in de verschillende geïncludeerde studies zelf de studiepopsaties slecht beschreven zijn. De auteurs gebruiken gevalideerde criteria om de kwaliteit van de geïncludeerde studies te bepalen als 'goed, matig en slecht'. Slechts vijf RCT's waren van goede methodologische kwaliteit. Daarnaast evalueerden de auteurs de 'toepasbaarheid' van de studies aan de hand van een gevalideerde lijst. Ze gebruikten vervolgens 'studiekwaliteit' en 'toepasbaarheid' samen om de mate van evidentie voor de verschillende uitkomstmaten te bepalen. De grote diversiteit van studiedesigns, eindpunten of afwezigheid ervan, studieduur, medicatiedosis en definities van hypertensie maakten pooling van de resultaten onmogelijk. Besluiten trekken over een effect op lange termijn was evenmin mogelijk, omdat slechts een derde van de studies langer dan zes maanden duurde.

Interpretatie van de resultaten en andere studies

Op basis van vijftig studies besluiten de auteurs met hoge graad van evidentie dat ACE-inhibitoren en sartanen een gelijkaardig effect hebben op bloeddrukcontrole. Ze deden toch een poging om de resultaten voor 'succesvolle bloeddrukcontrole met monotherapie' te poolen, hoewel de definitie voor dit eindpunt sterk varieerde van studie tot studie. Een significant verschil tussen sartanen en ACE-inhibitoren konden ze hierbij niet aantonen. Wel bleek dat voor sartanen minder frequent een tweede antihypertensivum moest toegevoegd worden. De auteurs wijten dit verschil aan een grotere behandelingsstop met ACE-inhibitoren in de retrospectieve cohortonderzoeken.

Slechts negen studies onderzochten het effect op harde eindpunten (mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit). De meeste studies sloten patiënten met belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis en co-morbiditeit uit. Twaalf van de zestien overlijdens deden zich voor in één studie die over een periode van vijf jaar het effect van telmisartan versus enalapril onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes en nefropathie. In deze studie was er geen verschil in mortaliteit tussen ACE-inhibitoren en sartanen³.

Noch voor sartanen, noch voor ACE-inhibitoren bestaat er bewijs dat ze de glykemie verbeteren. In dit verband herinneren we aan de meta-analyse van Abuissa⁴, die door een gebrekkige methodiek evenmin overtuigend kon aantonen dat een preventieve behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen bij hoogrisicopatiënten voor diabetes de ontwikkeling van diabetes afremt. Er was geen verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen op het gebied van renoprotectief effect. De meta-analyse van Casas⁵ toonde in dit verband aan dat zowel ACE-inhibitoren als sartanen waarschijnlijk enkel door een bloeddrukdalend effect de nierfunctie beschermen. Het verhoogde risico van hoest met ACE-inhibitoren in vergelijking met sartanen was duidelijker in de RCT's (N=26) dan in de niet-gerandomiseerde onderzoeken (N=3), waarschijnlijk omdat de ongewenste effecten in RCT's systematisch worden gerapporteerd. Hierdoor varieerde de **NNH** voor hoesten met ACE-inhibitoren versus sartanen van 15 in RCT's tot 87 in cohortonderzoeken. Angioedema werd slechts in een beperkt aantal studies met ACE-inhibitoren gerapporteerd, waardoor het onmogelijk is om de frequentie van voorkomen van dit ongewenste effect in de populatie te schatten.

Er zijn onvoldoende gegevens om het effect en de tolerantie van ACE-inhibitoren versus sartanen in bepaalde subgroepen te bepalen.

Voor de praktijk

Met uitzondering van de verhoogde kans op hoesten door het gebruik van ACE-inhibitoren versus sartanen, zijn beide geneesmiddelenklassen even effectief voor het controleren van de bloeddruk. Uit de beschikbare beschrijvende gegevens kunnen we afleiden dat er waarschijnlijk tussen beiden geen verschil bestaat in effect op cardiovasculaire eindpunten, totale sterfte, kwaliteit van leven en cardiovasculaire risicofactoren zoals lipidenprofiel, ontwikkelen van diabetes en linkerkamerhypertrofie. Grootschalig onderzoek op lange termijn is echter nodig om hierover een definitieve uitspraak te doen. Bij de keuze voor het gebruik van deze middelen spelen momenteel vooral economische overwegingen een beslissende rol.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat er tussen ACE-inhibitoren en sartanen geen verschil bestaat in controle van de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie. Hoesten komt meer voor met ACE-inhibitoren. Het verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen op het gebied van andere eindpunten, waaronder mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit, is niet duidelijk.



Cardiovasculaire veiligheid van tiotropium

- **Klinische vraag** Wat is de cardiovasculaire veiligheid van tiotropium bij COPD-patiënten?
- **Achtergrond** De resultaten van verschillende studies en van een meta-analyse (2008) wezen op een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen bij COPD-patiënten die anticholinergica via inhalatie, waaronder tiotropium, gebruikten¹. In een andere meta-analyse (2006) was er geen verhoging van het cardiovasculaire risico met tiotropium². Nadien verscheen de grote UPLIFT-studie over tiotropium^{3,4}. Rekening houdende met deze laatste studies, evalueerden de auteurs opnieuw de literatuur.

Analyse

P. Chevalier,

Referentie

Celli B, Decramer M, Leimer I, et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010;137:20-30.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- afgewerkte klinische studies uit de databank van de producent van tiotropium (Boehringer Ingelheim).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepen RCT's; studieduur van minstens vier weken
- 30 RCT's geïnccludeerd waarvan drie niet-gepubliceerd.

Bestudeerde populatie

- 19545 patiënten; COPD-criteria bevestigd via spirometrie (gemiddelde éénsecondewaarde $41 \pm 14\%$ van de voorspelde waarde); rokers met minstens tien **pakjaren**; minstens veertig jaar oud (gemiddelde leeftijd 65 ± 9 jaar); 76% mannen
- 10846 patiënten met tiotropium, 8699 met placebo
- exclusiecriteria in de originele studies (soms aangepast uit voorzorg): diagnose van astma, symptomatische prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals, geslotenhoekglaucoom, hospitalisatie voor hartfalen in het voorbije jaar, myocardinfarct in de voorbije zes maanden, levensbedreigende aritmie
- gelijktijdig gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica, theofylline, inhalatiecorticosteroiden toegelaten en ook langwerkende β_2 -mimetica in de recentere studies, waaronder de UPLIFT-studie (n=5993).

Uitkomstmeting

- globale mortaliteit
- **samengesteld eindpunt** van cardiovasculaire gebeurtenissen: cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, plotse dood, plotse cardiale sterfte, cardiale sterfte
- berekening van de incidentie ratio (IR): totaal aantal patiënten met een gebeurtenis gedeeld door de cumulatieve tijd van blootstelling aan de behandeling.

Resultaten

- globale mortaliteit: IR op 100 patiëntjaren van 3,44 met tiotropium en van 4,10 met placebo; RR 0,88 (95% BI van 0,77 tot 0,999)
- samengesteld eindpunt van cardiovasculaire gebeurtenissen: IR van 2,15 met tiotropium en van 2,67 met placebo; RR 0,83 (95% BI van 0,71 tot 0,98)
- cardiovasculaire mortaliteit: RR 0,77 (95% BI van 0,60 tot 0,98)
- myocardinfarct (totaal): RR 0,78 (95% BI van 0,59 tot 1,02)
- hartfalen: RR 0,82 (95% BI van 0,69 tot 0,98)
- CVA: RR 1,03 (95% BI van 0,79 tot 1,35).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tiotropium gepaard gaat met een daling van de globale mortaliteit, van de cardiovasculaire mortaliteit en van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering: *Boehringer Ingelheim en Pfizer*

Belangenconflicten: *drie van de zes auteurs zijn tewerkgesteld bij Boehringer Ingelheim, de firma die tiotropium commercialiseert; de overige drie auteurs zijn 'consultant' voor of lid van sprekersbureau's voor Boehringer Ingelheim en Pfizer, en kregen van deze firma's ook onderzoeksgelden.*

1. Singh S, Loke Y, Furberg C. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50.
2. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006;130:1695-703.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
4. Chevalier P. Tiotropium en verloop van de éénsecondewaarde bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):14-5.

5. Pedone C, Incalzi RA. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. [Comment] *N Engl J Med* 2009;360:185.
6. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Rep Crit Care Med* 2009;180:948-55.
7. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.

Methodologische beschouwingen

Het voordeel van deze meta-analyse is dat ze gebaseerd is op de individuele patiëntgegevens van placebogecontroleerde RCT's. Deze methode laat toe om de resultaten te interpreteren in het geval van **heterogeniteit**. Met een minder gebruikelijke test stelden de auteurs vast dat er geen heterogeniteit aanwezig was. Deze methode biedt het bijkomende voordeel dat de auteurs de cardiovasculaire ongewenste effecten konden rapporteren in functie van de tijd blootgesteld aan tiotropium. Dat is belangrijk gezien de grote studie-uitval in meerdere studies die bovendien vaak verschillend was tussen de tiotropium- en de placebogroep. Deze studie heeft ook talrijke beperkingen. Voor hun literatuurzoektocht beperkten de auteurs zich tot de databank van de producent van tiotropium. Ze includeerden ook enkele niet-gepubliceerde studies, waarvan er twee behoorden tot de studies met het grootste aantal patiënten en de langste onderzoeksduur (naast UPLIFT). De gegevens van deze studies werden door geen enkel onafhankelijk leesc comité gecontroleerd.

Voor de evaluatie van de ongewenste effecten van een geneesmiddel is het noodzakelijk om ook rekening te houden met de postmarketinggegevens. Deze gegevens zou men moeten toevoegen aan de resultaten van deze studie.

Resultaten in perspectief

In 2006 publiceerde de producent van tiotropium een meta-analyse met inclusie van 19 placebogecontroleerde RCT's ($n=7\,819$)². De auteurs besloten dat tiotropium geen significante invloed had op de globale mortaliteit (RR 0,76; 95% BI van 0,50 tot 1,16), noch op de cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,57; 95% BI van 0,26 tot 1,26). In 2008 voerden Singh et al. een niet door de farmaceutische industrie gefinancierde meta-analyse uit¹. Ze includeerden 17 RCT's ($n=14\,783$), waarvan er slechts twaalf tiotropium vergeleken met placebo of met een actieve behandeling. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA. Alle anticholinergica via inhalatie samen verhoogden het risico van dit primaire eindpunt, maar deze verhoging was niet significant voor tiotropium: RR 1,43 (95% BI van 0,95 tot 2,16). Ipratropium verhoogde daarentegen wel significant het risico. De auteurs beschikten echter niet over de individuele patiëntgegevens en dus niet over de periode van blootstelling aan de behandeling. Dit zou, naast de verschillende inclusiecriteria, het verschil in resultaten tussen deze twee meta-analyses kunnen verklaren. De originele publicatie van de grote UPLIFT-studie bevat weinig details over cardiovasculaire gebeurtenissen³. De auteurs vermeldden voor myocardinfarct een RR van 0,73 (95% BI van 0,53 tot 1,00) en voor CVA een RR van 0,95 (95% BI van 0,70 tot 1,29). In antwoord op een lezersbrief verduidelijkten de auteurs dat het RR voor alle cardiovasculaire gebeurtenissen

0,81 (95% BI van 0,68 tot 0,97) en voor fatale cardiovasculaire gebeurtenissen 0,80 (95% BI van 0,64 tot 1,02) bedroeg⁵. In een latere publicatie van de UPLIFT-studie merken we dat de mortaliteitscijfers na 1 440 dagen significant lager waren met tiotropium, maar na 1 470 dagen was dat verschil niet meer significant (HR 0,89; 95% BI van 0,79 tot 1,02)⁶.

Een ander mogelijk probleem is dat beide meta-analyses verschillende studies includeerden. Singh et al. includeerden acht studies die in de hier besproken meta-analyse van Celli et al. niet zijn opgenomen.

De resultaten van deze nieuwe meta-analyse van studies uit de databank van de producent van tiotropium en met inclusie van de UPLIFT-studie, toonden volgens het besluit van de auteurs aan dat tiotropium in vergelijking met placebo een gunstig effect heeft op de globale mortaliteit, op cardiovasculaire mortaliteit en op cardiovasculaire gebeurtenissen. Een nauwkeurige analyse van de resultaten verplicht ons dat besluit sterk te nuanceren. Voor globale mortaliteit was het resultaat randsignificant en dus is de klinische relevantie onzeker. Voor de cardiovasculaire mortaliteit was het verschil statistisch significant in het voordeel van tiotropium, maar de cardiale en vasculaire mortaliteit afzonderlijk bekeken toonden geen statistisch significant voordeel van tiotropium. Voor cardiovasculaire gebeurtenissen was het verschil statistisch significant.

Op basis van deze resultaten kunnen we momenteel besluiten dat een verhoging van het cardiovasculaire risico met tiotropium niet is aangetoond en dat het bewijs voor een daling van het cardiovasculaire risico nog onvoldoende onderbouwd is.

Voor de praktijk

Tiotropium heeft een bewezen effect bij patiënten met symptomatische COPD (dyspnoe, frequente exacerbaties) en met een ESW lager dan 50% van de voorspelde waarde. Ook van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica is de werkzaamheid aangetoond⁷. Er was gesuggereerd dat anticholinergica (o.a. tiotropium) het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen zouden verhogen. De hier besproken meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens van RCT's, laat niet toe om dat risico te bevestigen. Net zoals voor alle ongewenste effecten, in het bijzonder voor de zeldzame, zijn farmacovigilantie en observationele studies onontbeerlijk om de gegevens van originele RCT's aan te vullen.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat tiotropium het risico van globale mortaliteit niet verhoogt en de incidentie van cardiovasculaire accidenten zou kunnen dalen bij patiënten met COPD. De meta-analyse is gebaseerd op individuele patiëntgegevens van RCT's uitgevoerd door de producenten van tiotropium.



Diagnose van hoofdluis: hoofdinspectie of natkammen?

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van hoofdinspectie of natkammen om hoofdluizen op te sporen bij lagere schoolkinderen van zes tot twaalf jaar tijdens een hoofdluizenepidemie?
- **Achtergrond** De prevalentie van hoofdluizen bij zes- tot twaalfjarigen varieert in geïndustrialiseerde landen van 1 tot 3%¹. De diagnostische accuraatheid van hoofdinspectie en natkammen is onvoldoende onderzocht.

Analyse

N. Reusens,
T. Poelman

Referentie

Jahnke C, Bauer E, Hengge UR, Feldmeier H. Accuracy of diagnosis of pediculosis capitis: visual inspection vs wet combing. *Arch Dermatol* 2009;145:309-13.

Bestudeerde populatie

- 304 leerlingen van vijf basisscholen uit Braunschweig (tweede grootste stad in Nedersaksen, Duitsland); deze scholen meldden tussen februari en juni 2007 een luizeninfectie aan de stadsgezondheidsdienst
- leeftijd tussen zes en twaalf jaar, 141 meisjes en 159 jongens.

Onderzoeksopzet

- **indextest:** eerst hoofdinspectie bij alle kinderen (spreiden van het haar met behulp van een staafje en inspectie van slaapproef, streek achter de oren en nek); daarna natkammen bij driehonderd kinderen (vier weigerden) (haar bevochtigen met conditioner, vervolgens doorkammen met een gewone kam en nadien stukje per stukje drie- tot viermaal na elkaar met een luizenkam; na elke kambeurt werd de conditioner aan keukenpapier afgeveegd en werd elk gevangen object geïnspecteerd met een vergrootglas); beide onderzoeken werden uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar en blind voor het resultaat van de andere test; ze wisselden om de twee uur van test
- **referentietest:** resultaat van beide testen (positief wanneer één van de twee testen positief was).

Uitkomstmeting

- **primaire uitkomstmaat: sensitiviteit** van hoofdinspectie versus natkammethode om actieve (levende luizen) en doorgemaakte (neten zonder levende luizen) infectie op te sporen
- **secundaire uitkomstmaat:** accuraatheid van beide testen om de prevalentie van actieve infectie in de onderzochte populatie te schatten.

Resultaten

- 6,3% van de kinderen had luizen en eitjes/neten, 1,4% alleen luizen en 19,3% alleen eitjes/neten
- de sensitiviteit van hoofdinspectie versus beide testen samen om eitjes/neten en levende hoofdluizen op te sporen bedroeg resp. 86,1 (95% BI van 82,2 tot 90,0) en 28,6 (95% BI van 23,5 tot 33,7)
- de sensitiviteit van natkammethode versus beide testen samen om eitjes/neten en levende hoofdluizen op te sporen bedroeg resp. 68,4 (95% BI van 63,1 tot 73,7) en 90,5 (95% BI van 87,2 tot 93,8)
- geschatte prevalentie van actieve infectie: 2% met hoofdinspectie versus 6,3% met natkammethode ($p < 0,001$); geen significant verschil voor eitjes/neten (22,4% versus 18%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat natkammen een zeer accurate methode is om een actieve luizeninfectie te diagnosticeren. Hoofdinspectie is te verkiezen wanneer men de prevalentie van dragers van eitjes/neten wenst te kennen.

Financiering: Arztekommitee fur die dritte welt, Frankfurt (Duitsland) en de Kongregation der Franziskanerinnen, Salzburg (Duitsland); Pohl-Boskamp GmbH en Co. KG leverden gratis de luizenkammen. De sponsors kwamen niet tussen in de opzet, de uitvoering en de interpretatie van de studie en hadden geen invloed op de publicatie ervan.

Belangenconflicten: Twee auteurs kregen honoraria van en één auteur was tijdelijk 'consultant' bij Pohl-Boskamp GmbH en Co KG (producent van middelen tegen luizen).

1. Feldmeier H. Pediculosis capitis: die wichtigste parasitose des Kindesalters. *Kinder- und Jugendmedizin* 2006;6:249-259.
2. Pollack RJ, Kiszewski AE, Spielman A. Overdiagnosis and consequent mismanagement of head louse infestations in North America. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:689-693.
3. De Maeseneer J, Blokland I, Willems S, et al. Wet combing versus traditional scalp inspection to detect head lice in schoolchildren: observational study. *BMJ* 2000;321:1187-8.
4. Reusens N. Hoofdinspectie of nat kammen voor detectie van hoofdluis? *Minerva* 2002;31(1):42-3.

5. Balcioglu C, Burgess IF, Limoncu ME, et al. Plastic detection comb better than visual screening for diagnosis of head louse infestation. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1425-31.
6. Mumcuoglu KY, Friger M, Ioffe-Uspensky I, et al. Louse comb versus direct visual examination for the diagnosis of head louse infestations. *Pediatr Dermatol* 2001;18:9-12.
7. Burgess I. Head Lice. *Clinical Evidence online*.

Methodologische beschouwingen

In dit diagnostisch onderzoek zijn zowel hoofdinspectie als natkammen bij alle kinderen uitgevoerd door twee verschillende onderzoekers, blind voor het resultaat van de eerst uitgevoerde test. Het is echter niet duidelijk of de onderzoekers op de hoogte waren van de luizenepidemie in de onderzochte scholen. Omdat de natkammethode ook een therapeutische optie is om luizen te bestrijden, kozen de onderzoekers ervoor om eerst de hoofdinspectie uit te voeren. Omwille van ethische redenen werden neten of luizen die zichtbaar waren tijdens hoofdinspectie, reeds verwijderd vóór het natkammen. Dit kan het aantal vals-negatieven met de natkammethode kunstmatig verhoogd hebben. Als referentietest kozen de onderzoekers voor de combinatie van beide testen (positief wanneer één van beide testen positief was). Daardoor is het aantal vals-positieven voor beide testen per definitie gelijk aan nul en is het niet mogelijk om de **specificiteit** te bepalen. Volgens de onderzoekers is de specificiteit sowieso 100%, omdat geoefend personeel volgens hen perfect onderscheid kan maken tussen luizen en neten en tussen artefacten en andere parasieten. Bij onervaren klinici en leken is echter aangetoond dat zij in één op drie gevallen neten verwarren met artefacten².

Interpretatie van de resultaten

Om levende hoofdluizen op te sporen was de natkammethode overduidelijk gevoeliger (91% versus 29%) dan hoofdinspectie. Misschien is in werkelijkheid de sensitiviteit van natkammen nog beter. De twee vals-negatieven in deze studie kunnen immers veroorzaakt zijn door voorafgaande eliminatie na detectie met hoofdinspectie. Zeker is wel dat in deze Noord-Europese studiebevolking waar een luizenepidemie plaatsvond, het aantal actieve luizeninfecties met hoofdinspectie sterk onderschat werd. Daarentegen was de accuraatheid om een doorgemaakte infectie op te sporen voor beide testen vergelijkbaar. Omdat neten met hoofdinspectie vlugger en gemakkelijker detecteerbaar zijn, zou deze techniek de voorkeur kunnen genieten om de prevalentie van luizeninfectie binnen een bepaalde populatie (zoals schoolgemeenschappen) te volgen. Schoolartsen kunnen deze informatie ondermeer gebruiken om verspreiding van hoofdluizen tegen te gaan (zoals tijdig inlichten van schoolpersoneel, ouders, huisartsen). De aanwezigheid van levende versus dode neten, de afstand van neten tot de haarwortel (bij minder dan 5 mm zou de kans op levende neten vergroten) zouden kunnen helpen om een periode van actieve luizeninfectie te bepalen. De validiteit en de haalbaarheid van deze opsporingstechniek/diagnostiek blijft echter voorlopig nog onbekend.

Andere studies

Deze studie bevestigt een eerder uitgevoerd observationeel onderzoek bij 224 leerlingen van twee tot twaalf jaar op een lagere school in Gent^{3,4}. Ook hier screenden de onderzoekers achtereenvolgens met hoofdinspectie en natkammethode. Versus hoofdinspectie vonden zij met de natkammethode een dubbel zo hoge prevalentie van levende luizen. In twee andere onderzoeken stelde men met droog kammen een drie tot vier maal hogere prevalentie vast van luizen in vergelijking met hoofdinspectie^{5,6}. Deze laatste onderzoeken vonden echter plaats in landen met donkerharige personen (Turkije en Israël), wat de slechte resultaten van hoofdinspectie (zonder kammen) kan verklaren⁴. Merkwaardig genoeg is vergelijkend onderzoek tussen de natkammethode en droog kammen totnogtoe niet gebeurd.

Voor de praktijk

Het belangrijkste criterium om te starten met een behandeling bij luizeninfectie (bv. een pediculicide) is de aanwezigheid van levende luizen⁷. Natkammen is de meest efficiënte methode om levende luizen bij een persoon op te sporen. Het is echter een te omslachtige en te tijdrovende procedure om tijdens het consult bij de huisarts uit te voeren. Mits goede instructies kunnen ouders de techniek wel thuis gebruiken om luizen op te sporen bij hun kinderen. Hoofdinspectie is een eenvoudige manier om neten te detecteren. Opsporen van neten kan belangrijk zijn om de prevalentie van hoofdluizeninfectie binnen een schoolgemeenschap te volgen en hieraan de noodzakelijke diagnostische en therapeutische interventies te koppelen.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de natkammethode veel gevoeliger is dan hoofdinspectie om levende hoofdluizen bij een persoon op te sporen. Om neten op te sporen is hoofdinspectie even gevoelig als natkammen.



● Preventie van dementie: is ginkgo biloba effectief?

B. Michiels

Minerva besprak reeds eerder een studie waarbij het preventieve effect van ginkgo biloba op cognitieve achteruitgang bij gezonde bejaarden werd nagegaan¹. Dagelijkse inname van ginkgo biloba gedurende zes weken had geen enkel gunstig effect op de achteruitgang van de cognitie. Een recent herziene review van de Cochrane Collaboration over het effect van ginkgo biloba voor de behandeling van dementie besloot dat de resultaten van uitgevoerde studies inconsistent zijn². Het nut van ginkgo biloba voor de behandeling van dementie is bijgevolg nog steeds niet aangetoond.

In 2008 verscheen er een dubbelblinde, gerandomiseerde studie over het preventieve effect van een dagelijkse inname van 2 x 120 mg ginkgo biloba-extract bij ouderen met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar en met een normale cognitie of met milde

Een RCT bij meer dan 3 000 ouderen met normale cognitie of met milde cognitieve stoornissen kon na ruim zes jaar geen effect aantonen van 120 mg ginkgo biloba tweemaal daags op de preventie van dementie.

cognitieve stoornissen (ginkgo biloba: n=1 545 versus placebo: n=1 524)³. Na gemiddeld 6,1 jaar opvolging was er geen verschil in incidentie van dementie tussen de ginkgo biloba- en de placebogroep (3,3 versus 2,9/100 persoonjaren; HR 1,12 (95% BI van 0,94 tot 1,33)). Ook voor andere uitkomstmaten zoals geheugen, aandacht, taal, ruimtelijk inzicht en praxis konden de auteurs geen enkel voordeel aantonen voor ginkgo biloba⁴.

Referenties

1. Roland M, De Jonghe M. Kan Ginkgo biloba het geheugen verbeteren? *Minerva* 2003 2(5):79-80.
2. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.
3. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.
4. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663-70.

● Memantine combineren met cholinesterase-inhibitoren voor de behandeling van Alzheimer dementie?

B. Michiels

Tot nu toe waren er weinig argumenten om memantine in monotherapie of in combinatie met cholinesterase-inhibitoren zoals donepezil te gebruiken voor de behandeling van Alzheimerdementie. Uit onderzoek blijkt dat bij patiënten met matige tot ernstige Alzheimerdementie het effect op cognitie en gedrag na zes maanden behandeling gering is¹⁻⁴.

In een observationele studie van 943 patiënten met Alzheimerdementie onderzocht men het effect van memantine + cholinesterase-inhibitoren, cholinesterase-inhibitoren alleen of geen specifieke dementiebehandeling op uitstel van opname in een verzorgingsinstelling en op overlijden⁵. De cohort bestond voor 67% uit vrouwen, de gemiddelde leeftijd bedroeg 73,1 jaar en de gemiddelde MMSE was 18,2. Na een gemiddelde opvolging van 62,3 maanden bleken cholinesterase-inhibitoren en memantine + cholinesterase-inhibitoren efficiënter te zijn dan geen behandeling om opname in een instelling uit te stellen (HR was resp. 0,37 (95% BI van 0,27 tot 0,48) en 0,29 (95% BI van 0,11 tot 0,72)). Er kon geen winst op tijd tot overlijden aangetoond worden. Een dergelijk groot effect van memantine en cholinesterase-inhibitoren is niet bevestigd in andere studies en staat in schril contrast met de zeer matige resultaten uit de beschikbare RCT's⁴. De combinatiegroep gebruikte opvallend meer multivitaminen, vitamine E en lipidenverlagende medicatie dan de groep met alleen cholinesterase-inhibitoren. De laatstgenoemde groep nam dan weer veel meer multivitaminen, vitamine E, lipidenverlagende medicatie, oestrogenen en aspirine dan de niet-behandelde groep. Dat kan er misschien op wijzen dat het resultaat niet door de medicatie zelf, maar wel door het verschil in sociale klasse werd veroorzaakt.

Het effect van memantine al of niet in combinatie met cholinesterase-inhibitoren voor de behandeling van Alzheimerdementie, blijft klinisch weinig relevant. Het blijft bovendien onduidelijk of bepaalde subgroepen meer baat kunnen hebben bij deze medicatie.

Het is evenmin duidelijk waarom er voor een specifieke behandeling is gekozen. Het is immers goed mogelijk dat de niet-behandelde groep sneller achteruitgang door bijvoorbeeld minder mantelzorg. Opnieuw blijkt hoe moeilijk het is om conclusies te trekken uit een cohortstudie. Gezien de grote beperkingen van deze cohortstudie, vragen de opvallend positieve resultaten bevestiging in andere studies (liefst RCT's met lange follow-up).

Referenties

1. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
2. Michiels B, Vermeire E. Memantine toegevoegd aan donepezil bij Alzheimer. *Minerva* 2004;3(8):129-31.
3. Vermeire E. Memantine bij de ziekte van Alzheimer. *Minerva* 2003;2(7):109-11.
4. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
5. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.



ARR - Absolute risicoreductie

Het absolute risicoverschil is het verschil in absolute waarde tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep.

Chi² toets

Met behulp van de Chi²-waarde kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

Cross-sectioneel onderzoek

Dit is een vorm van observationeel onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden van cross sectioneel onderzoek zijn het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Fixed effects model

Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond kan men gebruik maken van analyse met behulp van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Hard eindpunt

Datgene wat men meet om het resultaat van een gebeurtenis of interventie te meten, wordt eindpunt of uitkomst genoemd. Naar gelang de aard van het gekozen eindpunt kan men een onderscheid maken in 'harde eindpunten' zoals dood of aangetoonde morbiditeit en 'intermediaire' (of surrogaat) eindpunten. De intermediaire eindpunten zijn afgeleide parameters die meestal indirect samenhangen met harde eindpunten.

Heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze op deze punten van elkaar verschillen.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Indextest

Dit is in diagnostisch onderzoek de test waarvan de eigenschappen worden onderzocht.

NNH - Number Needed to Harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie of behandeling.

OR - Odds ratio

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Open (label) onderzoek

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Pakjaren tabagisme

Met het aantal pakjaren kan men berekenen hoeveel iemand rookt door het aantal jaren roken te vermenigvuldigen met het aantal sigaretten per dag en dit cijfer te delen door 20.

Primair eindpunt

Voor een studie definiëren onderzoekers een relevant eindpunt, het primaire eindpunt. De power nodig om een werkelijk verschil aan te tonen in deze studie, ligt arbitrair tussen 90 en 80%. De statistische analyse moet gebaseerd zijn op het primaire eindpunt.

Random-effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Referentietest (Eng: gold/criterion standard)

De referentietest of 'gouden standaard' is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte.

Samengesteld eindpunt

Het eindpunt van een studie is 'samengesteld' als het verschillende elementen bevat zoals bijvoorbeeld de combinatie van myocardinfarct, angor en mortaliteit. Een samengesteld eindpunt kan problemen stellen wanneer het meest doorwegende element (meest frequente, meeste voordeel van een behandeling) klinisch weinig relevant is.

SD - standaarddeviatie - SD (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Sensitiviteit

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).

Specificiteit

De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben).