

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body and tail extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Periodieke gezondheidsevaluatie M. Lemiengre	1
Minerva	Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica P. Chevalier	2
	Statines en perifere arteriële vaatziekte M. Lemiengre	4
	Aspirine of aspirine én anticoagulans bij perifeer arterieel vaatlijden? P. Chevalier	6
	De duur van een anticoagulerende behandeling bepalen met D-dimeren M. De Jonghe	8
	Kan ultrakorte screening accuraat depressie ontdekken in de eerste lijn? M. De Meyere	10
	Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's? M. Van de Castele	12
	Meglitinide analogen voor type 2-diabetes mellitus P. Van Crombrugge	14
	Vervolg op ...	
	• Associatie van clopidogrel en aspirine: niets nieuws	16
	• Heupprotectors: nog steeds geen bewijs voor preventie van fractures	16

Verklarende woordenlijst

Februari 2008

volume 7 ~ nummer 1



Colofon

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

medewerkers

• Redactiecomité

Algemene hoofdredactie: Marc De Meyere
Hoofdredactie: Pierre Chevalier
Bureau redactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe,
Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels,
Michel Roland, Etienne Vermeire

• 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 Vandeveld, Tom Poelman,
Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Marc De Meyere, Bergbos 233
B-9820 Merelbeke

Belangenvermenging

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 belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

met de steun van

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.



februari 2008

Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- M. De Meyere, Minerva, Universiteit Gent
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L. Vrouwziekenhuis, Aalst
- M. Van de Castele, Dienst Interne Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Leuven

Als je even stilstaat bij de inflatie van kwalitatieve eisen die allerhande instanties stellen aan de periodieke gezondheidsevaluatie van meestal gezonde patiënten en de beperkte mate waarin je als huisarts deze eisen invult, kan een gevoel van ernstig ondermaats werken als een koude rilling over je rug lopen. Patiëntenzorg voldoet best aan vier criteria: werkzaam, doeltreffend, doelmatig en billijk én toegankelijk¹. Wanneer men een periodieke gezondheidsevaluatie voorstelt als hoeksteen voor een goede patiëntenzorg, kan men het nut hiervan perfect nagaan door te zoeken in welke mate de vier criteria worden ingevuld.

Werkzaam

Het probleem van de werkzaamheid is waarschijnlijk het snelst ingevuld. Sinds jaar en dag brengen belangrijke instellingen als de U.S. Preventive Services Task Force, de Canadian Task Force on Preventive Health Care, maar ook de Nederlandse Standaarden en de Vlaamse aanbevelingen uitgebreide, wetenschappelijk goed onderbouwde rapporten uit die het periodiek evalueren van een aantal gezondheidsrisico's bij gezonde personen als evident voorstellen. Het effect van het periodiek evalueren van een aantal gezondheidsrisico's bij overigens gezonde mensen is meestal goed onderbouwd door middel van gecontroleerde, klinische experimenten, ofwel door het vergelijken van cohorten waarbij bij het ene cohort een evaluatie of een interventie gebeurde (bv. vaccinatie met een gecombineerd pneumokokkenvaccin) en bij het andere cohort de normale zorg werd aangeboden. Het effect van deze interventies is meestal niet alleen beschreven aan de hand van klinische eindpunten maar ook door middel van economische evaluaties.

Doeltreffend

Het in de praktijk brengen van al deze aanbevelingen lijkt echter een veel moeilijker onderneming. Borstkankerscreening is hiervan een goed voorbeeld. Er is waarschijnlijk geen enkel screeningsprogramma dat zo sterk ondersteund wordt door de overheid, de media en door herkenbare opiniemakers. In België werd voor 2003-2004 slechts 24% van de doelpopulatie voor het screeningsprogramma onderzocht door middel van een mammografie². Een onderzoek in opdracht van de Amerikaanse National Commission on Prevention Priorities berekende hoeveel QALY's er konden gered worden, wanneer men de bestaande screeningsdekking zou kunnen optrekken tot 90% van de populatie. De belangrijkste winsten worden gerealiseerd voor het periodiek opsporen van roken en het aanbieden van een korte interventie (1 300 000 QALY'S). Maar ook voor colorectale kanker, griepvaccinatie voor risicogroepen, borst- en cervixkanker en aspirineprophylaxis kon men nog aanzienlijke winst maken³. Deze studie

Bij gezonde patiënten periodiek de gezondheidsrisico's opvolgen die op basis van wetenschappelijke argumenten positief kunnen worden beïnvloed, is alleen mogelijk wanneer de huisarts voor die opdracht ondersteund wordt in het management van zijn praktijk.

maakt in elk geval duidelijk dat de doeltreffendheid van een periodieke evaluatie van bepaalde gezondheidsrisico's uitsluitend afhangt van de mate waarin artsen en patiënten gemotiveerd zijn om enerzijds dit aanbod te realiseren in de dagelijkse praktijk en anderzijds ook in te gaan op dit aanbod. Wanneer men echter de huisartspraktijk ging ondersteunen door het aanreiken van tools die het management van deze periodieke interventies mogelijk maken, nam in de ondersteunde praktijken het preventieaanbod in absolute cijfers toe met 22,8%⁴.

Doelmatig, billijk en toegankelijk

De overheid en de zorgverzekeraars hebben uiteraard hun eigen verantwoordelijkheid binnen deze problematiek. Hun eerste verantwoordelijkheid is het vastleggen van de prioriteiten. Niet elke preventieve interventie die doeltreffend is, realiseert een even grote winst in QALY's. Binnen de schaarste van de beschikbare middelen is men verplicht tot keuzes die zowel aan de bevolking als aan de zorgverstrekkers moeten gecommuniceerd worden. De investeringen in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en technologie staan soms in fel contrast met de investeringen in systemen die zorgverlening garanderen aan alle patiënten die deze nodig hebben en waardoor een veel grotere gezondheidswinst kan gerealiseerd worden⁵. Gezien het in deze context gaat om dekkingsgraden voor de ganse bevolking, is het toewijzen van bijvoorbeeld een preferentiële verstrekker van een bepaalde gezondheidsinterventie belangrijk. Ook hier hebben overheden en verzekeraars een belangrijke verantwoordelijkheid. Borstkankerscreening kan momenteel geïnitieerd worden door om het even welke arts en door een screeningscentrum en toch scoren we nog ondermaats wat de dekkingsgraad betreft. De vaccinatie tegen baarmoederskanker wordt geclaimd door huisartsen, gynaecologen en pediaters, terwijl iedereen weet dat de beste dekkingsgraad enkel kan gerealiseerd worden door leeftijdcohorten te vaccineren via het CLB.

Ook door softwarepakketten enkel te erkennen wanneer deze werkbare tools bevatten die het management van periodieke gezondheidsinterventies mogelijk maken, kan de doelmatigheid van de ingezette middelen worden verhoogd.

Een verdere liberalisering en de commercialisering van de gezondheidszorg zouden de toegang tot deze interventies voor bepaalde bevolkingsgroepen kunnen bemoeilijken⁶. Toezien op de toegankelijkheid van de zorg blijft de belangrijkste taak van de overheid.

1. Van Driel M. *The implementation of evidence in clinical care. Exploring the gap between knowledge and practice [Dissertation]. Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, 2007.*
2. *Nationale raad voor kwaliteitspromotie van het RIZIV. Platform Mammoscreeening (RIZIV, IMA, KCE, Paritaire Comité). Feedbackdocument, 2006.*
3. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, et al. *Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. Am J Prev Med 2006;31:52-61.*
4. Wolf SH, Johnson RE. *The break-even point: when medical advances*

are less important than improving the fidelity with which they are delivered. Ann Fam Med 2005;3:545-52.

5. Dubey V, Mathew R, Iglar K, et al. *Improving preventive service delivery at adult complete health check-ups: the Preventive Health Evidence-based Recommendation Form (PERFORM) cluster randomized controlled trial. BMC Fam Pract 2006;7:44.*
6. Willems S. *The socio-economic gradient in health: a never-ending story? A descriptive and explorative study in Belgium [Dissertation]. Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, 2005.*

Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica

Klinische vraag

Wat is het effect van pioglitazon in vergelijking met placebo of met andere orale antidiabetica op het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.

Achtergrond

Recent werd de cardiovasculaire veiligheid van rosiglitazon¹ en bij uitbreiding ook deze van pioglitazon in twijfel getrokken. Een studie met pioglitazon² bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico toonde geen significant effect aan van pioglitazon voor het vooropgestelde primaire eindpunt (totale mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit), maar stelde wel een toegenomen incidentie van hartinsufficiëntie vast³. Een analyse van het geheel van alle actuele gegevens over pioglitazon is evenwel nog niet uitgevoerd, evenmin als een vergelijking met rosiglitazon.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- individuele patiëntgegevens verkregen uit afgewerkte studies door de firma Takeda die het geneesmiddel produceert.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's die pioglitazon vergelijken met placebo of een ander actief product, meestal op vlak van werkzaamheid
- 19 RCT's werden geïncludeerd in de meta-analyse
- exclusie: twee niet-afgewerkte studies (niet beëindigd of niet vertaald), 20 studies (3 014 patiënten; niet door de producent uitgevoerd) werden uitgesloten omwille van het niet beschikbaar zijn van de volledige gegevens en omwille van het niet vermelden van het interval in optreden van events (weinig talrijk volgens de firma)
- gemiddelde studieduur: minder dan 24 maanden voor de meeste studies (60%).

Bestudeerde populatie

- 16 390 patiënten
- in het algemeen volwassen type 2-diabetici met onvolgende glykemiecontrole, met uitsluiting van patiënten met "een te hoog risico"

- duur medicatie-inname: 26% minder dan zes maanden, 18% van zes tot twaalf maanden, 16% van 12 tot 24 maanden, 40% méér dan 24 maanden (range: vier maanden tot 3,5 jaar)
- vergelijkingsproduct: placebo (N= drie; n=865), sulfonylurea (N= zes; n=5 125), metformine (N= één; n=1 164), rosiglitazon (N= één; n=735); gecombineerde behandeling in acht studies (n=8 501).

Uitkomstmeting

- **samengestelde primaire uitkomstmaat:** globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten: ernstige hartinsufficiëntie enerzijds; sterfte + ernstige hartinsufficiëntie anderzijds.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: pioglitazongroep 4,4% versus vergelijkingsgroep 5,7%; **HR 0,82 (95% BI 0,72 tot 0,94; p = 0,005)**; het risicoverschil wordt duidelijk na ongeveer één jaar
- ernstige hartinsufficiëntie: pioglitazongroep 2,3% versus vergelijkingsgroep (met rosiglitazon) 1,8%; HR 1,41 (95% BI 1,14 tot 1,76; p = 0,002)
- geen statistisch significant verschil voor de samengestelde uitkomstmaat overlijden + hartinsufficiëntie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in een grote populatie van diabetici een behandeling met pioglitazon geassocieerd is met een significant lager risico van overlijden, myocardinfarct en CVA. Hartinsufficiëntie is toegenomen met pioglitazon, evenwel zonder toename van mortaliteit.

Financiering: firma TAKEDA die de gegevens heeft verzameld.

Belangenvermenging: de auteurs verklaren onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van verschillende firma's en 'consultant' te zijn geweest voor enkele firma's.

1. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
2. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al.; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
3. Van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
4. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

5. Glitazones: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003;23:508.
6. Glitazones et oedèmes maculaires. *Rev Prescr* 2006;26:343.
7. Glitazones: fractures. *Rev Prescr* 2007;27:509.
8. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
9. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Oct 9; [Epub ahead of print].

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse beperkt zich tot studies die door de firma van pioglitazon werden uitgevoerd en includeert opzettelijk geen andere studies. Deze keuze wordt gemotiveerd door de onvolledigheid van gegevens in andere studies. **Publicatiebias** is dus aanwezig. Deze studies zijn ook van té korte duur om een uitkomstmaat als overlijden te evalueren. We moeten opmerken dat in het initiële protocol van de studies cardiovasculaire gebeurtenissen geen uitkomstmaten waren, met uitzondering van twee studies waaronder de PROactive-studie. Ook hartinsufficiëntie werd geregistreerd in twee andere studies. In de resterende studies zijn de gegevens afkomstig van meldingen over veiligheid, zonder **centrale registratie** van deze gebeurtenissen. Het grootste deel van de cardiovasculaire gebeurtenissen in deze meta-analyse deed zich voor in de PROactive-studie. Het is dus verre van zeker dat de resultaten een trouwe weergave zijn van alle studies samen. De auteurs voeren een I^2 test uit van de onderzochte uitkomstmaten maar kunnen geen heterogeniteit aantonen. De follow-up van de verschillende studies is kleiner dan deze met rosiglitazon. Er is slechts één vergelijkende studie met metformine waarvan het cardiovasculaire voordeel gekend is, en één met rosiglitazon waarvan het toegenomen cardiovasculaire risico eveneens werd aangetoond. De diversiteit in vergelijkingsproducten (placebo in drie studies) maakt een directe vergelijking met alle producten noodzakelijk.

Interpretatie van de resultaten

De belangrijke demografische kenmerken die toelaten om verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen te voorspellen, worden in het merendeel van de studies niet vermeld. Dit maakt extrapolatie van de resultaten nauwelijks mogelijk. Het is allerminst zeker dat in deze meta-analyse de gunstige resultaten voor de primaire uitkomst een trouwe weergave zijn van de som van alle uitgevoerde studies (zie *vorige paragraaf*). Het is nog minder zeker dat deze gunstige resultaten overeenkomen met de dagelijkse praktijk met minder geselecteerde patiënten en dus met een potentieel hoger risico. In de PROactive-studie (geïncludeerd in deze meta-analyse) ging het om risicopatiënten: 5 238 deelnemers met een macrovasculaire ziekte (48% met ischemische coronaire pathologie, 47% met myocardinfarct in de voorgeschiedenis, 19% met CVA, 31% met PTCA of coronaire overbrugging en 49% met minstens twee macrovasculaire criteria gedefinieerd voor inclusie). Deze studie toont geen voordeel voor de zeer brede, samengestelde primaire uitkomstmaat (HR 0,90; 95% BI 0,80 tot 1,02;

$p = 0,095$)³. De patiënten in de PROactive-studie zijn gemiddeld ouder (62 jaar) dan in de andere studies met pioglitazon (57 jaar) en hebben dus een hoger risico. Ondanks de initieel hoge verwachtingen werd een cardiovasculair voordeel niet aangetoond. Is dit geneesmiddel dan effectiever dan de andere orale antidiabetica? In een recente Cochrane review⁴ besluiten de auteurs dat er geen relevant klinisch verschil is in termen van betere HbA_{1c}-waarden (intermediaire uitkomstmaat) en dat er geen bewezen voordeel is op het gebied van uitkomstmaten in verband met de klinische toestand van de patiënt (morbimortaliteit, ongewenste effecten, levenskwaliteit) of op gebied van kosten.

Andere ongewenste effecten

Het risico van verslechteren van een hartinsufficiëntie tijdens een behandeling met pioglitazon of een ander thiazolidinedione is bekend. Een hepatisch risico werd eveneens signaleerd⁵. Andere risico's werden meer recent gerapporteerd: maculair oedeem⁶ en fracturen^{4,7} bij de vrouw. Metformine is het enige antidiabeticum dat niet geassocieerd wordt met een schadelijk effect bij diabetici met hartinsufficiëntie.

Andere gegevens bruikbaar voor de praktijk?

Daar een toegenomen cardiovasculair risico (myocardinfarct, overlijden) zoals voor rosiglitazon, momenteel niet is aangetoond voor pioglitazon, zou het voordeel voor de samengestelde uitkomstmaat in deze meta-analyse bevestigd moeten worden in prospectieve studies die deze events als uitkomstmaat nemen. Een meta-analyse die de werkzaamheid en de veiligheid van alle orale antidiabetica onderzocht⁸, besluit dat de oude orale antidiabetica (tweede generatie sulfonylurea, metformine) in vergelijking met de nieuwe duurder (thiazolidinedionen, alfa-glucosidase-inhibitoren, gliniden) een gelijkaardig of een groter effect hebben op glykemiecontrole, lipiden en andere intermediaire uitkomstmaten. Uit een andere recente meta-analyse⁹ blijkt ook dat voor alle studies met orale antidiabetica, toegevoegd aan metformine, de vermindering van HbA_{1c} groter is met hypoglykemiërende sulfamides dan met thiazolidinediones. In de schaarse directe vergelijkingen zijn hypoglykemiërende sulfamiden werkzamer dan thiazolidinedionen. In geval van onvoldoende regeling van type 2-diabetes met enkel metformine (eerste keuze en bewezen vermindering van macro- en microvasculair risico), lijkt het dus in de praktijk raadzamer om aan metformine een sulfonylurea toe te voegen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse includeert enkel studies van de firma die pioglitazon produceert. Bij type 2-diabetici heeft pioglitazon een voordeel in de preventie van overlijden, myocardinfarct en CVA versus elk vergelijkingsproduct (waaronder rosiglitazon of andere combinaties met orale antidiabetica die het risico kunnen vergroten) of versus placebo. Het risico van hartinsufficiëntie neemt toe. Extrapolatie van de resultaten is niet mogelijk: de patiëntengroep is slecht omschreven en personen met een "te hoog risico" werden geëxcludeerd. Deze meta-analyse kan dus onvoldoende bewijzen aanbrenge die de veiligheid van pioglitazon garanderen, waarvan de werkzaamheid bovendien minder groot is dan deze van andere orale antidiabetica (tweede generatie sulfonylurea, metformine). Als toevoeging aan metformine blijkt pioglitazon minder werkzaam te zijn dan sulfonylurea.

Klinische vraag

Wat is het effect van simvastatine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden ongeacht hun initiële (LDL-) cholesterolniveau?

Duiding

M. Lemiengre

Bespreking van

Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.

Achtergrond

Wanneer we patiënten behandelen met een statine zien we hun risico van cardiovasculaire aandoeningen met gemiddeld 25% dalen, onafhankelijk van hun initiële cardiovasculaire risico¹. Perifeer arterieel vaatlijden is gecorreleerd met een belangrijke toename van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit². De 'Heart Protection Study' (HPS) wilde het effect van 40 mg simvastatine onderzoeken in een populatie met een zeer verscheiden cardiovasculair risico. In deze analyse onderzoekt men het effect binnen de groep met perifeer arterieel vaatlijden.

Bestudeerde populatie

HPS-studie

- inclusie: 20.536 personen met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar (28% >70 jaar; 25% vrouw), met een niet-nuchtere totale cholesterolemie > 135 mg/dl én met een belangrijk vijfjaarsrisico van overlijden door coronaire hartziekte
- 65% had een voorgeschiedenis van coronaire hartlijden waarvan 11% bijkomend cerebrovasculaire pathologie, 30% perifeer arterieel vaatlijden (PAV) en 14% diabetes mellitus
- van de patiënten zonder coronaire hartlijden had 25% een cerebrovasculaire pathologie, 37% PAV en 55% diabetes mellitus
- exclusiecriteria: chronisch lever- en nierlijden, inflammatoire spierziekte, in behandeling met ciclosporine, fibraten of niacine (vit. B₃), vruchtbare vrouwen, ernstig hartfalen of beperkte levensverwachting.

Deze post-hoc analyse

- inclusie: 13.788 patiënten zonder PAV en 6.748 (33%) patiënten met PAV
- van de patiënten met PAV had 33% reeds arteriële chirurgie of angioplastie ondergaan, 2% had een amputatie achter de rug, 65% had symptomatische PAV, 60% had coronaire hartlijden, 8% cerebrovasculair vaatlijden, 23% diabetes, 21% was roker, 1% had enkel hypertensie als geïsoleerd risico.

Onderzoeksoepzet

- post-hoc analyse van HPS-studie, een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- vier weken placebobehandeling; nadien 40 mg simvastatine versus placebo

- follow-up: vier, zes en twaalf maanden na inclusie, gevolgd door zesmaandelijks controle
- totale studieduur: vijf jaar.

Uitkomstmeting (van de post-hoc analyse)

- eerste belangrijk vasculair accident (sterfte door coronaire hartlijden, niet-fataal hartinfarct, CVA, coronaire en niet-coronaire revascularisatieprocedures)
- perifere vasculaire accidenten (niet-coronaire revascularisatie, herstel aneurysma, amputatie, sterfte door PAV).

Resultaten

- eerste belangrijk vasculair accident onder behandeling met 40 mg simvastatine versus placebo: RRR 24% (95% BI 19 tot 28; p<0,0001) voor alle patiënten; RRR 22% (95% BI 15 tot 29, p<0,0001) voor patiënten met PAV; RRR 25% (95% BI 20 tot 31, p<0,0001) voor patiënten zonder PAV
- patiënten met versus zonder PAV: geen significant verschil in effect van de therapie met 40 mg simvastatine, noch voor de **samengestelde uitkomstmaat**, noch voor de afzonderlijke componenten van dit eindpunt
- eerste perifeer vasculair accident: behandeling met 40 mg simvastatine versus placebo: RRR 16% (95% BI 5 tot 25, p=0,006) voor alle patiënten; voor patiënten zonder PAV was dit verschil niet significant
- statistisch significante daling van 20% van het aantal niet-coronaire revascularisatieprocedures, carotisendarterectomie of angioplastiek
- geen effect op sterfte door PAV, heelkundige behandeling van aneurysma's of aantal amputaties.

Conclusie van de auteurs

Deze studie bewijst de voordelen van cholesterolverlagende therapie bij patiënten met PAV, onafhankelijk van hun initiële cholesterolniveau. Met een dagelijkse dosis van 40 mg simvastatine reduceert men het risico van een belangrijk vasculair accident met een kwart en het risico van PAV met een zesde. Men zou dus best bij elke patiënt met PAV een statinebehandeling overwegen.

Financiering: UK Medical Research Council, British Heart Foundation, Merck & Co, Roche vitamines Ltd

Belangenvermenging: honoraria of andere betalingen van de farmaceutische industrie werden niet geaccepteerd, behalve de kosten die gepaard gingen met het bijwonen van wetenschappelijke vergaderingen.

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
2. Colomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.

3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
4. Lemiengre M, van Driel M, Chevalier P, et al. New analyses of Heart Protection Study [Letter]. *Lancet* 2004;363:1827-8.

Methodologische bedenkingen

De HPS-studie³ maakt geen onderscheid tussen primaire en secundaire preventie maar includeert patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire pathologie (14,7% vasculaire mortaliteit in de placebogroep). Daarnaast wordt voor het eerst een belangrijke groep vrouwen opgenomen in een studie. Deze zeer brede inclusiecriteria en de grote groep geïncludeerde patiënten met verschillende risicoprofielen maakt een gestratificeerde analyse van de resultaten mogelijk. Methodologisch blijft dit een sterke studie. De eerder geformuleerde kritiek over de presentatie van de resultaten, namelijk het ontbreken van betrouwbaarheidsintervallen voor het absolute risico, maakt de inschatting van het klinische effect moeilijk⁴. Buiten het opnieuw onder de aandacht brengen van de studieresultaten hebben de opvolgstudies met specifieke risicogroepen (diabetes, CVA en nu PAV) weinig nieuws aan het licht gebracht dat niet af te lezen was uit de resultaten van de eerste publicatie.

De analyse per stratum is een secundaire analyse. Er gebeurde bij de inclusie immers geen randomisatie per risicocategorie. Zo zijn er bij de patiënten met PAV de helft meer rokers dan bij de groep zonder PAV. In de PAV-groep zijn er ook 10% minder patiënten met diabetes en 10% minder patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Voor deze verschillen werd de statistische significantie niet berekend en achteraf werd ook niet bekeken of deze verschillen de resultaten hebben beïnvloed. Fundamenteel is echter dat de auteurs niets publiceren over het primaire eindpunt uit de oorspronkelijke analyse. De HPS-studie had oorspronkelijk totale mortaliteit, coronaire mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken als primair eindpunt gekozen. Alle andere eindpunten waren ofwel secundair of werden zelfs toegevoegd in de loop van het onderzoek. Door nieuwe eindpunten te definiëren voor deze analyse mogen we wellicht besluiten dat de resultaten voor de oorspronkelijke primaire eindpunten statistisch niet significant waren. Verder valt op dat de nieuwe eindpunten zeer breed zijn samengesteld. Dit benadert misschien beter de klinische praktijk, maar het helpt resultaten wel wat makkelijker over de drempel van de statistische significantie.

Verder weten we niet voor welk onderdeel van het eindpunt het effect juist belangrijk is. Het effect op het optreden van een nieuw perifeer vasculair accident was in deze studie een nieuw gegeven. Het effect van simvastatine was enkel significant wanneer er reeds PAV, coronaire hartlijden of diabetes aanwezig was, de patiënt ouder was dan 65 of een LDL-cholesterol had hoger dan 100 mg/dl, kortom bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

Interpretatie van de resultaten

Verschillende langlopende cohortstudies tonen aan dat PAV een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire en zelfs totale mortaliteit⁵. Een ander langlopend cohortonderzoek toont na multivariate analyse aan dat het gebruik van een hogere dosis statine en het hebben van een lage LDL-cholesterol over de laatste zes maanden beide onafhankelijk zijn geassocieerd met een lagere totale en cardiale mortaliteit bij personen met PAV⁶. Een Cochrane review⁷ beschreef volgende effecten van statines bij patiënten met PAV: geen gegevens over het effect op de totale mortaliteit en een statistisch significant effect op alle cardiovasculaire incidenten (OR 0,74; 95% BI 0,67 tot 0,82; $p < 0,00001$), alle coronaire incidenten (OR 0,77; 95% BI 0,66 tot 0,89; $p = 0,0003$) en alle CVA's (OR 0,72; 95% BI 0,59 tot 0,88; $p = 0,001$). Deze resultaten zijn afkomstig uit een pooling van twee studies. Clinical Evidence weerhield in deze context enkel de resultaten van de HPS-studie⁴ als statistisch significant.

Voor de praktijk

Deze studie onderbouwt de keuze die gemaakt werd in de aanbeveling 'Gloobaal cardiovasculair risicobeheer'⁸ waar elk doorgemaakt persoonlijk ischemisch event, inclusief PAV, de patiënt klasseert in de hoogrisicogroep. Voor deze patiënten is een interventie met een statine echter onvoldoende. Door middel van zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies zal men trachten alle gekende risicofactoren te beïnvloeden om op die manier de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit terug te dringen.

● Besluit Minerva

Deze heranalyse van een oude studie toont aan dat bij patiënten met een initieel hoog cardiovasculair risico, met of zonder perifere arteriële vaatziekte, het toevoegen van 40 mg simvastatine aan de behandeling een daling voor een breed gedefinieerd eindpunt van ongeveer 24% voor gevolg heeft. Aanwezigheid van perifere arteriële vaatziekte klasseert de patiënt in de groep met verhoogd cardiovasculair risico.

5. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al; Kora Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population based study. *Eur Heart J* 2006;27:2580-7.

6. Ferringa HH, Karagiannis SE, van Wanning VH, et al. The effect of intensified lipid lowering therapy on long term prognosis in patients with peripheral

arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45:936-43.

7. Aung PP, Maxwell HC, Jepson RC, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.

8. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Gloobaal cardiovasculair risicoprofiel. Huisarts Nu* 2007;36:339-371.

Klinische vraag

Wat is het effect van een anti-aggregerende behandeling versus een anticoagulerende behandeling gecombineerd met anti-aggregantia ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij personen met perifeer arterieel vaatlijden?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27. (WAVE-studie)

Achtergrond

Personen die lijden aan perifeer arterieel vaatlijden vertonen een verhoogd (driedubbel) risico van myocardinfarct, CVA of overlijden door een cardiovasculaire oorzaak. Plaatjesremmers kunnen dit risico verlagen¹. Het effect van orale anticoagulantia voor deze indicatie is onduidelijk, evenmin als het effect van een combinatie van deze twee behandelingen.

Bestudeerde populatie

- mannen (74%) en vrouwen van 35 tot 85 jaar (gemiddelde leeftijd 64 jaar) met perifeer arterieel vaatlijden (onderste ledematen 82% of carotislijden of subclaviculair); risicopopulatie: 58% arteriële hypertensie, 27% diabetes, vaak tabagisme (49% in het verleden, 29% nu), polymedicatie (statines 55%, ACE 50%, bètablokkers 32%)
- exclusie: indicatie voor anticoagulatie, bloeding of verhoogd risico van bloeding, CVA in de voorbije zes maanden, noodzaak van dialyse
- 2417 patiënten komen in aanmerking tijdens de inclusieperiode, 2161 patiënten worden vervolgens gerandomiseerd.

Onderzoeksopzet

- internationale, multicenter, gerandomiseerde, **open** studie
- inclusieperiode: 2 tot 4 weken behandeling met orale anticoagulantia + anti-aggregantia
- randomisering van therapietrouwe patiënten met gestabiliseerde INR binnen de streefwaarden en afwezigheid van ongewenste effecten (bloeding)
- interventie: anti-aggregantia (aspirine - in méér dan 90% van de gevallen - aan een dosis van 81 tot 325 mg/dag, ticlopidine of clopidogrel) (n=1 081) versus anti-aggregantia + orale anticoagulantia (warfarine of acenocoumarol) (n=1 080) met streef-INR van 2,0 tot 3,0; follow-up van minstens 2,5 tot maximaal 3,5 jaar (gemiddelde van 35 maanden)
- analyse volgens intention to treat en **sensitiviteitsanalyses**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: myocardinfarct (MI), cardiovasculair accident (CVA), overlijden door cardiovasculaire oorzaak (CV sterfte)
- tweede primaire uitkomstmaat: MI, CVA, ernstige perifere arteriële ischemie of coronaire ischemie waarvoor een dringende interventie noodzakelijk is, CV sterfte
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld uit onder andere primaire uitkomstmaten en levensbedreigende, matige en mineure bloedingen.

Resultaten

- 0,1% 'lost to follow-up'
- behandelingsstop: in de groep met combinatiebehandeling: stopzetten van de anticoagulerende behandeling in 29,5% van de gevallen en stopzetten van de anti-aggregerende behandeling in 4,9% van de gevallen; in de groep met enkel anti-aggregantia: 1,9%
- resultaten: *zie tabel*.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden, de toevoeging van een anticoagulerende behandeling aan een anti-aggregerende behandeling niet effectiever is dan enkel de anti-aggregerende behandeling ter preventie van majeure cardiovasculaire complicaties. Anderzijds gaat de gecombineerde behandeling gepaard met een toegenomen risico van levensbedreigende bloedingen.

Financiering: Canadian Institutes of Health, Heart and Stroke Foundation of Ontario, Population Health Research Institute, Roche Diagnostics en DuPont Pharma. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging: geen

Tabel: Resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde voor de gecombineerde behandeling versus de behandeling met enkel anti-aggregantia.

Uitkomstmaat	Gecombineerde behandeling	Anti-aggregantia	RR (95% BI)	p-waarde
MI, CVA, CV sterfte	12,2%	13,3%	0,92 (0,73 tot 1,16)	0,48
MI, CVA, interventie voor ischemie, CV sterfte	15,9%	17,4%	0,91 (0,74 tot 1,12)	0,37
CV sterfte	6,1%	6,0%	1,04	
Levensbedreigende bloeding	4%	1,2%	3,41 (1,84 tot 6,35)	<0,001
Matige bloeding	2,9%	1,0%	2,82 (1,43 tot 5,58)	0,002
Mineure bloeding	38,6%	10,6%	2,82 (1,43 tot 5,58)	<0,001

Methodologische beschouwingen

Deze internationale, multicenter, gerandomiseerde studie is goed opgezet en het studieprotocol werd correct nageleefd. De studie is open maar er gebeurt een **centrale registratie** van gebeurtenissen waarvoor een nauwkeurige definitie was voorzien. Voor zover alle gebeurtenissen worden doorgegeven, vergroot dit de validiteit van de studie. De berekende **power** van de studie berust op het bereiken van een reductie van 25% voor de twee primaire uitkomstmaten. Gezien de literatuurzoektocht die de de auteurs uitvoerden, is dit verwonderlijk (zie paragraaf 'Andere studies'). De auteurs voeren sensitiviteitsanalyses uit die aantonen dat er geen verschil is in resultaten volgens de gemiddelde therapietrouw per centrum. Volgens de deelnemende landen stellen ze evenwel een beperkte heterogeniteit in resultaten ($p=0,06$) vast. In méér dan 90% van de gevallen is het anti-aggregans aspirine.

Bestudeerde populatie en resultaten

De geïncludeerde populatie heeft een sterk verhoogd cardiovasculair risico. De andere behandelingen worden eveneens lichtjes opgedreven tijdens het verloop van de studie, maar dit zonder verschil tussen de groepen. Bloedingen zijn frequent, ondanks de initiële exclusie van personen met een verhoogd risico van bloeding (NSAID-gebruik gedurende lange periode, voorgeschiedenis van gastrointestinale bloeding, recent CVA) en de selectie op het einde van de inclusieperiode (randomisatie enkel mogelijk in geval van het bereiken van de streef-INR, afwezigheid van bloeding en een goede therapietrouw). De INR blijft nochtans gedurende 62,8% van de studieduur binnen de streefwaarden; de INR is echter $< 2,0$ gedurende 30,8% van de follow-up duur. De auteurs stellen tevens 29,5% stopzettingen van anticoagulantia vast tijdens het verloop van de studie. De frequentie van ernstige hemorragieën en hemorragische CVA's is groter (respectievelijk 5,5/100 en 0,51/100 patiëntjaren) dan deze die wordt vastgesteld in studies die personen met coronaire ischemie includeren (0,57/100 en 0,12/100 patiëntjaren)².

Andere studies

Een anticoagulerende behandeling mét of zonder anti-aggregantia kan de frequentie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen verlagen bij patiënten met coronaire ischemie. De combinatie van orale anticoagulantia + aspirine

kan als alternatief voor enkel aspirine nuttig zijn in geval van een acuut coronair syndroom, indien de streef-INR van 2 tot 3 gerespecteerd wordt³. Het is op basis hiervan dat de auteurs deze studie hebben opgezet, omdat het effect van een combinatiebehandeling in geval van perifere arterieel vaatlijden nog twijfelachtig was. Eén enkele andere relevante studie⁴ heeft het effect onderzocht van een combinatie van warfarine (streef-INR 1,4 tot 2,8) met aspirine versus enkel aspirine (3,25 mg/dag) bij 831 patiënten met een perifere arteriële overbrugging (onderste lidmaat). Ze toont een toename van overlijden en van majeure hemorragieën in geval van een gecombineerde behandeling versus enkel aspirine. De auteurs van de hier besproken studie voerden een meta-analyse uit van negen studies over het effect van orale anticoagulerende behandeling versus geen behandeling in geval van perifere arterieel vaatlijden (4889 patiënten)⁴. Zij stellen een daling vast van mortaliteit en van occlusie van vaatgreffen, maar een toename van majeure bloedingen. Voor een orale anticoagulerende behandeling versus aspirine: geen verlaging van mortaliteit (OR 1,04; 95% BI 0,55 tot 1,29), geen verschil in occlusie van vaatgreffen (OR 0,91; 95% BI 0,77 tot 1,06) maar wel toename van majeure bloedingen (OR 1,96; 95% BI 1,43 tot 2,69). In vergelijking met enkel aspirine verhoogt een anticoagulerende behandeling plus aspirine de mortaliteit (OR 1,57; 95% BI 1,16 tot 2,12), geeft ze geen significant verschil in occlusie van vaatgreffen (OR 0,84; 95% BI 0,62 tot 1,12) en verhoogt ze het risico van majeure bloeding (OR 2,13; 95% BI 1,27 tot 3,57). Het is verbazingwekkend dat de auteurs op basis van deze meta-analyse een studieprotocol hebben ontwikkeld waarbij ze hoopten op voldoende power om een belangrijk verschil aan te tonen (zie hoger).

Voor de praktijk

In hun discussie vermelden de auteurs dat voor 1 000 patiënten gedurende drie jaar behandeld met een combinatie van anticoagulans + anti-aggregans versus enkel een anti-aggregans, 24 cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomen zouden worden. Maar een dergelijke berekening uitvoeren voor een statistisch niet-significant resultaat is onjuist (het aantal zou véél hoger kunnen zijn). Ze berekenen ook 28 levensbedreigende bloedingen méér (statistisch significant resultaat) in de combinatiegroep. Het bloedingsrisico met de combinatie anticoagulans + aspirine doet een mogelijk klinisch voordeel dus teniet.

● Besluit Minerva

Deze open, gerandomiseerde studie toont geen significant voordeel aan van de combinatie van aspirine met een anticoagulans versus enkel aspirine op het gebied van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden (vooral van de onderste ledematen of de carotiden). Integendeel, deze combinatie verhoogt significant het bloedingsrisico. Monotherapie met aspirine blijft dus de eerstekeuzebehandeling.

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
3. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai CG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-26.

4. Johnson WC, Willford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.
5. WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J* 2006;151:1-9.

De duur van een anticoagulerende behandeling bepalen met D-dimeren

Klinische vraag

Kan men aan de hand van het D-dimeergehalte beslissen om al dan niet een anticoagulerende behandeling verder te zetten in het kader van veneuze trombo-embolie (VTE)?

Duiding

M. De Jonghe

Bespreking van

Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9.

Achtergrond

Vitamine K-antagonisten zijn zeer effectief ter preventie van idiopatische veneuze trombo-embolische ziekte¹. Daarentegen staat het onvoldoende vast wat de optimale behandelingsstermijn is. De recidiefkans is het grootst 6 tot 12 maanden na een initiële episode en wordt daarna kleiner²; een mogelijke verlenging van de behandeling moet dus afgewogen worden tegenover het risico van majeure hemorragieën.

Bestudeerde populatie

- 624 patiënten tussen 18 en 85 jaar oud; 55,3% meer dan 65 jaar oud; 47,9% vrouwen met een eerste episode van idiopatische symptomatische VTE; VTE= diepe veneuze trombose (DVT), longembolie of beide
- DVT diagnostisch bevestigd door compressie-echografie of venografie; longembolie door een klinisch algoritme, ventilatie-perfusiescan of CT thorax, echo-doppler en D-dimeren
- vitamine K-antagonisten (warfarine of acenocoumarol) gedurende minstens 3 maanden (INR 2,5 (2,0-3,0))
- exclusie: ernstige leverziekte, ernstige nierinsufficiëntie, andere indicatie of contra-indicatie voor anticoagulantia, geringe levensverwachting.

Onderzoekopzet

- internationale, multicenter, prospectieve, observationele studie met **centrale registratie**
- stopzetting van alle anticoagulantia gedurende 30 (20-40) dagen na veneuze evaluatie voor posttrombotische verwikkelingen
- meten van D-dimeren: snelle, niet-ELISA, kwalitatieve techniek (Clearview Simplify D-dimer assay, Inverness Medical Professional Diagnostics)³ en opsporen van een eventuele trombofilie
- controlegroep: staken van anticoagulantia indien het D-dimeergehalte normaal is (n=385)
- randomisatie van patiënten met een abnormaal D-dimeergehalte in twee groepen: stoppen met elk anticoagulans (n=120) of herstarten van behandeling met vitamine K-antagonisten (INR 2-3) (n=103) gedurende gemiddeld 1,4 jaar
- follow-up iedere drie tot zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief VTE of ernstige hemorragie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- recidief VTE (resultaten gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, behandelingsduur met anticoagulantia)
 - significant hoger voor de patiënten met een abnormaal D-dimeergehalte waarbij geen enkele behandeling herstart werd versus de patiënten die opnieuw een anticoagulans kregen (RR 4,26; 95% BI 1,23 tot 14,6; p=0,02) en versus de patiënten met een normaal D-dimeergehalte (RR 2,27; 95% BI 1,15 tot 4,46; p=0,02)
 - geen significant verschil tussen de groep met normaal D-dimeergehalte en de groep met abnormaal D-dimeergehalte + herstarten van vitamine K-antagonisten (RR 2,46; 95% BI 0,71-8,46; p=0,15)
- majeure hemorragische gebeurtenissen: één van de patiënten die opnieuw een anticoagulans namen
- 25 patiënten veranderden van behandeling tijdens het verloop van de studie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten die een episode van idiopatische veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt en waarvan het D-dimeergehalte één maand na het stoppen van de behandeling met vitamine K-antagonisten abnormaal is, een significant verhoogd recidief risico hebben. Het verhoogde risico van recidief VTE wordt kleiner wanneer een behandeling met anticoagulantia hervat wordt. De optimale behandelingsduur in geval van een normaal D-dimeergehalte staat niet vast.

Financiering: Italian Federation of Anticoagulation Clinics en Department of Angiology and Blood Coagulation van het Universitair Ziekenhuis van Bologna (Italië).

Belangenvermenging: zes auteurs melden honoraria te hebben ontvangen van het laboratorium dat de meetinstrumenten heeft geleverd; andera belangenconflicten zijn niet vermeld.

Bedankt Mieke !



Enkel de zeer aandachtige lezer zal merken dat Mieke van Driel in de colofon niet meer als hoofdredacteur van de Nederlandstalige editie vermeld staat. Zij nam inderdaad afscheid van Minerva. Gedurende ongeveer negen jaar was ze een sterktemaker binnen de redactie. Met heel veel inzet las ze tekst na tekst zorgvuldig na en heel wat auteurs ondervonden aan de lijve dat 'goed' voor Mieke nooit 'voldoende' was. Het moest af zijn, correct, wetenschappelijk goed geargumenteerde, degelijk onderbouwd en geschreven in een heldere en toegankelijke taal. Tijdens deze negen jaar namen haar kennis en inzichten in verband met EBM alleen maar toe, resulterende in talrijke besprekingen, publicaties van originele studies en theoretische bijlagen over EBM. De woordenlijst die generaties lang studenten hielp om het EBM-jargon onder de knie te krijgen, is grotendeels haar werk. In de zomer van 2007 kon ze haar doctoraatsthesis verdedigen. Binnen de redactie hoopten we weer ten volle op haar inzet te kunnen beroep doen. Helaas kreeg Mieke het buitengewoon aantrekkelijke aanbod van een professoraat aan een Australische universiteit. Zij zal daar verantwoordelijk zijn voor de opleiding van huisartsen en het opzetten van een onderzoeksafdeling. Mieke is nooit honkvast geweest. Na omzwervingen in Tibet, Cambodja, Rwanda en Vlaanderen, zijn we bijna zeker dat Australië niet haar laatste verblijf zal zijn. We wensen haar 'down unther' heel veel succes en een goed leven samen met Stefan, Sofie en Emma.

Methodologische beschouwingen

Hoewel deze studie enkel werd uitgevoerd in het ziekenhuis, is zij extrapolatiebaar naar de huisartspraktijk. De klinische vraag is relevant en is een aanvulling op een studie die we eerder bespraken in Minerva⁴. De studie is goed opgezet: goed gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria, correct beschreven studiepopulatie, correct gedefinieerde primaire uitkomstmaten, correcte voorstelling van de resultaten en correct geïnformeerde patiënten op het moment van inclusie. Enkele tekortkomingen moeten weliswaar onderlijnd worden. De gekozen laboratoriumtest in deze studie is een kwalitatieve, dus geen kwantitatieve test. De auteurs motiveren hun keuze met het feit dat daardoor de classificatie van normale versus abnormale D-dimeren in alle deelnemende centra gemakkelijker verloopt. Deze keuze laat echter niet toe te vergelijken met studies die een kwantitatieve meting uitvoeren en laat de vraag vanaf welke drempel de anticoagulerende behandeling begonnen moet worden, onbeantwoord. Wij vonden van deze test geen validiteitsonderzoek. De studie is open, maar er gebeurt een centrale registratie die afhankelijk is van het aantal gebeurtenissen dat werkelijk gesignaleerd wordt. De auteurs zeggen niets over andere geneesmiddelen of over mobiliteit van de patiënten.

Bespreking van de resultaten

De D-dimeren worden pas gemeten één maand na het stoppen van de vitamine K-antagonisten. Tijdens het verloop van deze periode ontwikkelden vijf patiënten een recidief VTE. Deze studie is dus niet opgezet om een onmiddellijk recidiefrisico van VTE te evalueren. De D-dimeren worden slechts eenmaal gemeten. Een verandering in D-dimeergehalte werd niet onderzocht tijdens de follow-up van de patiënten. We kunnen dus niet achterhalen of patiënten die een recidief VTE doormaken wel of geen stijging van D-dimeren hebben. Deze vaststelling zou het mogelijk kunnen gemaakt hebben een behandeling te starten en de trombo-embolische gebeurtenissen te voorkomen. Dit argument moet dus verder onderzocht worden. Tot slot mist deze studie **power** om op een definitieve manier het relatieve risico van hemorragie als gevolg van het verder zetten van een anticoagulerende behandeling te bepalen. De auteurs melden deze tekortkomingen ook zelf.

In perspectief

Snow et al. vermelden in hun praktijkrichtlijn dat, alhoewel de optimale duur van een anticoagulerende behandeling in

het geval van een eerste episode van idiopathische VTE niet vaststaat, het voordelig zou zijn de behandeling verder te zetten. De studieduur van de geïncludeerde studies varieerde van twaalf maanden tot vier jaar. De auteurs beschikken evenwel niet over de noodzakelijke gegevens om dit met zekerheid te kunnen bevestigen. Ze bevelen de huisartsen toch aan om samen met de patiënt de voordelen en risico's te bespreken en op die manier zijn/haar voorkeur te kennen⁵. Wanneer we het hebben over het afkappunt van D-dimeren (evenmin onderzocht in deze studie), hadden de auteurs zelf reeds aangetoond dat een D-dimeergehalte lager dan 500 ng/nl, gemeten drie maanden na het stoppen van een anticoagulerende behandeling, een zeer goede negatief voorspellende waarde had voor trombotisch recidief (95,6%)⁶. Eischenger et al. hadden eveneens aangetoond dat patiënten ouder dan 18 jaar met een eerste episode van spontaan VTE en een D-dimeergehalte van minder dan 250 ng/nl één maand na het stoppen van een minstens drie maanden durende anticoagulerende behandeling, een kleine kans hadden op trombotisch recidief⁴.

Voor de praktijk

Deze studie gaat over ideopathische trombo-embolische gebeurtenissen, gedefinieerd als een episode VTE, niet geassocieerd met zwangerschap, recente beenfractuur (minder dan drie maanden), bedimmobilisatie van minstens drie dagen, totale anesthesie van minstens 30 minuten, kanker, antifosfolipidensyndroom of antitrombinedeficiëntie. De anticoagulerende behandeling kan zonder belangrijk risico gestopt worden bij patiënten ouder dan 18 jaar met een eerste episode van idiopathische VTE, minstens drie maanden behandeld met vitamine K-antagonisten en met een normaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen van de behandeling. De resultaten van deze studie bevestigen de hoge negatief voorspellende waarde van een D-dimeertest met betrekking tot het recidiefrisico. Patiënten met een abnormaal verhoogd D-dimeergehalte één maand na het stoppen van vitamine K-antagonisten, hebben een verlaagd recidiefrisico wanneer de anticoagulerende behandeling hervat wordt. De optimale duur van het verderzetten van een behandeling wordt weliswaar niet bepaald door deze studie. Het risico van majeure hemorragieën onder vitamine K-antagonisten blijft evenwel beperkt in deze studie, maar vraagt om bevestiging in de klinische praktijk.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat patiënten met een idiopathische trombo-embolische veneuze ziekte-episode en met een abnormaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen van een anticoagulerende orale behandeling van minstens drie maanden, een significant verhoogd risico van recidief hebben. Dat verhoogde risico daalt door de behandeling met anticoagulantia te hervatten. De optimale behandelingsduur in geval van normale D-dimeren wordt evenwel niet bepaald door deze studie.

1. Agnelli C, Prandoni P, Santamaria MC, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
2. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
3. Inverness Medical. A rapid test to aid the safe rule out of venous thromboembolism. http://www.clearview.com/d-dimer_thrombosis.aspx

4. De Jonghe M, Roland M. Inschatten van recidiefkansen voor veneuze trombo-embolie met D-dimeren. *Minerva* 2005;4(3):41-2.
5. Snow V, Qaseem A, Barry P, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Fam Med* 2007;5:74-80.
6. Palareti C, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.

Kan ultrakorte screening accuraat depressie ontdekken in de eerste lijn?

Klinische vraag

Kunnen ultrakorte screeningsinstrumenten depressie in de eerste lijn opsporen?

Duiding

M. De Meyere

Bespreking van

Mitchell AJ, Coyne JC. Do ultra-short screening instruments accurately detect depression in primary care? *Br J Gen Pract* 2007;57:144-51.

Achtergrond

In aanbevelingen over behandeling van depressie in de eerste lijn wordt aangeraden om risicopatiënten aan de hand van één of twee vragen te screenen op depressie¹. In tegenstelling tot langere vragenlijsten is de diagnostische validiteit van deze screeningsmethode echter nog niet onderbouwd.

Methodologie

Gepoolde analyse volgens type van test en meta-analyse van alle testen samen

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, PsychINFO, EMBASE, CINAHL, Science Direct, Ingenta Select, Ovid Full text, Wiley Interscience, Web of Knowledge.

Geselecteerde studies

- studies met ultrakorte screeningsinstrumenten, gedefinieerd als vragenlijsten met 1-4 items, waar men minder dan twee minuten voor nodig heeft om in te vullen
- evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies d.m.v. **STANDARDS for Reporting of Diagnostic accuracy (STARD)**-criteria en de **Newcastle-Ottawa Scale criteria**.
- exclusie: studies die enkel in ziekenhuizen of bejaardentehuizen werden uitgevoerd, studies die gebruik maakten van visuele analoge schalen, studies die niet voldeden aan de STARD-criteria
- van de 75 gevonden publicaties werden er uiteindelijk 12 geïncludeerd met 22 analyses.

Bestudeerde populatie

- exclusie van studies die enkel personen met rugpijn, multiple sclerose, CVA of kanker opnamen
- de kenmerken van de verschillende studiepopulaties worden niet vermeld in de publicatie.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV) en **Youden index** van de één-, twee- of drievragen testen (zie kader)
- verhouding juist geïdentificeerde (echt-positieven en echt-negatieven) versus onjuist geïdentificeerde (vals-positieven en vals-negatieven) gevallen met de ultrakorte testen, uitgedrukt in relatief risico
- er werd een heterogeniteitsanalyse en een test voor **publicatiebias** uitgevoerd.

Resultaten

1. Resultaten gepoolde analyse

- voor éénvraag testen (acht analyses in zes publicaties, n = 17 624, waarvan 1 881 met depressie)
 - prevalentie van depressie = 10,7% (5% - 36%)
 - sensitiviteit = 31,9%; specificiteit = 96,0%; PPV = 55,6%; NPV = 92,3%; Youden index = 0,289
- voor twee- of drievragen testen (veertien analyses in negen publicaties; n = 9 653 waarvan 1 700 met depressie)
 - prevalentie van depressie = 17,6%
 - sensitiviteit = 73,7%; specificiteit = 74,7%; PPV = 38,3%; NPV = 93,0%; Youden index = 0,47

2. Resultaten meta-analyse

- de ultrakorte testen kunnen significant "wel depressie" van "geen depressie" onderscheiden: RR van juiste versus onjuiste identificatie is 5,46 (95% BI 5,30 tot 5,62; p < 0,001)
- de studies zijn statistisch heterogeen (p = 0,001); er is geen publicatiebias (p < 0,14).

Vraag 1	Ben je de voorbije maand frequent gehinderd door depressieve gevoelens of hopeloosheid?
Vraag 2	Ben je de voorbije maand frequent gehinderd door weinig interesse of weinig plezier in de dingen die je deed?
Vraag 3	Zou je daarvoor hulp willen krijgen?

Conclusie van de auteurs

In de eerste lijn ontdekt een éénvraag test slechts drie van de tien patiënten met depressie. Een dergelijke test is dus onaanvaardbaar. Ultrakorte twee- of drievragen testen ontdekken acht van de tien patiënten met depressie. Dit gaat echter ten koste van een hoog aantal vals-positieven (slechts vier van de tien personen met een positieve score hebben een depressie). Ultrakorte testen kunnen daarom nuttig zijn om depressie uit te sluiten. Diegenen die positief scoren moeten vervolgens verder gericht bevraagd worden.

Financiering: niet vermeld in het artikel.

Belangenvermenging: zou niet aanwezig zijn.

1. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. *Clinical Guideline Number 23, 2004.*
2. Depressie. *Geneesmiddelenbrief* 2007;14:49-50.
3. National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Clinical Excellence. Depression in children and young people. *National Clinical Practice Guideline Number 28, 2005.*
4. Williams JW Jr, Noël PH, Cordes JA, et al. Is this patient clinically depressed? *JAMA* 2002;287:1160-70.
5. US Preventive Services Task Force. Screening for depression. May 2002.
6. Gilbody S, House AO, Sheldon TA. Screening and case finding instruments

for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.

7. Arroll B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ* 2003;327:1144-6.
8. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, et al. Effect of the addition of a 'help' question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *BMJ* 2005;331:1884-6.
9. Van Marwijk HW, Grundmeijer HC, Bijl D, et al. NHC-Standaard Depressieve stoornis (depressie) (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:614-33.
10. Domus Medica. Richtlijn Depressie (in voorbereiding voor 2008).

Methodologische beschouwingen

Sterk punt is zeker dat er een uitgebreide zoektocht gebeurde in heel wat databanken. Voor de meta-analyse werden heterogeniteit en publicatiebias nagekeken.

De auteurs wijzen zelf op enkele problemen. In de verschillende studies varieert de prevalentie van depressie van 5 tot 37%. Dit feit, samen met de vaststelling dat studies met één tot drie vragen werden samengenomen, doet vragen rijzen over de mogelijkheid om hiermee een betrouwbare meta-analyse uit te voeren.

In acht van de 22 analyses werd uiteindelijk gebruikgemaakt van de CIDI (Composite International Diagnostic Interview) als gouden standaard i.p.v. de DSM-IV. De auteurs vermelden zelf dat de CIDI vooral wordt gebruikt in epidemiologisch onderzoek en een zwakke sensitiviteit heeft. Het is merkwaardig dat de auteurs dan toch nog deze acht studies hebben geïnccludeerd. Ten slotte wijzen ze erop dat ze weinig weten over comorbiditeit.

De grootste lacune van deze publicatie is echter dat we niets weten over de populaties die in de studies zijn opgenomen zoals leeftijd van de patiënten, ernst van de depressie (drie graden in majeure depressie) en studieuitval. Het is bijvoorbeeld bekend dat een depressie zich bij ouderen op een andere manier kan uiten. De Geriatric Depression Scale (met vijftien items) zou voor deze specifieke populatie meer geschikt zijn². De vraag blijft of in deze groep de ultrakorte testen ook gebruikt kunnen worden. Dezelfde vraag stelt zich ook voor kinderen en adolescenten waar tot nu toe enkel langere scorelijsten geëvalueerd werden³. Deze lacune is bijzonder te betreuren.

Andere studies

Een eerder literatuuronderzoek toonde reeds het belang aan van screeningstesten⁴. Men vond elf verschillende testen bestaande uit twee tot dertig items. Tussen de verschillende testen kon men geen significant verschil vaststellen in positieve likelihood ratio om personen met een depressie te identificeren (LHR+ 3,3 (2,3 tot 12,2)).

Weinig studies hebben gedifferentieerd tussen ultrakorte (één tot vier items, minder dan twee minuten), korte (vijf tot veertien items, twee tot vijf minuten) en standaardscorelijsten (vijftien of meer items, meer dan vijf minuten)^{4,5}.

De auteurs wijzen er zelf op dat dit de eerste meta-analyse is over ultrakorte screeningstesten. In een Cochrane review besluiten de auteurs dat lange scorelijsten moeilijk te realiseren zijn in de huisartspraktijk: het effect op detectie, management en outcome van depressie in de klinische setting

is slechts marginaal; de kosten-batenverhouding is nog niet geëvalueerd⁶.

Vóór de publicatie van deze meta-analyse was de waarde van de tweevragenmethode in de eerste lijn reeds erkend en aangeraden: Arroll et al. vonden een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 67% voor de tweevragen methode (studie tevens geïnccludeerd in deze meta-analyse)⁷. Dit is dus een zeer hoge herkeningsgraad van de echt-positieve gevallen, maar met een hoog aantal vals-positieven. Voor vroege herkenning is echter vooral het niet missen van een depressie belangrijk en is de test dus zeer waardevol.

In een andere studie (ook opgenomen in de meta-analyse) voegen Arroll et al. nog een derde "helpvraag" toe om de lage specificiteit te verbeteren: "zou je hiervoor hulp wensen?"⁸. De toevoeging van deze éne vraag doet de specificiteit stijgen tot 94% met tevens zelfs een lichte stijging van de sensitiviteit tot 79%.

Implicaties voor de praktijk

De hier voorgestelde vragenlijsten zijn niet bedoeld om systematisch toe te passen bij elke patiënt die de huisarts consulteert. Ze kunnen echter wel gebruikt worden als instrument om aan case-finding te doen. Personen met een risico moeten vooreerst opgespoord worden. Een drietal belangrijke stappen worden in verschillende aanbevelingen naar voor gebracht^{9,10}.

De huisarts dient alert te zijn voor deze soms levensbedreigende problematiek, door een empathische aanpak en door te reageren op bepaalde risicosituaties. Dit alertheidsproces wordt omschreven als 'invoelend' (dit klachtenpatroon heeft toch een aantal depressiekenmerken) of ook 'normaliserend' (dit is voor deze omstandigheden toch niet meer normaal te noemen).

De huisarts is vertrouwd met deze alerterende situaties: vage, veeleer fysieke klachten; steeds wisselende presentatie van klachten; isolerend gedrag, vooral bij ouderen; ingrijpende levensgebeurtenissen; ernstige somatische aandoeningen; en ten slotte voorgeschiedenis van depressie¹⁰. Bij deze situatie zou het dus zinvol zijn om de twee of drie hierboven besproken vragen te stellen. Verder onderzoek naar het effect van ultrakorte vragenlijsten bij risicopatiënten is echter nodig.

Ten slotte dient de arts bij positieve antwoorden verder te vragen naar de andere symptomen (DSM-IV) en alles te kaderen in een totale psychosociale context, om uiteindelijk tot een mogelijke diagnose en differentiaaldiagnose te komen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse komt tot het besluit dat het voor screening naar depressie in de eerste lijn niet zinvol is slechts één vraag te stellen. Drie screeningsvragen kunnen acht van de tien patiënten met depressie detecteren. Deze vragen zouden dus een goed screeningsinstrument kunnen vormen voor de huisarts, maar een diagnostische bevestiging door verdere bevraging blijft noodzakelijk. Uit ander onderzoek blijkt dat het gebruik van uitgebreide scorelijsten in de eerste lijn weinig meerwaarde biedt.

Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's?

Klinische vraag

Wat is het effect op gastro-oesofagale refluxklachten van een behandeling met PPI's 'on demand' (op geleide van klachten) in vergelijking met continue toediening of toediening gedurende afgebakende periodes?

Duiding

M. Van de Castele

Bespreking van

Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.

Achtergrond

In de inleiding van de publicatie worden de verschillende mogelijke vormen van refluxziekte opgesomd: refluxziekte waarbij geen endoscopie wordt uitgevoerd (met in dit geval empirische behandeling) of refluxziekte die bevestigd wordt door endoscopie waarbij ofwel een intact slijmvlies van de slokdarm (NERD= non-erosive reflux disease) ofwel een geërodeerd slijmvlies (EO= erosive oesophagitis) wordt vastgesteld. Slokdarmerosies worden verder ingedeeld in lichte erosies en zware erosies, wat een verschillende therapeutische aanpak tot gevolg heeft. Vermits de optimale behandeling van refluxziekte niet vaststaat, poogt deze meta-analyse het voordeel van PPI's 'on demand' te evalueren versus placebo of continu gebruik van PPI's.

Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Volledig gepubliceerde gecontroleerde klinische studies uit MEDLINE (1966-2006) en de Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Geselecteerde studies

- studies die een 'on demand'-behandeling vergelijken met placebo of continue behandeling bij gastro-oesofagale reflux
- van de 33 gevonden studies werden 17 studies weerhouden omdat hier alle gegevens beschikbaar waren
- het 'on demand' PPI-gebruik werd vergeleken met placebo of met continu PPI-gebruik, na een eerste periode van continu PPI-gebruik gedurende vier tot acht weken
- bij een 'on demand'-toediening van PPI's, worden PPI's gebruikt vanaf het moment dat de refluxklachten recidiveren en zolang ze nodig zijn om een goede symptoomcontrole te verkrijgen (wordt ook 'step-in' schema genoemd)
- bij een continue toediening van PPI's worden gedurende het ganse jaar, zelfs jaren na elkaar, ononderbroken PPI's ingenomen.

Bestudeerde populatie

- zeventien studies in gastro-enterologische praktijken en slechts drie in huisartspraktijken
- patiënten met refluxziekte waarbij al dan niet een endoscopie werd uitgevoerd
- steeds vooraf continu behandeld met een PPI gedurende vier tot zes weken voor een eerste episode van reflux
- de meeste studies includeerden patiënten met NERD; slechts twee studies includeerden patiënten zonder voorafgaande gastroscopie (één bij huisartsen en één bij gastro-enterologen)
- in de zeventien weerhouden studies mochten steeds antacida als noodmedicatie gebruikt worden.

Uitkomstmeting

Tijd tot stopzetting van de 'on demand'-behandeling omwille van de weigering deze behandeling verder te zetten.

Resultaten

De resultaten worden weergegeven volgens de vastgestelde oesofagale letsels of de afwezigheid van diagnostische op-puntstelling en de behandelingen waartussen vergeleken werd (zie tabel). In meerdere studies worden PPI's aan verschillende doses toegediend.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de 'on demand'-behandeling met de huidige beschikbare PPI's even effectief is als de langetermijn-behandeling bij patiënten met NERD of met lichte erosieve oesofagitis of bij patiënten zonder voorafgaande gastroscopie (empirisch). Bij patiënten met (ernstige) erosieve oesofagitis was het continue gebruik van PPI's dan weer effectiever.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel: Studieresultaten uitgedrukt in percentage patiënten dat de behandeling wenst verder te zetten, in functie van het type refluxziekte en de behandelingen waartussen vergeleken wordt.

Te vergelijken behandelingen	Type refluxziekte	Aantal studies (aantal patiënten)	Wens om behandeling verder te zetten in % behalve ^c en ^d
'On demand' PPI versus placebo	NERD	4 (2009)	70-94 vs 48-72 ^a
	NERD en/of lichte EO	2 (987)	99 vs 90 ^a et 88 vs 64 ^a
	niet onderzocht	1 (181)	81 vs 61 ^a
'On demand' PPI versus continu PPI	NERD	1 (622)	93 vs 88 ^a
	NERD en/of lichte EO	1 (176)	75 vs 87 ^c
	EO	1 (477) ^e	51 vs 81 ^{b,d}
	niet onderzocht	1 (1902) ^f	52 vs 83 ^b

^a: on demand PPI versus vergelijkende behandeling statistisch significant;

^b: statistisch significant voordeel van continu PPI ten opzichte van 'on demand' PPI;

^c: uitkomstmaat= symptomatische genezing;

^d: uitkomstmaat= endoscopische genezing;

^e: met een studie (n=322) zonder placebo-arm die geen verschil toonde tussen twee 'on demand' PPI's;

^f: deze studie had ook een arm met ranitidine 300 mg.

Referenties: zie blz. 15

Methodologische beschouwingen

Zoals de auteurs zelf aangeven, gaat het om een systematische review waarbij pooling van de resultaten niet mogelijk is, dus geen meta-analyse. De zeventien geïncludeerde onderzoeken gebruiken verschillende uitkomstparameters voor symptoomcontrole van refluxziekte en de gebruikte doses PPI zijn niet altijd equivalent. De studieprotocollen van de weerhouden studies zijn eveneens verschillend: vergelijking van PPI's 'on demand' versus placebo, versus H₂-antihistaminica, versus andere PPI's 'on demand' (zonder placebogroep in de studie), versus continue toediening van PPI's of zelfs niet-vergelijkende studies. De auteurs vermelden geen kwaliteitsscore van de weerhouden studies maar onderzoeken wel de heterogeniteit van deze studies. De onderzochte patiëntengroepen waren eveneens heterogeen. In de meeste studies werden NERD-patiënten geïncludeerd (50 tot 70% van de patiënten met GERD). Deze NERD-populatie is op zich ook heterogeen: het gaat om patiënten met zure hypersecretie, normale zuursecretie, met of zonder typische refluxklachten. Het is de tweede categorie patiënten die de hoogste frequentie van respons op PPI vertoont.

De basisidee van deze literatuurstudie is niet nieuw: reeds in 2004 verscheen in hetzelfde tijdschrift de boodschap dat 'on demand'-behandeling met PPI's zinvol is¹. 'On demand' PPI-behandeling vervangt periodische toediening van PPI's of zelfs continue PPI-toediening¹. Nieuw is wel dat de auteurs nagingen of de patiënten wensten verder te gaan met het gekozen PPI-schema in functie van de ernst van de endoscopische bevindingen.

Bespreking van de resultaten

Afwezigheid van slokdarmerosies bij refluxziekte (NERD) komt het frequentst voor: tot 70% van de gastroscopieën die voor refluxziekte worden uitgevoerd². De kernboodschap van deze review bevestigt de tien jaar oude boodschap van een door een firma gesponsorde Workshop (1997) dat non-stop PPI-behandeling niet echt nodig is voor NERD en lichte refluxoesofagitis³. Bij behandeling met PPI's blijft een goede symptoomcontrole op lange termijn de boodschap. Deze tien jaar oude aanbeveling om in al deze frequent voorkomende situaties van refluxziekte de non-stop PPI-behandeling te verlaten, is lange tijd dode letter gebleven: de PPI-terugbetaling bleef nog vele jaren na 1997 gebaseerd op non-stop behandeling.

'On demand' PPI-toediening is niet aangewezen in alle refluxsituaties. Sommige experts hebben aanbevolen om bij NERD of lichte erosies 'on demand' PPI te verlaten wanneer de symptomen te vaak terugkomen: zij raden aan de

dosis PPI op te drijven tot er een klinische respons is, om nadien progressief af te bouwen en hierna zo mogelijk intermitterend toe te dienen⁴. Dit vormt de basis van de zogenaamde 'step-up' en 'step-down' behandelingschema's van refluxziekte^{3,4}.

Voor zware erosies van de slokdarm geven de auteurs aan dat de refluxpatiënten niet geneigd waren om 'on demand' PPI verder in te nemen. Deze vaststelling loopt parallel met het feit dat het risico van recidiverende erosies bij dit type zware refluxziekte te hoog ligt³. Continue PPI-behandeling in het (minder frequente) geval van ernstige oesofagitis blijft wenselijk⁵, ook volgens de auteurs van deze review.

Het effect van *Helicobacter pylori* eradicaatie werd niet onderzocht in deze studie. Het blijft tot op heden nog controversieel of, in geval van refluxklachten, *H. pylori* eradicaatie op termijn tot een betere symptoomcontrole leidt.

Voor de praktijk

Deze systematische review laat niet meteen toe om conclusies te trekken voor de dagelijkse praktijk. De auteurs van deze studie formuleren aanbevelingen die overeenkomen met deze van consensuspanels van experts:

- voor refluxpatiënten met lichte erosies van de slokdarm of die geen gastroscopie ondergaan, is 'on demand' PPI-toediening even effectief als een continue behandeling met PPI's. Symptoomcontrole is hier primordiaal. 'Step-up'- en 'step-down'-behandeling met PPI's komen niet aan bod in deze studie, maar deze benadering wordt wel in consensusrapporten aangeraden. Het voordeel van een 'step-up'- en 'step-down'-aanpak is dat patiënten episodisch PPI's innemen en niet steeds wachten tot de volgende refluxklacht optreedt (wat per definitie gebeurt met PPI 'on demand', synoniem 'step-in'). Op de consensusvergadering van het RIZIV⁶ kwam men tot dezelfde conclusie: in geval van symptomatische verbetering met de initiële therapie, kan verder 'on demand' behandeld worden.
- voor zware refluxpatiënten, dat wil zeggen patiënten met ernstige erosies van de slokdarm, is continue PPI-behandeling te verkiezen zowel voor symptoomcontrole als voor genezing van recidiverende erosies. Hier wordt dus 'on demand' PPI-gebruik afgeraden en neemt de patiënt best continu PPI's in, zoals ook de auteurs uit deze studie afleiden. Zelfs als de patiënt lange tijd zonder refluxklachten is, blijft hij zijn PPI-behandeling best verder innemen. Ook hier kwam de RIZIV-consensusvergadering tot hetzelfde besluit: in geval van oesofagitis graad C-D voor GORD, lijkt 'on demand' therapie niet aangewezen.

Besluit Minerva

De methodologische kwaliteit van dit systematische literatuuroverzicht is gering en de heterogeniteit op klinisch vlak is groot (populaties, meetinstrumenten, gebruikte dosis van PPI's). Het is niet mogelijk om een meta-analyse met pooling van alle gegevens uit te voeren. Ook al zijn sommige studieresultaten statistisch significant, het bewijs ervan kan niet als definitief aanzien worden. We blijven dus, net zoals de consensusvergadering van het RIZIV, op het niveau van expertconsensus: in geval van oesofagitis graad 0, A of B of zonder voorafgaande gastroscopie, kan een behandeling 'on demand' verdergezet worden; in geval van oesofagitis graad C - D door GORD, is behandeling 'on demand' niet aangewezen.

Klinische vraag

Wat is het effect van meglitinide analogen onderling, in vergelijking met placebo of in vergelijking met metformine bij patiënten met type 2-diabetes?

Duiding

P. Van Crombrugge

Bespreking van

Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

Achtergrond

Meglitinide analogen (repaglinide en nateglinide) zijn hypoglykemiërende orale middelen die door binding op de sulphonylureum-receptor van de beta-cellen van de pancreas na glucosestimulatie een vlugge kortdurende insulinesecretie veroorzaken. Farmacologisch kenmerken zij zich verder door een zeer snelle absorptie (C_{max} minder dan 1 uur) en een zeer kort half leven (1 tot 1,7 uur)^{1,2}. Op basis van deze theoretische gronden zou men dus kunnen hopen dat meglitiniden leiden tot een betere postprandiale glykemiecontrole met minder risico van hypoglykemieën waardoor de levenskwaliteit van vooral personen met onregelmatige voedingsinname zou verbeteren.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, ISI Proceedings (tot 2006)
- www.controlled-trials.com (databank van lopende studies)
- literatuurlijsten van gevonden studies en meta-analyses
- farmaceutische firma's Novo Nordisk en Novartis
- websites van ADA (American Diabetes Association) en EASD (European Association for the Study of Diabetes).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies
- vergelijking van minstens tien weken behandeling met meglitinide analogen met placebo, andere meglitiniden of metformine
- meglitinide zowel als monotherapie als in combinatie met metformine of insuline
- inclusie: 15 studies
- exclusie: 41 studies
- voornaamste exclusieredenen: studieduur < tien weken of ongeschikte studieopzet.

Bestudeerde populatie

- 3 781 patiënten tussen 18 en 75 jaar
- type-2 diabetes sinds > drie maanden in vijf studies, > zes maanden in twee studies en meer dan één jaar in één studie (in zeven studies niet gekend)
- reeds behandeld met enkel dieet (N=zeven) of met orale antidiabetica met of zonder dieet (N=negen) (in twee studies met metformine > zes maanden en in één studie met metformine + NPH insuline)
- patiënten met nierziekte of cardiovasculaire ziekte werden in de meeste studies uitgesloten
- 26 tot 699 deelnemers per studie.

Uitkomstmeting

- primaire eindpunten: mortaliteit (diabetesgerelateerde mortaliteit en totale mortaliteit) en diabetesgerelateerde complicaties
- secundaire eindpunten: glykemiecontrole (daling van HbA_{1c} met 0,5% of meer); verandering in gewicht of BMI; hypoglykemie (onderverdeeld in licht, matig, ernstig volgens de **DCCT-criteria**); nuchtere en postprandiale glykemie (enkel wanneer HbA_{1c} niet gerapporteerd werd); lipidemie; ongewenste effecten; levenskwaliteit en patiënttevredenheid
- analyse volgens fixed effects model.

Resultaten

Primaire eindpunten

- Geen enkele studie rapporteerde het effect van meglitiniden op mortaliteit en morbiditeit

Secundaire eindpunten

- meglitinide versus placebo (N=elf): reductie in HbA_{1c} van 0,1 tot 2,1% met repaglinide (N=zes waarvan vijf studies met significant resultaat) en van 0,2 tot 0,6% met nateglinide (N=vijf)
- repaglinide versus nateglinide (N=twee, n=342): significant grotere reductie van HbA_{1c} met repaglinide (-0,5% tot -0,6%)
- repaglinide versus metformine (N=drie, n=248); nateglinide versus metformine (N=één, n=355): geen significant verschil in HbA_{1c} -reductie
- ongewenste effecten: behandeling met meglitinide versus placebo of versus metformine ging meestal gepaard met méér gewichtsstijging (tot drie kg verschil in drie maanden), minder frequent diarree en meer frequent hypoglykemie
- levenskwaliteit (geen verschil) en patiënttevredenheid (betere score voor repaglinide in vergelijking met placebo) in de enige studie die deze eindpunten onderzocht.

Conclusie van de auteurs

Meglitiniden hebben een sterkte die vergelijkbaar is met deze van metformine. Men kan ze gebruiken als alternatief oraal antidiabeticum waar metformine slecht wordt verdragen (diarree) of gecontraïndiceerd is. Er zijn geen gegevens over het effect en de veiligheid van meglitiniden op lange termijn.

Financiering: enkel het Department of Public Health van de universiteit van Aberdeen gaf ondersteuning. Er was geen externe financiering.

Belangenvermenging: geen

1. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358:1709-16.
2. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32:113-20.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American

5. Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354:617-21.
6. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
7. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. *WVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2*. Berchem/Gent: WVH/VDV, 2005.

Methodologische beschouwingen

Twee van de auteurs zorgden, onafhankelijk van elkaar, voor de data-extractie en de evaluatie van de methodologische kwaliteit van elke studie. Opinievverschillen tussen hen werden opgelost door onderlinge discussie. Zij bereikten echter volledige eensgezindheid (**Cohen's kappa=1**).

Vaak kon men de kwaliteit van de studies niet goed evalueren (methode van randomisatie, blinding, etc). De geïnccludeerde onderzoeken werden gefinancierd door de betrokken farmaceutische firma's. De betrokken deelnemers aan de studies zijn in overgrote mate Caucasiërs. Bepaalde relevante subgroepen (bv. met cardiovasculair, lever- of nierlijden) werden geëxcludeerd. De auteurs onderzochten heterogeniteit aan de hand van verschillende gevalideerde testen (Z -score, χ^2 en I^2). Er is een duidelijke klinische heterogeniteit qua geïnccludeerde populatie, gebruikte doses, combinaties met andere orale antidiabetica en qua studieopzet. Dit was uiteraard te verwachten: de farmacologische behandeling van type 2-diabetes is op dit ogenblik vaak complex³. Veel orale middelen worden onderling gecombineerd of worden gebruikt in combinatie met insuline. De auteurs menen terecht dat het beperkte aantal studies niet toelaat iets te zeggen over de oorzaken van de heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

Deze Cochrane meta-analyse beperkt zich tot een vergelijking van meglitiniden onderling, meglitiniden met placebo of met metformine, en dit telkens in monotherapie of in combinatie met insulines. Gezien het werkingsmechanisme van de meglitiniden, zou het veel interessanter zijn te vergelijken met andere orale antidiabetica, in het bijzonder met de sulfonylurea. Andere vergelijkingen (bv. met sulfonylurea of met glitazonen) zouden in latere Cochrane meta-analyses besproken worden. Te volgen!

Zoals te verwachten was uit de kleine behandelingsduur van de geïnccludeerde studies zijn er geen gegevens betreffende mortaliteit of morbiditeit en moet men zich tevreden stellen met een surrogaat parameter, namelijk glykemiecontrole, HbA_{1c} . Over de uiteindelijk veel belangrijkere langetermijneffecten (bv. micro- en macrovasculaire complicaties, mortaliteit) kan niets vermeld worden.

Andere studies

In deze Cochrane meta-analyse wordt er in de inleiding uitvoerig ingegaan op het (mogelijke) voordeel van een postprandiale glykemiecontrole op het cardiovasculaire risico. Verschillende epidemiologische studies (waarvan de DECODE⁴ de meest bekende is) tonen een verband aan tussen beide. Toch moet men kritisch blijven over deze interessante hypothese: we hebben heden ten dage weinig of geen interventionele studies die deze hypothese bewijzen of tegenspreken.

Misschien toch reeds vermelden dat een recente systematische review⁵ over het globale effect van orale diabetesmiddelen, slechts vijf studies weerhoudt waarbij sulfonylurea en meglitiniden met elkaar vergeleken werden en waarbij men geen significant verschil vond in effect of in veiligheid.

Voor de praktijk

Meglitiniden resulteren in méér hypoglykemieën en méér gewichtstijging dan metformine, en zijn beduidend duurder. Met meglitiniden is de ervaring bovendien beperkt, dit in tegenstelling tot de zeer grote (en goede) ervaring met metformine.

Metformine blijft dus eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes mellitus, zoals beschreven in de "Aanbeveling voor type 2-diabetes"⁶.

● Besluit Minerva

Deze systematische review vindt geen studies over het effect van meglitiniden op harde eindpunten zoals morbiditeit en mortaliteit. Ten opzichte van metformine geven ze méér hypoglykemieën en méér gewichtstijging. Ze zijn bovendien veel duurder. Deze gegevens worden bevestigd in een recente meta-analyse. Metformine blijft eerste keuze bij type 2-diabetes. De plaats van meglitiniden dient nog te worden onderbouwd.



Producten

repaglinide: Novonorm®

naeglinide: niet in België gecommmercialiseerd

Referenties bij 'Gastro-oesofagale refluxziekte: continue of 'on demand' behandeling met PPI's?', blz. 12

1. Bytzer P, Blum AL. Personal view: rationale and proposed algorithms for symptom-based proton pump inhibitor therapy for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:389-98.
2. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the CERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:28-34.
3. An evidence-based appraisal of reflux-disease management: the Genval Workshop Report. *Cut* 1999;44:S1-S16.
4. Tytgat GN. Review article: management of mild and severe gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:52-6.
5. Janssens J. Gastro-oesofagale refluxziekte: een brede consensus omtrent diagnostiek en therapie. *Tijdschr Geneesk* 2000;56:894-900.
6. Juryrapport. Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. RIZIV, Consensusvergadering, 15 mei 2003.

● Associatie van clopidogrel en aspirine: niets nieuws

P. Chevalier

Keller et al.¹ onderzochten in een systematische review of toevoegen van clopidogrel aan aspirine op het gebied van cardiovasculaire preventie een meerwaarde heeft boven aspirine alleen. De auteurs vonden slechts twee studies, de CURE-studie² bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie en de CHARISMA-studie³. Wat betreft deze laatste studie besloten we eerder in Minerva⁴ dat bij patiënten met ofwel belangrijke cardiovasculaire risicofactoren ofwel bewezen cardiovasculaire ziekte, het toevoegen van clopidogrel (75 mg per dag) aan acetylsalicylzuur (75 tot 162 mg per dag) geen enkele winst oplevert, maar dat clopidogrel het risico van bloedingen wel doet toenemen. De meta-analyse van deze twee studies komt tot het besluit dat met de combinatietherapie versus aspirine alleen het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen afneemt (OR 0,87; 95% BI 0,81 tot 0,94; $p < 0,01$), maar dat het risico van majeure bloedingen toeneemt (OR 1,34; 95% BI 1,14 tot 1,57; $p < 0,01$). Dit komt overeen met het vermijden van dertien cardiovasculaire gebeurtenissen per 1 000 patiënten die met de combinatie behandeld worden, maar tevens met zes extra majeure bloedingen. Zoals de auteurs zelf vermelden, verschillen de resultaten van de twee studies op het vlak van effect: een gunstig effect in de CURE-studie (23 vermeden gebeurtenissen voor 1 000 behandelde patiënten op een gemiddelde van negen maanden) en geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen van de CHARISMA-studie. Desondanks vermelden de auteurs toch dat in de CHARISMA-studie vijf gebeurtenissen worden vermeden per 1 000 personen die met de combinatietherapie behandeld worden. Ze besluiten vervolgens dat het voordeel van de combinatie van clopidogrel en aspirine ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen beperkt blijft tot patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie.

Deze meta-analyse van twee studies met sterk verschillende populaties, brengt niets nieuws: toevoegen van clopidogrel aan aspirine is enkel voordelig bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie en verhoogt daarentegen in alle gevallen het risico van ernstige bloedingen.

Referenties

1. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
4. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9

● Heupprotectors: nog steeds geen bewijs voor preventie van fracturen

P. Chevalier

Minerva besprak reeds eerder¹ twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies^{2,3} over het preventieve effect van heupprotectors op heupfracturen. We besloten toen dat uit de analyse van beide studies volgt dat het permanent dragen van een heupprotector als preventie van heupfracturen bij personen met een verhoogd valrisico een belangrijke omkadering vereist. Zelfs wanneer omkadering aanwezig is en heupprotectors gratis ter beschikking worden gesteld, blijft de therapietrouw laag en is het effect niet formeel aangetoond. Valpreventie blijft dus een essentieel element. In een later gepubliceerde meta-analyse⁴ besluiten de auteurs dat het preventieve effect van heupprotectors bij thuiswonende ouderen niet is aangetoond en dat het effect ervan bij geïnstitutionaliseerde ouderen onzeker is. Kiel et al.⁵ publiceren de resultaten van een nieuwe RCT in 37 rusthuizen in de Verenigde Staten (1 042 residenten). De bewoners dragen unilateraal een heupprotector en de auteurs vergelijken het aantal fracturen ter hoogte van de beschermde kant met de niet-beschermde kant. Na 20 maanden opvolging stellen zij geen verschil vast in fractuurincidentie: beschermde heupen 3,1% (95% BI 1,8 tot 4,4), niet-beschermde heupen 2,5% (95% BI 1,3 tot 3,7), $p = 0,70$ voor het verschil. De globale therapietrouw voor het dragen van een heupprotector is 73,8%. In een subgroepanalyse van residenten met meer dan 80% therapietrouw vinden de auteurs geen betere resultaten voor fractuurincidentie: beschermde heupen 5,3% (95% de BI 2,6 tot 8,8), niet-beschermde heupen 3,5% (95% BI 1,3 tot 5,7), $p = 0,42$.

Zoals bij de eerder uitgevoerde RCT's, geeft deze nieuwe RCT ons, ondanks de goede therapietrouw, geen enkel bewijs dat heupprotectors nuttig zijn bij de preventie van heupfracturen.

Referenties

1. Chevalier P. Heupprotectors ter preventie van heupfracturen. *Minerva* 2003;2(8):133-4.
2. Meyer C, Warnke A, Bender R, Mühlhauser I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:76-80.
3. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1957-62.
4. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
5. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:413-22.

Betrouwbaarheidsinterval (BI) (Eng: Confidence Interval (CI))

Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt.

Centrale registratie

Tijdens het verloop van een klinische studie kunnen de gebeurtenissen die zich voordoen, door de verschillende onderzoekers anders geïnterpreteerd worden. De bevestiging dat een gebeurtenis overeenkomt met de oorspronkelijke definitie in het protocol wordt betrouwbaarder wanneer een comité van onafhankelijke experts (los van de onderzoekers) de gebeurtenissen registreert. Eén centraal comité voor de ganse studie geniet daarbij de voorkeur.

Hazard Ratio (HR) (Eng: hazard ratio - HR) Syn: relatief risico

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

Hypoglykemiecriteria DCCT

De Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) onderscheidt 3 graden van hypoglykemie: lichte vorm, waarbij de symptomen makkelijk onder controle kunnen gehouden worden door de patiënt zelf; matige vorm, waarbij de patiënt zijn activiteiten moet stopzetten maar nog geen hulp nodig heeft, en tot slot de ernstige vorm waarbij de patiënt niet zelf in staat is de hypoglykemie (glykemie < 50 mg/dl) zonder hulp te behandelen, of waarbij snel verbetering optreedt na orale toediening van koolhydraten of na toediening van glucagon subcutaan of glucose intraveneus.

Kappa-waarde (Cohen's kappa)

De kappa-waarde is een maat die gebruikt wordt om de overeenstemming van twee of meer observatoren of de overeenstemming tussen meerdere observaties van dezelfde observator weer te geven. Dit noemt men respectievelijk de interobservervariatie en de intraobservervariatie.

Newcastle-Ottawa Scale criteria

Deze criteria laten toe om bij niet-gerandomiseerde studies de kwaliteit van de onderzoeksopzet en de relevantie van de resultaten te evalueren zodat het mogelijk is een meta-analyse uit te voeren. Deze criteria zijn het resultaat van een consensus tussen enerzijds een Australische schaal die de kwaliteit beoordeelt (universiteit van Newcastle) en anderzijds een zeer ruime Canadese scorelijst (universiteit van Ottawa).

Open (label) onderzoek (Eng: open (label) study)

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

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventueel werkelijk be-

staande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Publicatiebias (Eng: publication bias)

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten.

Samengesteld eindpunt (Eng: composite endpoint)

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.

Sensitiviteitsanalyse (Eng: sensitivity analysis)

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

STARD (STAndards for Reporting of Diagnostic accuracy)

De "Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy" omvatten een scorelijst van 25 items en zijn (op basis van consensus) ontwikkeld om de accuraatheid, de volledigheid, de mogelijke vormen van vertekening en de generaliseerbaarheid van diagnostische onderzoeken voldoende te kunnen beoordelen.

Step-up Step-down

De therapeutische optie "step-in" begint met toediening van het minst krachtige geneesmiddel om, bij onvoldoende symptoomcontrole, over te gaan naar krachtiger geneesmiddelen. Bij de optie "step-down" wordt eerst de maximale dosis toegediend en wordt nadien overgegaan naar een minder frequente toediening en/of naar een lagere dosering of naar een minder krachtig geneesmiddel; in dit geval kan volledige stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Youden index (J) (Syn: Youden's index)

De Youden index laat toe om de accuraatheid van een diagnostische test te beoordelen. Dit gebeurt aan de hand van de sensitiviteit en de specificiteit van de test. Men gebruikt de formule $J = \text{sensitiviteit} + \text{specificiteit} - 1$, waarbij $J = 1$ overeenkomt met een perfecte test. Een test met $J = 0$ daarentegen heeft geen diagnostische waarde. De formule kan uitgezet worden op een ROC-curve die verder toelaat om de beste afkapwaarde van een test te bepalen.