

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 feathers 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	'Seeding trials': zaaien om winst te oogsten? P. Chevalier	145
Minerva	Tibolon voor oudere menopauzale vrouwen? B. Michiels	146
	Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? P. Chevalier	148
	Wondverbanden voor acute en chronische wonden H. Beele, T. Poelman	150
	Telmisartan voor patiënten met hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren? P. Chevalier	152
	Vervolg op...	
	• Telmisartan na CVA?	154
	• Neemt het risico van CVA toe met COXIBS of met alle NSAID's?	154
	• Betere valpreventie door toepassing op ruime schaal van interventies met bewezen effect?	155
	• Neuroleptica bij patiënten met dementie: verderzetten of stoppen?	155
	EBM-begrippen	
	Meta-analyses: hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten...	156
	Verklarende woordenlijst	

December 2008

volume 7 ~ nummer 10



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

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.

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- H. Beele, Dermatologie en Zorgcentrum Wondzorg, Universitair Ziekenhuis, Gent
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

E en kunstgalerie

In dit editoriaal willen we u inwijden in enkele takken van de kunst. Van de zes klassieke kunsten kent u ongetwijfeld de muziek (waartoe de schijnstudies behoren, zo hol als de steeldrums van Trinity en Tobago) en de kunst van de poëzie (waarin we de 'seeding trials' of 'lyrische zaaistudies' kunnen klasseren). Aan de negende kunst (het stripverhaal) kunnen we nog de Mickey Mouse-studies toevoegen.

Schijnstudies, seeding trials of Mickey Mouse-studies, alle behoren ze tot hetzelfde type klinische studies, geconcipeerd door de farmaceutische industrie alsof ze een wetenschappelijke vraag zouden beantwoorden, maar vooral opgezet voor commerciële doeleinden.

Hill et al.¹ geven een interessante analyse van de ADVANTAGE-studie (gepubliceerd in 2003 in de *Annals of Internal Medicine*)². In deze studie wou men de gastro-intestinale tolerantie en de effectiviteit van rofecoxib vergelijken met deze van naproxen.

Marketing

De firma Merck, die rofecoxib (Vioxx®) produceerde en commercialiseerde, financierde deze studie. Het proces over de cardiovasculaire toxiciteit van dit geneesmiddel zorgde ervoor dat talrijke documenten met interne communicatie binnen de betrokken firma publiek toegankelijk werden gemaakt. Aandachtig onderzoek van deze documenten laat toe om drie belangrijke zaken vast te stellen.

Ten eerste palmde de marketingafdeling van de firma de studie volledig in.

Ten tweede stelde de firma duidelijk marketing voorop als doelstelling. De marketingafdeling beheerde zowel de wetenschappelijke gegevens als de commerciële gegevens. Ze stond in voor de verzameling, de analyse en de verspreiding van de gegevens.

Ten derde werd de commerciële aard van deze studie verborgen gehouden zowel voor de patiënten, de onderzoekende artsen, de leden van het wetenschappelijke comité, als voor de FDA wanneer het dossier werd neergelegd. Binnen de firma waren de doelstellingen van de studie nochtans duidelijk als volgt omschreven «the objectives were to provide a product trial among a key physician group to accelerate uptake of Vioxx as the second entrant in a highly competitive new class and gather data important to this customer group».

Misleiding

Het belangrijkste ethische probleem bij dit soort studies is het risico waaraan patiënten worden blootgesteld, terwijl het alleen maar de bedoeling is om het voorschrijfgedrag van artsen te beïnvloeden. De auteur van een editoriaal in de *Annals of Internal Medicine*³ omschrijft dit als volgt: welke arts, welke patiënt zou aanvaard hebben om deel te nemen aan een dergelijk onderzoek wanneer hij had geweten wat de werkelijke bedoeling was?

Deze vorm van misleiding kunnen we toevoegen aan andere reeds gekende, o.a. het probleem van 'ghost-writing' dat Minerva vroeger ter sprake bracht⁴. Vaak zijn het academici die hun naam verlenen aan een publicatie zonder zelf te hebben deelgenomen aan de studie. De hoofdauteur van de ADVANTAGE-publicatie gaf in de *New York Times* toe op geen enkel vlak te hebben deelgenomen aan deze studie. Zijn inbreng beperkte zich tot de finale editie van een eerste publicatie, opgesteld door de firma. Minerva wees in 2003 op het feit dat de VIGOR-studie, die rofecoxib evalueerde, niet de volledige resultaten bevatte (over een totale duur van negen maanden) en dat de rapportering van alle vastgestelde ongewenste effecten eveneens onvolledig was⁵.

Waakzaamheid

Komen dergelijke 'seeding trials' vaak voor? Het is moeilijk om de bedoelingen van een farmaceutische firma te achterhalen zonder toegang te hebben tot hun interne documenten. Hill et al. vonden slechts zes publicaties over dit onderwerp¹. Deze vestigen de aandacht op dergelijke praktijken maar kunnen het werkelijke bestaan ervan niet documenteren.

Hoe kan men deze studies opsporen? Zowel Hill et al.¹ als Sox et al.³ geven enkele hints: het aantal onderzoekers na gaan dat telkens een beperkt aantal patiënten includeert voor een frequent voorkomende aandoening, het doel van de studie analyseren, zich afvragen of het om een pertinente klinische vraag gaat of gewoon de vraag stellen of deze studie iets nieuws aan het licht kan brengen. Volgens de auteurs van het hoger vermelde editoriaal³ is het achterhalen van de intenties van de studie waarschijnlijk niet de beste aanpak. Kijken naar de relevantie van de klinische vraag waarop de studie gebaseerd is, is zonder twijfel veel adequater.

De ethische comités en de overheid moeten hun waakzaamheid voor deze praktijken verhogen. Als arts is het zeer belangrijk om te weten dat dergelijke studies bestaan. Dit kan vermijden dat men zich als arts hiervoor laat engageren en dat patiënten op een ethisch onaanvaardbare manier risico's lopen.

1. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, Krumholz HM. The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med* 2008;149:251-8.
2. Lisse JR, Perlan M, Johansson C, et al; ADVANTAGE Study Group. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139:539-46.

3. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med* 2008;149:279-80.

4. De Meyere M. Van het Britse 'House of Commons' tot het Belgische Parlement [Editoriaal]. *Minerva* 2005;4(9):137.

5. van Driel M. Bijna helemaal waar. Het verhaal van de coxibs. *Minerva* 2003;2(8):120-1.

Tibolon voor oudere menopauzale vrouwen?

Klinische vraag

Kan tibolon het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen verminderen bij oudere (> 60 jaar) menopauzale vrouwen met osteoporose?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

Achtergrond

Via zijn drie metaboliëten heeft tibolon zowel een oestrogeen, progestageen als androgeen effect. Tibolon voorkomt botverlies bij menopauzale vrouwen met osteoporose¹ maar het effect op fracturen, borstkanker en cardiovasculaire aandoeningen blijft onzeker.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen tussen 60 en 85 jaar met bij botdensitometrie een T-score $\leq -2,5$ SD ter hoogte van de heup of de wervelkolom of een T-score ≤ -2 SD met radiologisch bevestigde wervelfractuur
- exclusiecriteria: meer dan twee wervelfracturen, T-score < -4 SD, klinische wervelfractuur in het voorbije jaar, kanker in de voorbije vijf jaar, voorgeschiedenis van trombo-embolie, vermoeden van borstkanker op RX, oestrogeengebruik tijdens de laatste drie maanden, actief gebruik van tamoxifen of raloxifen, gebruik van bisfosfonaten gedurende minstens één maand in het afgelopen jaar, BMI > 34 , endometriumverdikking > 4 mm
- gemiddelde leeftijd 68 jaar; 40% minstens 70 jaar en 26% met voorgeschiedenis van vertebrale fractuur.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie
- interventie: tibolon 1,25 mg per dag (n=2 249) versus placebo (n=2 257)
- dagelijks twee tot vier tabletten met 315 mg calcium + 200 I.E. vitamine D in beide groepen
- follow-up van drie jaar voor fracturen en van vijf jaar voor cardiovasculaire verwickelingen, borst- en endometriumkanker
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomst: wervelfracturen, radiologisch vastgesteld ($> 20\%$ en/of 4 mm hoogteverlies)
- secundaire uitkomsten:
 - niet-vertebrale fracturen, bevestigd door radioloog of orthopedist (exclusie van pathologische fracturen, fracturen als gevolg van ernstig trauma of niet gerelateerd aan osteoporose zoals fracturen van vingers, tenen, schedel en aangezicht)

- botdensitometrie
- mammografie jaarlijks of minstens om de drie jaar
- transvaginale ultrasonografie voor controle van endometriumdikte
- neurologische en cardiologische follow-up
- opvolging gewicht en levertesten.

Resultaten

- vroegtijdige stopzetting van de studie na een mediane follow-up van 34 maanden; 92% nam minstens 80% van de vooropgestelde medicatie
- stopzetting omwille van een significante verhoging van het aantal CVA's in de tibolongroep: absolute risicotoename (ARI) van 2,3 per 1 000 persoonjaren (95% BI van 0,4 tot 4,2)
- primaire uitkomst: absolute risicoreductie (ARR) voor vertebrale fracturen van 8,6 per 1 000 persoonjaren (95% BI van 4,4 tot 12,9)
- secundaire uitkomsten
 - absolute risicoreductie voor niet-vertebrale fracturen van 6,9 per 1 000 persoonjaren (95% BI van 1,6 tot 12,2); geen risicoreductie voor heupfracturen
 - borstkanker: ARR 1,9 per 1 000 persoonjaren (95% BI van 0,5 tot 3,4); colonkanker: ARR 1,3 per 1 000 persoonjaren (95% BI van 0,1 tot 2,6); vier gevallen van endometriumkanker in de tibolongroep, geen in de placebogroep
 - geen verschillen voor coronaire ischemie of veneuze trombo-embolie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat tibolon het risico van fracturen, van borstkanker en mogelijk ook van colonkanker vermindert, maar het risico van CVA vergroot bij oudere menopauzale vrouwen met osteoporose.

Financiering: de sponsor Organon verzamelde de gegevens en voerde de analyses uit.

Belangenvermenging: de meeste auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven waaronder Organon.

1. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
2. Tibolone: accidents cérébrovasculaires. *Rev Prescr* 2006;26:25.
3. Michiels B. Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen? *Minerva* 2008;7(6):82-3.
4. Tibolone study in breast cancer patients to close ahead of schedule. *Pharma Industry News Volume*, May 21.

5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. Beral V, Bull D, Reeves C; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.

Methodologische beschouwingen

Deze grote, multicenter studie is goed opgezet. Het is de eerste studie met tibolon die fracturen als primaire uitkomstmaat neemt. Deze studie moest vroegtijdig worden stopgezet omwille van veiligheidsredenen. Het veiligheidscomité stelde een verhoogde incidentie van CVA vast in de tibolongroep op het moment dat ook het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen significant gedaald was. Er waren al eerder aanwijzingen voor een verhoogde CVA-incidentie: in 2005 stelde men na gemiddeld 2,4 jaar behandeling een absolute risicotoename vast van 2,6 CVA's per 1000 persoonjaren ($p=0,01$)². Niemand kan echter voorspellen hoe de voor- en de nadelen zullen evolueren bij een langere observatieperiode. Daardoor is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over een aantal zeldzamere uitkomsten zoals trombo-embolie of endometriumkanker.

Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde vrouwen hebben een speciaal profiel: 40% is minstens 70 jaar oud. Hierdoor kunnen we deze resultaten moeilijk extrapoleren naar jongere postmenopauzale vrouwen.

De winst op het vlak van fractuurrisico is alleen significant in de groep die vooraf reeds een fractuur (wervel of niet-wervel) had doorgemaakt. In de tibolongroep vermindert het aantal valpartijen met 25%: verklaart dat gedeeltelijk de fractuurwinst? De bereikte risicoreductie is vergelijkbaar met deze van de bisfosfonaten, oestrogenen en raloxifen³. In deze studie waren er negentien gevallen in de placebo- en zes in de tibolongroep. Op die manier illustreert deze studie nog maar eens de discrepantie tussen ARR en RRR: voor borstkanker is er een ARR van 1,9 gevallen per 1000 persoonjaren terwijl de RRR 68% bedraagt! Deze resultaten zijn niet in overeenstemming met observaties uit andere studies. Zo werd de LIBERATE-studie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis⁴ vroegtijdig gestopt omwille van meer herval in de tibolongroep. In de observationele Million Women Study^{5,6} was zowel het risico van endometriumkanker als van borstkanker verhoogd bij de tibolongebruikers.

De verdubbeling van het CVA-risico was vooral opvallend bij vrouwen ouder dan 70 jaar en in het eerste jaar van de studie. Een echte verklaring voor dit fenomeen bestaat er niet. Het absolute risico van CVA neemt wel toe met de leeftijd, waardoor de kans op een verschil verhoogt.

Ook het gebruik van tibolon bij vrouwen jonger dan 60 jaar noopt tot voorzichtigheid. Hoewel in de leeftijdsgroep 50 tot 60 jaar geen verhoogd CVA-risico is vastgesteld, beschikken we niet over langetermijngegevens¹. Goed om weten hierbij is dat de in deze studie gebruikte dosis tibolon (1,25 mg) slechts de helft is van de gecommercialiseerde vorm. Andere ongewenste effecten zoals vaginale bloedingen, vaginale afscheiding en infectie, borstpijn, bekkenpijn en verhoging van de levertransaminasen kwamen meer voor in de tibolongroep. Om deze reden zijn er tijdens de studie heel wat vrouwen ($n=422$) vroegtijdig gestopt met de inname van tibolon.

Voor de praktijk

Uit de berekening van de NNT om één wervelfractuur te vermijden en de NNH voor het optreden van een CVA blijkt dat de betrouwbaarheidsintervallen van beide waarden dicht bij elkaar aansluiten: NNT van 116 personen per jaar (95% BI van 77 tot 227); NNH van 435 personen per jaar (95% BI van 238 tot 2500). Voor oudere menopauzale vrouwen met osteoporose is tibolon dus niet aangewezen. Voor jongere vrouwen is er onvoldoende bewijs. Tibolon is gecommercialiseerd voor de behandeling van vrouwen met menopauzale klachten (tussen 50 tot 60 jaar), maar heeft niet méér te bieden dan de gewone hormonale substitutietherapie, die slechts gedurende een korte periode mag gebruikt worden. We beschikken dus over weinig argumenten op het vlak van doeltreffendheid of veiligheid om tibolon op te starten voor verschillende leeftijdscategorieën.

● Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat tibolon een gunstig effect heeft op de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij menopauzale vrouwen ouder dan zestig jaar met osteoporose. Door een ongunstig neveneffectenprofiel en een verhoogde kans op CVA is tibolon niet aangewezen voor de preventie van fracturen.



Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht?

Klinische vraag

Wat is het voordeel van een behandeling met rivaroxaban versus enoxaparine als preventie van veneuze trombo-embolie en overlijden bij patiënten die een electieve artroplastie van de knie ondergaan?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26;358:2776-86.

Achtergrond

Na electieve heilkunde van de knie raadt men een behandeling aan met laag moleculair gewicht heparine (LMWH), fondaparinux of vitamine K-antagonisten voor de preventie van veneuze trombo-embolie¹. LMWH en fondaparinux² worden subcutaan toegediend. Behandeling met een vitamine K-antagonist vereist een strikte biologische opvolging. Een orale behandeling zonder noodzaak aan opvolging kan voordelig zijn. Rivaroxaban is, naast andere geneesmiddelen, kandidaat om deze plaats in te nemen.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 2531 patiënten van minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 67 jaar, range 28-91) die een totale electieve artroplastie van de knie moeten ondergaan; gemiddelde BMI 29,5 (rivaroxaban) en 29,8 (enoxaparine) kg/m²
- exclusie: actieve bloeding, hoog bloedingsrisico, belangrijke lever- of nierziekte, HIV-infectie behandeld met een protease-inhibitor, nood aan anticoagulatie.

Onderzoekopzet

- multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, double dummy, non-inferioriteits- en superioriteitsstudie
- behandeling met oraal rivaroxaban 10 mg/dag (n=1254) of subcutaan enoxaparine 40 mg 1 maal per dag (n=1277); in werkelijkheid werd rivaroxaban gemiddeld 11,9 dagen en enoxaparine gemiddeld 12,5 dagen gegeven
- studieduur: tien tot veertien dagen behandeling; 30 tot 35 dagen follow-up.

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: elke diepe veneuze trombose (DVT), niet-fatale longembolie en totale mortaliteit binnen 13 tot 17 dagen na operatie
- systematisch bilaterale venografie tussen dag 11 en 15
- secundaire uitkomstmaten: ernstige veneuze trombo-embolische gebeurtenis (VTE) (proximale DVT, niet-fatale longembolie of overlijden door VTE)
- andere uitkomstmaten voor effectiviteit: incidentie van DVT (alle, proximale of distale), symptomatische DVT tijdens behandeling of follow-up en overlijden tijdens follow-up
- uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding met fatale afloop, inwendige bloeding (retroperitoneaal, intracranieel,

intra-oculair, intramedullair) waarvoor een nieuwe ingreep nodig was, klinisch zichtbare bloeding buiten de operatiezone die gepaard ging met een daling ≥ 2 g/dl hemoglobine of waarvoor een transfusie met ≥ 2 eenheden bloed noodzakelijk was

- per protocolanalyse voor de **non-inferioriteitsstudie** en **modified intention to treat analyse** voor de superioriteitsstudie (inclusie van alle werkelijk geopereerde patiënten die anticoagulatie kregen en waarbij een correcte venografie werd uitgevoerd).

Resultaten

- inclusie van 63 tot 66% van de patiënten in de per protocolanalyse en van 66 tot 69% in de modified intention to treat analyse; ruim 20% van de resultaten is dus niet opgenomen
- primaire samengestelde uitkomstmaat:
 - per protocolanalyse: rivaroxaban niet inferieur aan enoxaparine (alleen vermelding van p-waarde: $< 0,001$)
 - modified intention to treat analyse (n=1702): 9,6% in de rivaroxabangroep en 18,9% in de enoxaparinegroep (ARR -9,2%; 95% BI van -12,4 tot -5,9; $p < 0,001$) = superioriteit van rivaroxaban
- ernstige DVT: minder met rivaroxaban (-1,6%) volgens de modified intention to treat analyse
- symptomatische DVT voor de totale populatie (n=2418): minder met rivaroxaban (0,7%) dan met enoxaparine (2%) (ARR -1,3%; 95% BI van -2,2 tot -0,4%) tijdens debehandelingsperiode; geen significant verschil tijdens de follow-up
- geen verschil voor mortaliteit of ernstige bloedingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban superieur is aan enoxaparine voor de preventie van trombo-embolie na totale artroplastie van de knie. Er is geen verschil in aantal bloedingen.

Financiering: Bayer Health Care en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development

Belangenvermenging: alle auteurs verklaren dat ze vergoedingen hebben gekregen van Bayer Health Care of van andere firma's; twee auteurs zijn werknemer van de firma die de studie financiert.

1. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al; American College of Chest Physicians. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:71S-109S.
2. Chevalier P. Fondaparinux in de preventie van trombo-embolie na heupoperatie. *Minerva* 2003;2(3):40-1.
3. Eikelboom JW, Weitz JI. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis [Comment]. *Lancet* 2008;372:6-8.

4. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *Rev Prescr* 2002;22:440-9.
5. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1438-43.
6. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:661-5.

Achtergrond

Rivaroxaban is één van de nieuwe orale anticoagulantia die factor Xa rechtstreeks inhiberen. Apixaban is eveneens in onderzoek, net als dabigatran, een trombine-inhibitor. Er is nog niet aangetoond dat het theoretische voordeel van directe inhibitoren ten opzichte van andere middelen zich ook vertaalt in een klinisch voordeel³. De lopende studies onderzoeken niet alleen het preventieve effect bij totale heupprothese (THP) of totale knieprothese (TKP), maar ook de curatieve behandeling van DVT of longembolie, de preventie van recidieven van DVT en de preventie in het kader van ventrikelfibrillatie.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is correct maar complex. De auteurs combineren immers een non-inferioriteits- en een superioriteitsdesign (in geval van non-inferioriteit), maar passen dat toe op verschillende onderzoeksgroepen. De keuze van de primaire uitkomstmaat en de modified intention to treat analyse roepen vragen op. De primaire samengestelde uitkomstmaat bevat alle veneuze tromboses die een systematische venografie aan het licht brengt. Er is echter kritiek op de klinische relevantie van deze benadering: met systematische venografie wordt frequent een veneuze trombose na heup- of knieprothese vastgesteld terwijl de incidentie van een trombo-embolische gebeurtenis zonder profylaxie naar verhouding zeer klein is⁴. Een recente systematische review van studies die wel (tien studies, 5796 patiënten met THP of TKP) of geen (twee studies, 3500 patiënten) systematische venografie uitvoerden, onderzocht de verhouding tussen asymptomatische en symptomatische DVT's⁵: 21 voor TKP en 5 voor THP. Er bestaat geen consensus over het risico van posttrombotisch syndroom na asymptomatische DVT. De meeste gevallen verdwijnen trouwens spontaan⁶. De modified intention to treat analyse includeert slechts 67% van het totale aantal patiënten. Een sensitiviteitsanalyse met de ontbrekende gegevens toont aan dat uitsluiting van 33% van de deelnemers de resultaten van de studie niet beïnvloedt, behalve in geval van een 'worst case scenario'. Zoals eerder aangegeven in Minerva⁷, gaat dit model uit van de pejoratieve hypothese dat alle patiënten met ontbrekende gegevens in de interventiegroep een gebeurtenis doormaken terwijl in de placebogroep niemand dergelijke gebeurtenis doormaakt. De techniek van 'multiple imputation' is correcter maar is door de auteurs van deze studie niet gebruikt.

● Besluit Minerva

Deze studie toont de non-inferioriteit aan van een orale anticoagulerende behandeling met rivaroxaban versus enoxaparine ter preventie van trombo-embolie na electieve totale knieprothese. De auteurs schuiven ook een superioriteit van rivaroxaban naar voor. Deze is echter gebaseerd op een modified intention to treat analyse en dus niet op de volledige studiepopulatie. Meer betrouwbaar onderzoek zal het voordeel op het gebied van de preventie van symptomatische DVT's nog moeten bevestigen.



Resultaten in perspectief

Een eerste belangrijke opmerking is dat in deze studie de patiënten met een hoog bleedingsrisico uitgesloten zijn. Verder willen we wijzen op het verschil in effectgrootte in functie van de gebruikte uitkomstmaat: ARR van 9,2% voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (met inclusie van asymptomatische DVT) tegenover ARR van slechts 1,3% voor de tertiaire uitkomstmaat symptomatische DVT. Deze reductie trad enkel op tijdens de behandelingsperiode. Er was geen significant verschil tijdens de follow-up die zich beperkte tot 30-35 dagen. Deze follow-up is kort gezien het hogere risico zeker aanhoudt tot twee maanden postoperatief⁸. Op hetzelfde tijdstip werd een studie met een gelijkaardig protocol gepubliceerd die het preventieve effect na electieve THP onderzocht⁹. Noch tijdens de behandeling, noch tijdens de follow-up was er een statistisch significant verschil voor symptomatische DVT's. Een derde studie, ook in dezelfde periode gepubliceerd, bracht geen duidelijkheid¹⁰. Deze studie vergeleek immers rivaroxaban gedurende 31 tot 39 dagen met enoxaparine gedurende 10 tot 14 dagen post-THP. De resultaten bevestigden de meerwaarde van een langdurige behandeling, maar dit is niet nieuw. Het feit dat de incidentie van symptomatische DVT frequenter is voor THP (2,7%) dan voor TKP (1,8%) en vice versa voor de incidentie van asymptomatische DVT (TKP 38,1%, THP 13,2%)⁵, maakt het reële klinische voordeel van rivaroxaban nog minder duidelijk. Recente richtlijnen bevelen een behandelingsduur aan van minstens tien dagen voor THP en TKP (aanbeveling GRADE 1A), van 10 tot 35 dagen voor THP (aanbeveling GRADE 1A) en van 10 tot 30 dagen voor TKP (suggestie GRADE 2 B)¹.

Ongewenste effecten

Het is geruststellend dat er tussen rivaroxaban en enoxaparine geen verschil werd aangetoond in majeure en mineure bloedingen. Voor preventie na majeure orthopedische heekunde neemt bij andere geneesmiddelen (fondaparinux) het risico immers toe². Eerder werd het orale anticoagulant ximelagatran (een trombine-inhibitor) zeer snel van de markt gehaald omwille van hepatotoxiciteit¹¹. In deze studie had 1,7% van de patiënten met rivaroxaban een driedubbele stijging van transaminasen ten opzichte van de normale waarden. Dit percentage verschilde niet van de enoxaparinegroep. Nauwgezette farmacovigilantie blijft echter nodig.

7. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.

8. Geerts WH, Berqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.

9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.

10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.

11. Chevalier P. Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF. *Minerva* 2006;5(1):10-4.

Klinische vraag

Zijn moderne wondverbanden effectiever dan conventionele verbanden voor de behandeling van acute en chronische wonden?

Duiding

H. Beele
T. Poelman

Bespreking van

Chaby C, Senet P, Vaneau M, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007;143:1297-304.

Achtergrond

Acute en chronische wonden vormen een belangrijk gezondheidsprobleem. Sinds de jaren '60 zijn er bewijzen in de literatuur dat wonden vlotter genezen in een vochtige wondomgeving¹. De voorbije decennia zijn talrijke occlusieve of semi-occlusieve wondverbanden gecommmercialiseerd. Een systematisch literatuuronderzoek naar de werkzaamheid van deze nieuwe wondverbanden was nodig.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Clinical Trials Register van januari 1990 tot juni 2006
- aangevuld met manuele zoektocht.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: acute en chronische wonden, met objectieve evaluatie van de wondheling
- exclusiecriteria: case-reports en case-series, diepe tweede en derde graads-brandwonden
- alleen Engels- of Franstalige publicaties
- selectie van 99 artikels: 89 RCT's, drie meta-analyses, zeven systematische reviews, één kosten-effectiviteitsstudie.

Bestudeerde populatie

- patiënten met chronische wonden (beenulcera, decubitus, diabetische voetulcera) en acute wonden (donorplaatsen, oppervlakkige brandwonden, posttraumatische en postchirurgische wonden)
- andere kenmerken niet vermeld.

Uitkomstmeting

- mate van en tijd tot volledige wondgenezing, proportionele verandering in wondoppervlakte en/of volume, wondpijn, gebruiksgemak, wondbeschadiging bij verbandwissel, mogelijkheid tot absorptie van exsudaat, preventie van infectie, kosten.

Resultaten

- geen grote, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies
- 79 RCT's van slechte kwaliteit; 11 RCT's van goede kwaliteit met een klein aantal deelnemers en drie meta-analyses waarin ook RCT's van slechte kwaliteit werden opgenomen.

Chronische wonden

- hydrocolloidverbanden versus vochtige- of paraffinegaasverbanden: significant hoger percentage volledige wondheling van beenulcera en decubitus (drie meta-analyses met respectievelijk OR 2,57 (95% BI van 1,58 tot 4,18), OR 2,45 (95% BI van 1,8 tot 3,2) en NNT van zeven (95% BI van 4 tot 16))
- vier weken alginaten (gevolgd door vier weken hydrocolloidverbanden) versus acht weken hydrocolloidverbanden alleen: na acht weken procentueel meer patiënten (74,4% vs 58,5%; p=0,001) met 40% reductie in wondoppervlak van diepe decubituswonden (één RCT; n=110)
- alginaten versus dextranomeren (één RCT; n=92): median vier weken versus meer dan acht weken nodig om wondoppervlak van diepe doorligwonde met 40% te herstellen (p<0,001); minstens 40% reductie in wondoppervlak bij 74% van de patiënten in de alginaatgroep versus 42% in de dextranomereengroep (p=0,002).

Acute wonden

- schuimverbanden versus zilverhoudende verbanden: gemiddeld 9,1 dagen (SD 1,6) versus 14,5 dagen (SD 6,7) (p=0,004) nodig voor volledige genezing van donorplaatsen (één RCT; n=17)
- hydrofiberverbanden versus paraffinegaasverbanden: gemiddeld 7 tot 10 dagen versus 10 tot 14 dagen (p=0,02) nodig voor volledige genezing van donorplaatsen (één RCT; n=23).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun systematische review aantoont dat het klinische effect op het gebied van wondheling van moderne verbanden, met uitzondering van de hydrocolloidverbanden, in vergelijking met vochtige- of paraffinegaasverbanden op weinig evidentie steunt. Er bestaat geen evidentie dat het ene moderne wondverband gebruiksvriendelijker is dan het andere of dan vochtige- of paraffinegaasverbanden. Er is nood aan meer onderzoek van degelijke kwaliteit.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: vier auteurs verklaren voor het uitvoeren van studies en geven van opleidingen samen te werken met verschillende firma's die wondverbanden produceren.

1. Hinman CD, Maibach H. Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds. *Nature* 1963;200:377-8.
2. Vermeulen H, Ubbink DT, de Vos R, et al. Dressings and topical agents for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Wasiak J, Cleland H, Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

4. Palfreyman SSJ, Nelson EA, Lochiel R, Michaels JA. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
5. Nelson EA, Bradley MD. Dressings and topical agents for arterial leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
6. Vaneau M, Chaby C, Cuillot B et al. Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings. *Arch Dermatol* 2007;143:1291-4.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze systematische review roept heel wat vragen op. De auteurs raadpleegden relevante databanken en hebben uitvoerig de gebruikte sleutelwoorden beschreven. De 'manuele' zoektocht daarentegen was minder transparant. Slechts één onderzoeker stond in voor de selectie van de studies en voor de controle van de relevantie en de opzet van de studie. De evaluatie van de methodologische kwaliteit gebeurde wel door twee onderzoekers aan de hand van de criteria van Bouvenot en Vray en van de aangepaste Sackett's criteria. Aan de studies werden drie niveau's van bewijskracht toegekend. Uit de kwalitatieve analyse bleek dat geen enkele RCT of meta-analyse voldeed aan de criteria van het hoogste niveau van bewijskracht (respectievelijk grote gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies met weinig kans voor type I of type II-fout en meta-analyses van goede RCT's). 85% van de studies had meerdere tekortkomingen, o.a. geen powerberekening, geen beschrijving van de randomisatieprocedure, geen intention to treat analyse, onduidelijke beschrijving van de uitkomstmeting, heterogene studiepopulatie, geen vermelding van bijkomende behandelingen of multiple testing. In alle geïncludeerde studies is het onduidelijk of de effectbeoordelaars blind waren voor de interventie.

Bespreking van de resultaten

Door de afwezigheid van goed opgezette studies kunnen we geen degelijk onderbouwde conclusies trekken.

In drie meta-analyses met studies van matige kwaliteit hebben hydrocolloïdverbanden een beter effect op de volledige wondheling van chronische wonden (beenulcera en decubitus) dan vochtige omslagen of paraffinegaasverbanden. Het is niet bekend of er ook een verschil is op het vlak van klinisch relevante parameters zoals wondpijn, levenskwaliteit of gebruiksgemak en veiligheid bij verbandwissel.

In twee RCT's (respectievelijk 92 en 110 patiënten) verkleinen alginaten vlugger dan andere moderne verbanden het wondoppervlak van decubituswonden met 40%. In één studie werd de behandeling met alginaten echter na vier weken gevolgd door een hydrocolloïdverband waardoor we niets kunnen besluiten over het netto-effect van alginaten. Een pluspunt bij deze studies is wel dat 'verkleining van het wondoppervlak' objectief gemeten werd.

De auteurs van de systematische review vermelden niet in welke setting de studies plaatsvonden, waardoor het niet duidelijk is of we de resultaten mogen extrapoleren naar de eerstelijnsgezondheidszorg. We weten wel dat het bij de studies met acute wonden uitsluitend gaat om donorplaatjes en chirurgische wonden per secundam (slecht genezende wonden na chirurgische ingreep).

Andere studies

Ook recente reviews van de Cochrane Collaboration over wondzorg wijzen op een gebrek aan kwalitatief goede studies. We kunnen geen conclusies trekken over het effect van wondmateriaal op de wondheling, noch voor de behandeling van chirurgische wonden per secundam, noch voor de behandeling van brandwonden^{2,3}. Alleen voor de behandeling van veneuze beenulcera is voldoende aangevoerd dat hydrocolloïden onder een compressief verband (23 RCT's) niet beter zijn dan andere verbanden⁴. Voor de behandeling van arteriële beenulcera bestaan er geen studies die verschillende wondverbanden vergelijken⁵.

Voor de opvallende afwezigheid van goed opgezette klinische studies binnen het domein van de wondzorg zijn een aantal verklaringen mogelijk. Het is moeilijk gerandomiseerde, gecontroleerde studies op te zetten omdat vooral chronische wonden onderling sterk verschillend zijn en de oorzaak vaak multifactorieel is. Daarnaast is er ook het feit dat de meeste wondverbanden beschouwd worden als medical devices, waarbij voor de commercialisatie geen gerandomiseerde studies nodig zijn.

Voor de praktijk

Aan 27 onafhankelijke artsen en verpleegkundigen met lange ervaring in wondheling werd gevraagd om vragen over acute en chronische wonden te beantwoorden aan de hand van de resultaten van de systematische review van Chaby et al. en op basis van hun eigen ervaring. De conclusies hiervan vinden we terug in hetzelfde nummer van de Archives of Dermatology⁶. Er was consensus voor het gebruik van hydrogels in het debridementstadium, voor schuim- en niet-inklevende verbanden in het granulatiestadium en voor hydrocolloïd- en niet-inklevende verbanden in het epithelialisatiestadium van chronische wonden. Voor acute wonden was de consensus dat niet-inklevende verbanden nuttig zijn in het epithelialisatiestadium. Verder was er consensus voor het gebruik van niet-inklevende verbanden voor fragile huid in de omgeving van de wonde, alginaten voor hemorrhagische wonden en geactiveerde koolverbanden voor slecht geurende wonden. Gezien de afwezigheid van goed opgezet onderzoek moeten we erop wijzen dat deze consensus tekst vooral steunt op de ervaring van de auteurs en dus het laagste niveau van bewijskracht heeft.

Vooraf voor de ambulante praktijk is er nog meer duidelijkheid nodig over de prijsvergelijking tussen de verschillende verbanden zowel voor de patiënt als voor de ziekteverzekeraar en over de kost van de zorgen die nodig zijn voor een correct gebruik. In de review van Chaby et al. is slechts één kosten-effectiviteitsstudie opgenomen, maar zonder vermelding van de resultaten.

● Besluit Minerva

Door de afwezigheid van studies van goede kwaliteit voor de behandeling van acute en chronische wonden, toont deze systematische review slechts een zwak niveau van bewijskracht aan voor het effect van de nieuwe wondverbanden in vergelijking met de conventionele verbanden.



Telmisartan voor patiënten met hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren?

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren de effectiviteit van telmisartan voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.

Achtergrond

Heel wat studies toonden aan dat ACE-inhibitoren effectief zijn voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of diabetes met verhoogd risico (eindorgaanschade). In één studie was telmisartan voor deze indicatie niet inferieur aan ramipril (ONTARGET¹), maar er was geen vergelijking met placebo.

Bestudeerde populatie

- 5926 patiënten (43% vrouwen) van minstens 55 jaar oud (gemiddelde leeftijd 66,9 jaar (SD 7,3)) met hoog cardiovasculair risico: vasculaire pathologie (coronair, perifeer of cerebrovasculair) of diabetes mellitus met eindorgaanschade
- intolerantie voor ACE-inhibitoren
- exclusie: symptomatische congestieve hartinsufficiëntie en o.a. niet-gecontroleerde hypertensie (>160/100 mmHg), belangrijke kleppathologie, renale arteriopathie, nier- of leverinsufficiëntie
- co-medicatie: statines 55%, bèta-blokkers 59%, aspirine 75%, diuretica 33%, calciumantagonisten 40%.

Onderzoekopzet

- interventie: telmisartan 80 mg per dag (n=2954) of placebo (n=2972)
- randomisatie met stratificatie volgens ziekenhuis, na een inclusieperiode van twee weken met telmisartan 80 mg per dag
- gemiddelde follow-up van 56 maanden (interkwartiele afstand 51 tot 64 maanden).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie
- secundaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en CVA

- andere secundaire uitkomstmaten: hartinsufficiëntie, ontstaan van diabetes, VKF, cognitieve achteruitgang of dementie, nierinsufficiëntie, revascularisatie
- centrale registratie van gebeurtenissen
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 465 (15,7%) met telmisartan, 504 (17%) met placebo; HR 0,92 (95% BI van 0,81 tot 1,05; p=0,216)
- secundaire uitkomstmaat: 384 (13%) met telmisartan, 440 (14,8%) met placebo; HR 0,87 (95% BI van 0,76 tot 1,00; p=0,048) voor de niet-gecorrigeerde resultaten; p=0,068 voor de gecorrigeerde resultaten
- hospitalisatie omwille van cardiovasculaire aandoening: 894 (30,3%) met telmisartan, 980 (33%) met placebo; HR 0,92 (95% BI van 0,85 tot 0,99; p=0,025)
- meer studie-uitval omwille van hypotensie in de telmisartan-groep (0,98% versus 0,54%)
- gemiddelde arteriële bloeddruk veel lager in de telmisartan-groep dan in de placebogroep: **gewogen gemiddeld verschil 4,0/2,2 (SD 19,6/12,0) mmHg.**

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telmisartan goed verdragen wordt bij patiënten met intolerantie voor ACE-inhibitoren. Het effect van telmisartan op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en CVA is matig. Er is geen significant effect op de primaire uitkomstmaat die ook hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie omvat.

Financiering: Firma Boehringer Ingelheim en financiering van één auteur door Canadese instellingen

Belangenvermenging: vier van de acht auteurs ontvingen om diverse redenen honoraria van verschillende farmaceutische firma's; één auteur was werknemer bij de firma die de studie financiert.

1. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
2. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? *Minerva* 2008;7(8):116-7.
3. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225-37.
4. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes? *Minerva* 2006;5(10):155-6.
7. Ripley TL, Harrison D. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008;372:1128-30.
8. De Cort P. Verband tussen antihypertensiva en diabetes? *Minerva* 2007;6(10):154-5.
9. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2008;6(9):140-1.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT maakt deel uit van een hele reeks studies met telmisartan: bij personen met een hoog cardiovasculair risico ONTARGET^{1,2} en post CVA³. De studieprotocollen van de ONTARGET- en de TRANSCEND-studie werden trouwens gelijktijdig gepubliceerd⁴ en hadden heel wat gelijklopende punten. De hier besproken publicatie gaat alleen over patiënten met intolerantie voor ACE-inhibitoren. De auteurs schatten dat ongeveer 20% van de patiënten intolerant is voor ACE-inhibitoren. Dit percentage lijkt overdreven. In de omvangrijke HOPE-studie (n=9297) stopte 7,3% van de patiënten het gebruik van ramipril omwille van hoest, 1,9% omwille van hypotensie of evenwichtsstoornissen, 0,4% omwille van angioedeem⁵. Dit komt neer op minder dan 10%.

Interpretatie van de resultaten

Een correctie voor de wijzigingen in bloeddrukwaarden verandert niets aan de verschillen tussen de groepen. De power van de studie is berekend in functie van een door de auteurs geschatte daling van 19% van het relatieve risico van de primaire uitkomstmaat. Het gevonden relatieve verschil versus placebo voor de primaire uitkomstmaat (8%) is statistisch niet significant. Na analyse met de nodige correcties is er voor de secundaire samengestelde uitkomstmaat evenmin een winst van telmisartan ten opzichte van placebo. Deze uitkomstmaat is ook de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie⁵. Telmisartan is tevens niet effectief voor de preventie van diabetes (uitkomstmaat opgenomen in het protocol). Er is zelfs een tendens voor een grotere incidentie in vergelijking met de placebogroep. Indien deze vaststelling bevestigd zou worden, kan men zich de vraag stellen of sartanen wel zo gunstig zijn in het kader van diabetes. Post-hoc analyses wezen op een gunstig effect, maar dit bleek uiteindelijk slecht onderbouwd te zijn⁶.

In een bijhorend editoriaal besluiten Ripley et al. dat we, alle studies in beschouwing genomen, het statistische en klinische voordeel van telmisartan niet kunnen bevestigen maar ook niet kunnen uitsluiten⁷.

Resultaten in perspectief

In hun discussie refereren de auteurs dikwijls naar andere recente studies met telmisartan.

Zij vinden dat de resultaten van deze TRANSCEND-studie gelijkaardig zijn aan de resultaten van de ONTARGET-studie, waarin telmisartan niet inferieur was aan ramipril².

Zij tonen ook aan dat het samenvoegen van de resultaten van de TRANSCEND-studie en deze van de PRoFESS-studie³ tot gunstige resultaten leidt voor bepaalde uitkomsten. Het poolen van resultaten voor populaties met niet-iden-

tieke karakteristieken lijkt ons echter weinig betrouwbaar. De auteurs bespreken uitgebreid het gebrek aan effect voor de uitkomst 'hospitalisatie ten gevolge van chronisch hartfalen', terwijl andere sartanen wel werkzaam blijken te zijn voor de preventie van hartinsufficiëntie (o.a. de CHARM-studies met candesartan), net zoals dat ook het geval is voor de ACE-inhibitoren (ramipril in de HOPE-studie, trandolapril in de PEACE-studie en perindopril in de EUROPA-studie). De auteurs benadrukken dat sartanen, naar analogie met de ACE-inhibitoren (DREAM⁸, ADVANCE⁹), het aantal hospitalisaties als gevolg van chronisch hartfalen niet significant verminderen wanneer het initiële cardiovasculaire risico lager is. De secundaire samengestelde uitkomstmaat van de TRANSCEND-studie was de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie. In deze studie was ramipril effectiever dan placebo: RR 0,78; 95% BI 0,70 tot 0,86; p<0,001. De HOPE-studie includeerde meer patiënten (n=9297) en wanneer we kijken naar de incidentie van gebeurtenissen in de placebogroep (17,8%), stellen we vast dat het cardiovasculaire risico beduidend hoger was. De patiënten van de HOPE-studie kregen ook minder co-medicatie (statines 29%, bèta-blokkers 39%, plaatjesaggregatieremmers 75%, calciumantagonisten 47%). De auteurs van de TRANSCEND-studie suggereren dat de winst met telmisartan niet significant is omdat de andere behandelingen (statines 55%, bèta-blokkers 59%, aspirine 75%, diuretica 33% en calciumantagonisten 40%) het risico afzwakten.

Als we deze redenering doortrekken, kunnen we ook vragen stellen over de werkelijke winst van het toevoegen van een ACE-inhibitor (misschien) of van een sartaan (zeker) aan het huidige geneesmiddelenarsenaal. Dit kunnen we alleen te weten komen door een studie uit te voeren die dit geneesmiddel toevoegt aan een reeds 'maximale' behandeling.

Voor de praktijk

Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico toonde de ONTARGET-studie aan dat telmisartan niet inferieur is aan ramipril op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, weliswaar zonder placebogroep. De HOPE-studie bewees dat ramipril voor deze indicatie effectiever is (in verhouding met het initiële risico) dan placebo. Met de hier besproken TRANSCEND-studie wordt het bewijs van effectiviteit van telmisartan in vergelijking met placebo in vraag gesteld. Er is nog geen overtuigend bewijs dat telmisartan of ramipril toevoegen aan een multimedamenteuze behandeling (plaatjesremmers, statines, bèta-blokker en/of calciumantagonisten indien nodig), wel degelijk een gunstig effect heeft. We moeten de gunstige resultaten van de ONTARGET-studie opnieuw bekijken in het licht van deze recente resultaten.

● Besluit Minerva

Bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico en intolerantie voor ACE-inhibitoren toont deze TRANSCEND-studie geen statistisch significant voordeel aan van telmisartan, noch voor de primaire noch voor de secundaire samengestelde uitkomstmaat. De secundaire uitkomstmaat is dezelfde als de primaire uitkomstmaat van de HOPE-studie met ramipril. Wanneer we bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, als preventie van cardiovasculaire complicaties, een geneesmiddel voorschrijven dat inwerkt op het renine-angiotensine systeem, blijven ACE-inhibitoren de eerste keuze. Of het toevoegen van deze geneesmiddelen aan plaatjesremmers, statines, ... die voor deze indicatie meer onderbouwd zijn, bijkomende winst oplevert, moet nog op een correcte manier onderzocht worden.



● Telmisartan na CVA?

P. Chevalier

In de bespreking van de ONTARGET-studie stelden we vast dat telmisartan niet inferieur was aan ramipril voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico^{1,2}. In het kader van een reeks studies met telmisartan evalueert een andere publicatie het nut van dit geneesmiddel bij 20 332 patiënten met een recent ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) (randomisatie gemiddeld 15 dagen na het CVA). Deze publicatie herneemt de resultaten van een studie met factorieel opzet (PRoFESS-studie)³. Van deze PRoFESS-studie zijn ook reeds de resultaten van de studiearm die aspirine + dipyridamol met vertraagde vrijstelling vergelijkt met clopidogrel gepubliceerd⁴. Bij de patiënten die 80 mg telmisartan per dag nemen maakt binnen de 2,5 jaar 8,7% een nieuw CVA door versus 9,2% in de placebogroep. Dit komt neer op een niet-significant verschil (HR 0,95; 95% BI 0,86 tot 1,04; p=0,23). Er is evenmin een statistisch significant verschil voor de incidentie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (HR 0,94; 95% BI 0,87 tot 1,01; p=0,11) of van nieuwe gevallen van diabetes (HR 0,82; 95% BI 0,65 tot 1,04; p=0,10). De auteurs van de TRANSCEND-studie (55-plussers met hoog cardiovasculair risico)⁵, hebben getracht om de resultaten van hun studie te combineren met de resultaten van de PRoFESS-studie⁶. Ze hoopten op die manier een daling aan te tonen van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, opgenomen in een secundaire samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, myocardiinfarct en CVA). In beide studies is er echter voor de primaire uitkomstmaat geen statistisch significant verschil tussen telmisartan en placebo.

Na de ONTARGET-studie die aantoonde dat er geen inferioriteit was van telmisartan ten opzichte van ramipril, zonder vergelijking met placebo, tonen de TRANSCEND- en de PRoFESS-studie aan dat telmisartan geen statistisch significant voordeel biedt ten opzichte van placebo op het vlak van cardiovasculaire preventie.

Referenties

1. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? Minerva 2008;7(8):116-7.
2. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
3. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008;359:1225-37.
4. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359:1238-51.
5. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1174-83. Zie ook blz. 152-3.
6. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? Minerva 2008;7(8):116-7.

● Neemt het risico van CVA toe met COXIBS of met alle NSAID's?

P. Chevalier

Minerva besprak in 2006 een meta-analyse over de cardiovasculaire risico's van COXIBS (cyclo-oxygenase-2-selectieve anti-inflammatoire middelen)^{1,2}. In vergelijking met placebo of met naproxen verhoogden COXIBS het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardiinfarct, cerebrovasculair accident (CVA), overlijden door cardiovasculaire oorzaak). Dit was niet zo voor alle andere, niet-specifieke NSAID's samen (aan hoge doses). In 2008 publiceerden we de bespreking van een andere meta-analyse over celecoxib^{3,4}. Hier steeg het risico van een cardiovasculaire gebeurtenis (cardiovasculair overlijden, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident, hartinsufficiëntie, of trombo-embolische gebeurtenis) bij langdurig gebruik van celecoxib.

Deze studies evalueerden het risico van CVA niet als aparte uitkomstmaat. Een recente observationele studie brengt hierover wel gegevens aan⁵. De methodologie is correct en de auteurs houden rekening met talrijke confounders. De studie vond plaats in Rotterdam bij een cohorte van 7 636 55-plussers zonder voorgeschiedenis van CVA. De auteurs evalueren het verschil in risico van CVA tussen een behandeling met verschillende NSAID's en geen behandeling met NSAID's. Tijdens de opvolgperiode van ongeveer tien jaar werd bij 807 personen een CVA vastgesteld. Het risico van CVA was toegenomen zowel voor gebruikers van niet-selectieve NSAID's (HR 1,72; 95% BI 1,22 tot 2,44) als voor gebruikers van COXIBS (HR 2,75; 95% BI 1,28 tot 5,95). Dit was niet het geval voor patiënten die COX-1-selectieve NSAID's namen (indometacine, piroxicam, ketoprofen, flurbiprofen) (HR 1,10; 95% BI van 0,41 tot 2,97). Bij evaluatie van de NSAID's afzonderlijk was het risico van CVA significant hoger met naproxen en rofecoxib, maar niet met diclofenac, ibuprofen en celecoxib.

Deze cohortstudie onderzoekt het verband tussen het optreden van een CVA en het gebruik van verschillende NSAID's of geen gebruik van NSAID's. Het risico van CVA loskoppelen van alle cardiovasculaire gebeurtenissen brengt alleen maar meer verwarring bij voor de practicus.

Referenties

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006;332:1302-8.
2. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. Minerva 2006;5(10):161-3.
3. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al; Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. Circulation 2008;117:2104-13.
4. Chevalier P. Cardiovasculair risico van celecoxib. Minerva 2008;7(8):120-1.
5. Haag M, Bs MJ, Hofman A, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. Arch Intern Med 2008;168:1219-24.

● Betere valpreventie door toepassing op ruime schaal van interventies met bewezen effect?

P. Chevalier

Volgens een meta-analyse in de BMJ (2008)¹ is er geen betrouwbaar bewijs dat bij thuiswonende ouderen (6397 deelnemers) een multifactoriële screening van het valrisico, gekoppeld aan een individuele correctie van deze risicofactoren, effectief is. Bij de bespreking van deze meta-analyse in Minerva² wezen we op de verschillen tussen deze conclusie en de conclusies van twee eerder verschenen meta-analyses over hetzelfde onderwerp. De methodologische beperkingen, de heterogeniteit en de beperkingen van de gebruikte uitkomstmaten in de originele studies spelen hierin een belangrijke rol.

Met een nieuwe publicatie over valpreventie in de New England Journal of Medicine gaat de discussie verder³. In een regio van Connecticut werden eerstelijnsartsen en verzorgenden in de thuiszorg, revalidatiecentra voor niet-geïstitutioniseerde patiënten, rusthuizen en ouderencentra gedurende drie jaar aangemoedigd om bij 109413 zeventig-plussers gebruik te maken van risico-evaluaties en strategieën voor valpreventie (bijvoorbeeld vermindering van geneesmiddelen, evenwichts- en stapoefeningen). De controlegroep (109413 zeventig-plussers in een niet-aangrenzende regio) kreeg de gewone zorg. Als uitkomstmaat koos men de verschillen tussen beide cohorten voor de vergelijkingen pre- en postinterventie. Vóór de interventie bedroeg het (gecorrigeerde) aantal ernstige, valgerelateerde letsels 31,2 per 1000 patiëntjaren in de regio met de gewone zorg en 31,9 in de regio die de actieve interventie kreeg.

Deze grote, niet-gerandomiseerde studie includeert tien maal meer personen dan alle RCT's bij thuiswonende ouderen samen. In de thuiszorg, ambulante revalidatie, rusthuizen of seniorencentra is een multidisciplinaire interventie effectief voor valpreventie bij zeventig-plussers.

Na de interventieperiode daalde het aantal respectievelijk tot 31,4 en 28,6 per 1000 patiëntjaren (gecorrigeerde **rate ratio** 0,91; **Bayesiaans betrouwbaarheidsinterval** van 0,88 tot 0,94). Het beroep doen op medische diensten na een val evolueerde eveneens gunstig: gecorrigeerde rate ratio van 0,89; Bayesiaans betrouwbaarheidsinterval van 0,86 tot 0,92).

De auteurs besluiten dat het op ruime schaal toepassen van bewezen interventies voor valpreventie, met het oog op een verandering van de klinische praktijk, het aantal valletsels bij ouderen kan verminderen.

Referenties

1. Gates S, Lamb SE, Fisher JD, et al. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130-3.
2. Chevalier P. Valpreventie: multifactoriële evaluatie en doelgerichte interventie. *Minerva* 2008;7(3):46-7.
3. Tinetti M, Baker D, King M, et al. Effect of dissemination of evidence in reducing injuries from falls. *N Engl J Med* 2008;359:252-61.

● Neuroleptica bij patiënten met dementie: verderzetten of stoppen?

P. Chevalier

Minerva besprak tussen 2005 en 2007 drie publicaties over neuroleptica voor de behandeling van gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij ouderen met dementie¹⁻³. Het eerste literatuuroverzicht toonde aan dat er geen wetenschappelijke argumenten zijn om atypische neuroleptica te verkiezen boven typische, zeker als we rekening houden met de soms ernstige ongewenste effecten. In het tweede literatuuroverzicht wezen de auteurs op het feit dat het bewijs voor werkzaamheid van een medicamenteuze behandeling in kortetermijnstudies gering is. Beide publicaties benadrukken de risico's van neuroleptica (onder andere het risico van CVA). Op basis van de derde publicatie concludeerde Minerva dat training en ondersteuning van het RVT-personeel een hulpmiddel kan zijn bij het afbouwen van neuroleptica bij ouderen met dementie.

In 2008 verscheen een RCT⁴ waarbij de auteurs de risico's onderzochten van het verderzetten of stopzetten van neuroleptica bij 165 ouderen met de ziekte van Alzheimer. Bij de start van het onderzoek namen de deelnemers gedurende minstens drie maanden neuroleptica. Na zes en na twaalf maanden was er geen statistisch significant verschil tussen neuroleptica en placebo op het vlak van functionele en cognitieve criteria.

Het gemiddelde verschil in scores tussen neuroleptica en placebo op maand zes (met correctie voor de aanvangswaarden) bedroeg: SIB: -0,4 (95% BI van -6,4 tot 5,5; p=0,9). NPI: -2,4 (95% BI van -8,2 tot 3,5; p=0,4). SMMSE: -1,0 (95% BI van -2,7 tot 0,7; p=0,2).

Deze studie bevestigt dat het mogelijk is om bij ouderen met dementie het chronische gebruik van neuroleptica stop te zetten. Voor de meeste ouderen heeft dit geen negatief effect op gedrag, cognitie of psychologische toestand.

De auteurs wijzen op het mogelijke belang van neuroleptica bij de behandeling van meer ernstige neuropsychiatrische symptomen (NPI \geq 15) (statistische tendens maar niet-significant), maar voegen eraan toe dat hun voordeel moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.

SIB: Severe Impairment Battery
NIP: Neuropsychiatric Inventory
SSME: Standardised Mini Mental State Examination

Referenties

1. De Paepe P. Is er een plaats voor atypische neuroleptica bij dementie? *Minerva* 2005;4(2):26-8.
2. De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
3. Petrovic M, De Meyere M. Afbouw van neuroleptica bij RVT-bewoners met dementie. *Minerva* 2007;6(6):99-100.
4. Ballard C, Margallo Lana M, Theodoulou M, et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.

Meta-analyses:
hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten...

P. Chevalier

In 2006 besprak Minerva de resultaten van studies die verschillende doses van statines (of van een zelfde statine) rechtstreeks met elkaar vergeleken¹. Deze originele studies, twee bij post acuut coronair syndroom (ACS) en twee bij stabiel coronair lijden (SCL), gebruikten steeds een samengestelde primaire uitkomstmaat. Dat is een samenvoeging van verschillende items waaronder: sterfte door coronair lijden, totale sterfte, sterfte als gevolg van cardiovasculaire aandoening, myocardinfarct, hospitalisatie wegens acuut coronair syndroom, fataal of niet-fataal CVA, (re)vascularisatieprocedure of reanimatie na hartstilstand. Twee van de vier studies tonen een significant verschil aan voor de primaire uitkomstmaat in het voordeel van een hoger gedoseerde (intensievere) behandeling. Voor welomschreven indicaties toont één studie op twee een voordeel aan.

Met deze studies werden meerdere meta-analyses uitgevoerd waarbij soms resultaten van andere RCT's werden toegevoegd. De resultaten van deze meta-analyses lijken uiteen te lopen (zie tabel).

Tabel: Vergelijkende resultaten (aantal gevallen, percentage, relatief risico - RR) tussen de behandelingsgroepen voor de primaire uitkomst-maat en voor de incidentie van nierinsufficiëntie.

Referentie	Aantal RCT's	Uitkomstmaat gebruikt in de meta-analyse	Stabiel coronair lijden (SCL) of acuut coronair syndroom (ACS)	Intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling
Cannon et al. 2006 ²	4	Coronaire sterfte of elk cardiovasculair accident	SCL of ACS	OR 0,84 (0,80 tot 0,89)
		Cardiovasculaire sterfte	SCL of ACS	OR 0,88 (0,78 tot 1,00)
		Niet-cardiovasculaire sterfte	SCL of ACS	OR 1,03 (0,88 tot 1,20)
		Totale sterfte	SCL of ACS	OR 0,94 (0,85 tot 1,04)
Afilalo et al. 2007 ³	6	Totale sterfte	ACS	OR 0,75 (0,61 tot 0,93)
			SCL	OR 0,99 (0,89 tot 1,11)
			ACS et SCL	OR 0,93 (0,83 tot 1,04)
		Majeur cardiovasculair accident	ACS	OR 0,86 (0,73 tot 1,01)
			SCL	OR 0,82 (0,75 tot 0,91)
			ACS en SCL	OR 0,72 (0,62 tot 0,83)
Hospitalisatie wegens hartfalen	ACS	OR 0,63 (0,46 tot 0,86)		
	SCL	OR 0,77 (0,64 tot 0,92)		
Murphy et al. 2007 ⁴	2	Totale sterfte	ACS	HR 0,77 (0,63-0,95)
Josan et al. 2008 ⁵	7	Myocardinfarct of coronaire sterfte	ACS	OR 0,84 (0,72-0,97)
			SCL	OR 0,83 (0,77-0,91)
			ACS en SCL	OR 0,83 (0,77-0,91); I²=0%
		CVA	ACS	OR 0,91 (0,61-1,35)
			SCL	OR 0,82 (0,71-0,95)
			ACS en SCL	OR 0,83 (0,77-0,91)

Hoe deze verschillen interpreteren?

- de uitkomstmaten in de meta-analyses zijn niet dezelfde als de uitkomstmaten in de originele studies
- naargelang de gebruikte uitkomstmaat (soms een nieuwe samenstelling van een reeds samengesteld eindpunt) zijn de resultaten voor een bepaalde indicatie of voor de som van twee indicaties statistisch gezien gunstig of niet gunstig voor een hogere dosis
- de steekproefgrootte heeft een invloed op de effectgrootte; dit kan geïllustreerd worden met CVA als uitkomstmaat: geen significant verschil bij 8 659 patiënten in studies over acuut coronair syndroom; significante meerwaarde van een intensieve behandeling bij 20 734 patiënten met stabiel coronair lijden; significant resultaat voor alle 29 393 patiënten (acuut coronair syndroom en stabiel coronair lijden)
- er is geen statistische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies, maar wel een klinische heterogeniteit: de deelnemers in de verschillende studies hebben relatief uiteenlopende klinische kenmerken (diabetes, CABG, endoprothese).

De analyse van deze verschillende meta-analyses maant aan tot grote voorzichtigheid, vooral omwille van de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Globale conclusies trekken en deze trachten te extrapoleren naar een specifieke doelgroep, is conceptueel gezien niet correct. We raken hiermee opnieuw aan één van de beperkingen van meta-analyses. Voor de praktijk brengen originele studies van goede methodologische kwaliteit soms meer bij dan een meta-analyse.

Referenties

1. Lemiengre M. Statines: hoe hoger de dosis, hoe beter? Minerva 2006;5(5):70-3.
2. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48:438-45.
3. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2007;93:914-21.
4. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials). Am J Cardiol 2007;100:1047-51.
5. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178:576-84.

Bayesiaans betrouwbaarheidsinterval (Eng : Bayesian credible interval)

Een klassiek betrouwbaarheidsinterval is enkel gebaseerd op de geobserveerde waarden. Een Bayesiaans betrouwbaarheidsinterval of geloofwaardigheidsinterval is gebaseerd op de a posterioriverdeling, maar integreert de contextuele gegevens van de a prioriverdeling.

Gewogen gemiddelde verschil (Eng: Weighted Mean Difference - WMD)

Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Bij een meta-analyse worden meerdere studies bijeengevoegd (gepooled) en tesa- men geanalyseerd. De gepoolde studies zijn echter vaak zeer uiteenlopend o.a. wat betreft de omvang van de onderzochte populatie en de nauwkeurigheid van de resultaten. Studies met een grotere precisie verdienen daarom meer gewicht. De weegfactor die men kan toepassen om hiervoor te corrigeren is de variantie of standaardfout. Het gewogen gemiddelde verschil wordt berekend door het verschil van de uitkomst in de verschillende behandelgroepen binnen één studie te delen door de variantie.

Heterogeniteit

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

Statistische heterogeniteit

Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets. De Q-toets of de Higgins I^2 worden hiervoor gebruikt. Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies kan men bij het poolen en analyseren van de gegevens van de verschillende studies gebruik maken van het random effects model dat deze statistische heterogeniteit tracht te elimineren.

Klinische heterogeniteit

Het verschil of één van de verschillen tussen studies kan zich situeren op het niveau van de relatief uiteenlopende klinische kenmerken van de onderzochte populatie. In dat geval spreken we over klinische heterogeniteit. Het poolen van de resultaten aan de hand van het random effects model zal onvoldoende preciese informatie opleveren over de verschillen- de subgroepen in de meta-analyse. Een analyse waarbij men heterogeniteit niet als een te corrigeren struikelblok aanziet, maar als een complementaire bron van informatie, zal voor de praktijk zinvoller zijn. Een meta-analyse met de individuele patiëntgegevens is hiervan een goed voorbeeld.

Hazard Ratio/Rate (HR)

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

Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. In een **modified intention to treat analyse** wordt een subgroep van de ITT populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

Interkwartiele afstand (Eng: InterQuartile Range)

De interkwartiele afstand is een maat voor de spreiding van waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75 en P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemin- gen liggen.

NNT - Number Needed to Treat

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behan- deld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorko- men. De NNT wordt als volgt berekend: $1/ARR (\%) * 100$.

Non-inferioriteitsstudie

In een non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een ex- perimentele behandeling niet minder effectief is dan een con- trolebehandeling. De nulhypothese stelt in dat geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

Odds ratio (OR)

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

Per-protocolanalyse

Bij een analyse per-protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de ana- lyse volgens intention to treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Rate ratio

Een proportie is een breuk waarbij de teller een deel is van de noemer: $x/x+y$, dit in tegenstelling tot een ratio (x/y). De incidentie is het aantal nieuwe ziekten of ziekten in een popu- latie over een bepaalde periode (meestal één jaar). Het inci- dentiecijfer wordt berekend door het aantal nieuwe ziekten in een bepaalde periode te delen door de 'populatie at risk'. De populatie at risk wordt bepaald door het totale aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijvoorbeeld per 1 000 patiëntjaren. De rate ratio is de verhouding tussen twee propo- rties.

Risicoverschil

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico op een uit- komst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico op die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risi- coverschil absolute risicoreductie (*ARR: absolute risk reduc- tion*), bij toename absolute risicotoename (*ARI: absolute risk increase*).