

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 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

---

<b>Editoriaal</b>	Preventie in een ruimer kader Jean Laperche en Pierre Chevalier	17
<b>Minerva</b>	De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD P. Chevalier	18
	COPD: LABA plus inhalaticorticosteroiden of tiotropium? P. Chevalier	20
	Exenatide toevoegen aan een oraal antidiabeticum bij ongecontroleerde type 2-diabetes? J. Ruige	22
	Veneuze chirurgie als adjuvante behandeling voor veneuze beenulcera T. Poelman	24
	Kan rivastigmine de ziekte van Alzheimer voorkomen? E. Vermeire	26
	Wel of geen vitamines ter bescherming van hart- en bloedvaten bij vrouwen? G. Laekeman	28
	Inhalaticorticosteroiden ter preventie van inspanningsbronchoconstrictie? P. Chevalier	30
	<b>Vervolg op ...</b>	
	• COPD: longrevalidatie en zuurstoftherapie	32
	• Onmiddellijk of conventioneel starten met de pil?	32

### Verklarende woordenlijst

**Maart 2008**  
volume 7 ~ nummer 2



## 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](http://www.isdbweb.org)

### • Redactiecomité

Algemene hoofdredactie: Marc Lemiengre (a.i.)  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Tom Poelman (a.i.)  
Bureauredactie: Anne Vanwelde

### • Redactieraad

Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, 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](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

### • Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

### • Grafische vormgeving

Kris Soenen

### • Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

### • Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

### • Verantwoordelijke uitgever

Jan Heyrman, Beukenlaan 22, B-3001 Heverlee

### • Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://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:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven
- J. Laperche, Centre Académique de Médecine Générale, UCL et Fédération des Maisons Médicales
- J. Ruige, Vakgroep Inwendige Ziekten-Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- E. Vermeire, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Het tijdloze beeld van gezondheid is het kind dat richting zee loopt zonder zich af te vragen of zijn hart een dergelijke inspanning aankan, en spontaan stopt wanneer het zijn grens heeft bereikt. Gezondheid is vergeten wat gezondheid is<sup>1</sup>.

fase voorafgaand aan ziekte. Preventieve geneeskunde richt zich op de medische risicofactoren verbonden aan ziektes: arteriële hypertensie, obesitas, tabak, cholesterol, ... Deze medische risicofactoren kunnen voorafgegaan en zelfs versterkt worden door niet-medicamenteuze elementen die identiek zijn voor verschillende chronische ziektes: opleiding, woon- en leefomgeving, werk of werkloosheid, financiële zekerheid. Gezondheids promotie onderzoekt deze elementen en brengt ze ook in rekening. Artsen zijn als burgers hierbij betrokken en kunnen hieraan meewerken zelfs wanneer dit domein buiten de strikte zorgverlening valt. Op vlak van therapeutische opvoeding en gezondheidsvoorlichting is hun intense betrokkenheid echter noodzakelijk.

### Patiëntenrechten en -verwachtingen

Bij screening moeten we ook de rechten van patiënten en van gebruikers van gezondheidsvoorzieningen respecteren. We moeten patiënten informeren over het uit te voeren onderzoek. Tijdens een 'colloque singulier' moeten we met hen de resultaten en de hieraan verbonden adviezen bespreken. Screening moet niet alleen beantwoorden aan de regels van privacy, maar moet voor de persoon die de screening aanvaardt eveneens een gezondheidsvoordeel inhouden<sup>2,3</sup>. In dit kader dienen de negatieve effecten (in het bijzonder de psychologische gevolgen) van de onderzoeken goed onderzocht te worden. Dit zijn onder meer: de neveneffecten van de test op zich (colonperforatie, stralingsrisico bij mammografie ...), ongewenste effecten van vals-positieve resultaten (een positieve mammografie vraagt bijvoorbeeld steeds bijkomende onderzoeken om in slechts één geval op tien een kanker te diagnosticeren), de angst die een screenings-test met zich meebrengt en de angst tijdens het tijdsinterval tussen onderzoek en bevestiging van de resultaten, de ondekking en de (onnodige) behandeling van ziektes die niet symptomatisch zouden zijn geworden (probleem van overdiagnostiek en overbehandeling).

In tegenstelling tot wat veel artsen denken, zijn patiënten vragende partij voor méér preventie. Huisartsen zouden dus méér onderzoeksmogelijkheden, maar ook méér preventieve maatregelen moeten aanbieden aan hun patiënten. Zij zijn immers zeer goed geplaatst om hun patiënt integraal te benaderen. Dit betekent: rekening houden met zijn familie

en zijn woonomgeving, met zijn opvattingen en zijn cultuur om met gezondheid om te gaan. Als huisarts kan je al deze elementen integreren en de preventie aanpassen aan de agenda van de patiënt, een (tijdelijke) weigering inbegrepen. Op die manier kan je reeds enkele obstakels voor preventie wegwerken.

### Objectieve 'ziekte' versus subjectief 'ziek zijn'

Om preventie beter te kunnen plaatsen binnen het kader van de arts-patiëntrelatie, is het conceptueel mogelijk om de kennis van de arts over ziekte (zijn wetenschappelijke diagnostiek, 'disease' in het Engels) in relatie te brengen met de perceptie van 'ziek zijn' door de patiënt (zijn zelfkennis, 'illness' in het Engels). Dat spanningsveld tussen objectiviteit van 'ziekte' en subjectiviteit van 'ziek zijn' vatte Michel Roland samen in een vierveldentabel<sup>4</sup>.

	Ziekte afwezig	Ziekte aanwezig
Goede gezondheid ervaren door de patiënt	Veld 1	Veld 2
Ziekte ervaren door de patiënt	Veld 4	Veld 3

In deze vier als dusdanig opgestelde velden, is het mogelijk de meer bekende begrippen van primaire, secundaire, tertiaire en quaternaire preventie in te schrijven. In tegenstelling tot de eerste drie die goed gekend zijn, maakt de quaternaire preventie geen deel uit van de klassieke opleiding. Quaternaire preventie is erop gericht meer aandacht te besteden aan de identificatie van patiënten met risico van overmedicalisering. Door alleen wetenschappelijke en ethisch verantwoorde medische procedures voor te stellen, kunnen we deze patiëntengroep beschermen tegen invasieve medische procedures. Preventie inpassen in het arts-patiëntcontact betekent ook stilstaan bij de communicatie tussen beide partijen. Er zijn pedagogische technieken ontwikkeld die toelaten om communicatieve vaardigheden beter te systematiseren en dus ook beter aan te leren aan gezondheidswerkers. Deze technieken leggen vooral de nadruk op therapeutisch onderwijs en op het motiveren van de patiënt<sup>5</sup>. Dit leerproces is een vereiste voor elke hulpverlener die zijn eigen agenda wenst af te stemmen op deze van zijn patiënt. Het biedt eveneens de garantie dat de preventieve aanpak, net zoals de therapeutische aanpak, individueel wordt aangepast.

Huisartsgeneeskunde biedt een unieke mogelijkheid voor preventie. In dit domein is de conceptuele basis voor een goede communicatie tussen arts en patiënt ontwikkeld<sup>6</sup> en gevalideerd. Er zijn voorstellen voor specifieke, wetenschappelijk goed onderbouwde projecten waarvan de effectiviteit is bewezen<sup>7,8</sup>. Programma's om deze projecten in te passen in de praktijk, zijn reeds beschikbaar of zijn in ontwikkeling. De preventie nodigt ons uit.

1. Dufresne J. La Santé. Dans: *Traité d'anthropologie médicale: l'institution de la santé et de la maladie*. PUL 1985, p. 985-1013  
 2. Conseil Supérieur de Promotion de la Santé, Examens de dépistages: pour de bonnes pratiques, Ministère de la Santé en Communauté Française de Belgique, août 2007.  
 3. Lemiengre M. Periodieke gezondheidsevaluatie [Editoriaal]. *Minerva* 2008;7(1):17.  
 4. Roland M. Des outils conceptuels et méthodologiques en médecine générale. Thèse de Docteur en Santé Publique, ULB, mars 2006.  
 5. Lussier MT, Richard C. Les fonctions de l'entrevue médicale et les stratégies communicationnelles. Dans: *La communication*

*professionnelle en santé*. Ed: Le Renouveau Pédagogique, Québec 2005.

6. Nabarette H. L'internet médical et la consommation d'information par les patients. *Réseaux* 2002;4:249-86.  
 7. Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA, et al. Systematic review: the value of the periodic health evaluation. *Ann Intern Med* 2007;146:289-300.  
 8. 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.

## Klinische vraag

Wat is het effect van inhalatiegeneesmiddelen in vergelijking met placebo bij volwassenen met stabiele COPD die deze geneesmiddelen chronisch gebruiken?

### Duiding

P. Chevalier

### Bespreking van

Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.

Noot vooraf: dit systematisch literatuuroverzicht gaat eveneens in op de evaluatie van respiratoire revalidatie en zuurstoftherapie. Deze topics bespreken we verder in "Het vervolg op..." blz 32.

### Achtergrond

Meerdere recente publicaties hebben onze aandacht gevestigd op mogelijke complicaties met enkele behandelingen voor stabiele COPD. Hierbij gaat het vooral om de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (LABA)<sup>1,2</sup> en de inhalatiecorticosteroiden (ICS)<sup>3,4</sup>. Deze geneesmiddelen blijven evenwel verder aanbevolen in de internationale richtlijnen (GOLD). Een nieuw systematisch literatuuroverzicht was dus zeer welkom.

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Library.

#### Geselecteerde studies

- RCT's, gecontroleerde klinische studies, meta-analyses, reviews gepubliceerd sinds 2002
- evaluatie van: inhalatiegeneesmiddelen ( $\beta_2$ -mimetica, anticholinergica, combinaties van beide, ICS, combinaties van ICS met LABA of met anticholinergica), longrevalidatie, ziektemanagement programma's, zuurstoftherapie
- minstens 50 personen per studiearm; studieduur van minstens drie maanden
- beperkt tot Engelstalige publicaties
- exclusie: studies die verschillende vormen van longrevalidatie evalueerden.

#### Bestudeerde populatie

- gebruikers van inhalatiemedicatie met een bevestigde diagnose van COPD, exacerbaties, respiratoire symptomen en een éénsecondewaarde (FEV<sub>1</sub>) van minstens < 60% (meestal < 50%).

### Uitkomstmeting

Klinische uitkomstmaten zoals vermeld in de oorspronkelijke studies: exacerbaties, gestandaardiseerde meting van de respiratoire gezondheidsstatus (St. George Respiratory Questionnaire SGRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire CRDQ), hospitalisatie, overlijden.

### Resultaten

- exacerbaties: winst versus placebo voor de verschillende geneesmiddelen uitgezonderd voor ipratropium; geen verschil in winst tussen de verschillende geneesmiddelen onderling, uitgezonderd voor tiotropium versus ipratropium in één enkele studie (zie tabel)
- respiratoire gezondheidsstatus (SGRQ-CRDQ): vermeld in 20 studies; geen klinisch relevante verbetering, uitgezonderd in 5 studies; tiotropium effectiever dan placebo in de secundaire analyses van twee studies
- hospitalisatie: weinig gerapporteerd; geen constante vermindering vastgesteld, geen definitieve vergelijkende conclusie mogelijk
- overlijden: primaire uitkomstmaat in één enkele studie; geen verschil voor de monotherapieën; gedaald risico met de combinatie LABA + ICS versus placebo of versus alleen ICS.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van langwerkende inhalatiemedicatie, zuurstoftherapie en longrevalidatie winst opleveren voor volwassenen met hinderlijke respiratoire symptomen, voornamelijk dyspnoe en een FEV<sub>1</sub> < 60% van de voorspelde waarde.

**Financiering:** AHRQ, US Department of Health and Human Services, die geen enkele rol speelden bij de uitwerking van de studieopzet, het uitvoeren van de studie, de analyse van de resultaten en de beslissing tot publicatie.

**Belangenvermenging:** de tweede auteur ontving van verschillende farmaceutische firma's honoraria en betalingen voor 'consultancy'.

Tabel: Statistisch significante resultaten voor het effect van inhalatiemedicatie versus placebo of versus een ander inhalatiegeneesmiddel, op de uitkomstmaat 'minstens één exacerbatie minder', uitgedrukt in relatief risico met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) voor de gepoolde resultaten.

\* één enkele studie

Actieve behandeling (aantal patiënten)	Vergelijkingsproduct (aantal patiënten)	RR	95% BI
Tiotropium (2366)	Placebo (2196)	0,84	0,78 tot 0,90
LABA (5055)	Placebo (3624)	0,87	0,82 tot 0,93
ICS (1779)	Placebo (1778)	0,85	0,75 tot 0,96
Tiotropium (356)	Ipratropium (179)*	0,77	0,62 tot 0,95

## Methodologische beschouwingen

De literatuurzoektocht gebeurde systematisch en gaat verder op een eerder onderzoek (2003)<sup>5</sup>. Alle RCT's (van vóór en na 2002) werden geïncludeerd in de verschillende meta-analyses. De auteurs evalueerden nauwkeurig de methodologische kwaliteit van de publicaties (concealment of allocation, blinding, analyse volgens intention to treat, duur van de follow-up, stopzetting van de behandeling en studieuitval, financieringsbron). Zij vermelden echter niet of ze bij inclusie in de meta-analyse ook rekening hielden met deze kwaliteitsscores. Zij voerden een heterogeniteitsanalyse uit (Chi<sup>2</sup> en I<sup>2</sup>-testen), gebruikten het random effects model en onderzochten of er sprake was van heterogeniteit (sensitiviteitsanalyse). Het is verbazingwekkend dat bij het systematisch zoeken naar chronische behandelingen voor stabiele COPD, theofyllines niet werden geëvalueerd. De auteurs vermelden dat alle studies (uitgezonderd zeven) werden gesponsord door de farmaceutische industrie.

## De resultaten in perspectief

We moeten de resultaten van de verschillende studies voorzichtig interpreteren, vooral wat betreft de ongewenste effecten. Het aantal geïncludeerde patiënten dat nadien niet werd gerandomiseerd, bedraagt gemiddeld 23% (indien vermeld) en in 19% van de gevallen is dit omwille van ongewenste effecten. Het feit dat er geen verschil is in ongewenste effecten op het einde van de studie moeten we in dit perspectief interpreteren. Voor alle studies samen is er geen verschil in incidentie van ernstige ongewenste effecten tussen de monotherapie- of de combinatietherapiegroepen in vergelijking met placebo. De auteurs herinneren er echter aan dat er in de omvangrijke TORCH-studie<sup>3,4</sup> in totaal méér ongewenste effecten voorkwamen in de tiotropium- en de ICS-groep maar niet in de LABA-groep versus placebo. Er was echter geen verschil in ernstige ongewenste effecten, waaronder mortaliteit bij LABA. Dit in tegenstelling tot wat Salpeter et al.<sup>1</sup> besloten in hun meta-analyse, namelijk een verhoogd risico van overlijden met  $\beta_2$ -mimetica. De hier be-

sproken meta-analyse kan dit niet bevestigen. De auteurs van deze meta-analyse vermelden dat slechts drie heterogene studies (I<sup>2</sup>=74%) het risico van pneumonie met ICS onderzochten. In twee studies is een stijging van het risico vastgesteld (RR 1,55; 95% BI 1,33 tot 1,80).

## Voor de praktijk

De langwerkende bronchodilatoren (LABA en tiotropium) en de inhalatiecorticosteroiden hebben hun effectiviteit aangetoond voor sommige groepen van COPD-patiënten. Het bewijs van effectiviteit beperkt zich tot patiënten met respiratoire symptomen (vooral dyspnoe en frequente exacerbaties) en een FEV<sub>1</sub> < 60%, in de meeste studies zelfs < 50%. Het nut om patiënten zonder deze karakteristieken te behandelen, is dus niet aangetoond. De literatuur levert geen bewijs van meerwaarde van één van deze drie geneesmiddelenklassen. LABA's hoeven niet noodzakelijk gecombineerd te worden met ICS voor deze indicatie<sup>6</sup>. De klinische verbetering van COPD-patiënten correleert niet strikt met de spirometrische resultaten van de behandeling; zich baseren op dergelijke resultaten kan dus tot verkeerde inzichten leiden wat betreft de reële winst bekomen met inhalatiemedicatie<sup>7</sup>. Verwijzend naar de respiratoire gezondheidsstatus zoals vermeld door de patiënt, tonen de studies, op enkele uitzonderingen, na geen klinisch relevante verbetering met inhalatiebehandeling. De effectiviteit op lange termijn van deze behandelingen is nog steeds een vraagteken. Voor het gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD beschikken we over gegevens op langere termijn en over een synthese van deze gegevens<sup>8</sup>. Ook al tonen de ICS na de eerste zes maanden behandeling een verbetering in FEV<sub>1</sub> in vergelijking met placebo, na zes tot zesentwintig maanden is er geen significant verschil in achteruitgang van de FEV<sub>1</sub>. We weten nog niet of dit ook opgaat voor de bronchodilatoren. Herinneren we er ook aan dat andere behandelingen, met uitzondering van rookstop, op lange termijn geen verbetering van de respiratoire achteruitgang bewezen hebben.

## ● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht bevestigt de beschikbare bewijzen waarop de huidige praktijkrichtlijnen gebaseerd zijn. Daarin wordt het gebruik van inhalatiecorticosteroiden, langwerkende  $\beta_2$ -mimetica of tiotropium in bepaalde stadia van stabiele COPD aanbevolen. Dit literatuuroverzicht toont echter ook aan dat de bewezen winst zich beperkt tot symptomatische patiënten (dyspnoe, frequente exacerbaties) met een FEV<sub>1</sub> van minstens < 60% (meestal < 50%). De literatuur toont geen verschil aan in winst tussen tiotropium, langwerkende  $\beta_2$ -mimetica of inhalatiecorticosteroiden die voor deze indicatie afzonderlijk gebruikt kunnen worden. De meerwaarde van het combineren van de geneesmiddelen ten opzichte van de monotherapie is gering of onbestaande.

1. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
2. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
3. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticasone: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
5. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonissen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA* 2003;290:2301-12.

6. Mayers I, Jacobs P, Marciniuk DD, Chuck A, Varney J. Long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABA) plus corticosteroids versus LABA alone for chronic obstructive pulmonary disease [Technology report no 83]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
7. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C, et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess* 2005;121:1-7.
8. Soriano JB, Sin DD, Zhang X, Camp PC, et al. A pooled analysis of FEV<sub>1</sub> decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007;131:682-9.

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met ernstige of zéér ernstige COPD de relatieve effectiviteit van de associatie van LABA (salmeterol 50 µg tweemaal per dag) en inhalatiecorticosteroiden (fluticason 500 µg tweemaal per dag) versus inhalatie van tiotropium (18 µg per dag) ter preventie van exacerbaties en gerelateerde uitkomstmaten?

### Duiding

P. Chevalier

### Bespreking van

Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.

### Achtergrond

Het voornaamste doel van een onderhoudsbehandeling bij COPD is de preventie van acute exacerbaties, belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuur bevelen artsen aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD met een éénsecondewaarde (FEV<sub>1</sub>) < 60% van de voorspelde waarde, één van de volgende monotherapieën voor te schrijven: langwerkende β<sub>2</sub>-mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatiecorticosteroiden (sterk aanbevolen, bewijs van hoge kwaliteit)<sup>1</sup>. Een vergelijking van de effectiviteit van de combinatie LABA + inhalatiecorticosteroiden versus tiotropium werd nog niet gepubliceerd.

### Bestudeerde populatie

- 1 323 patiënten tussen 40 en 80 jaar (gemiddelde: 64 jaar), tabagisme van minstens 10 pakjaren, voorgeschiedenis van COPD-exacerbaties, postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> < 50% (gemiddeld 39%) van de voorspelde waarde, reversibiliteit van maximaal 10% onder salbutamol en een score van minstens twee op de **dyspnoe-schaal van de Modified Medical Research Council**.
- exclusie: andere ademhalingsproblemen, langetermijn zuurstoftherapie.

### Onderzoeksoptzet

- dubbelblinde, dubbel-dummy, gerandomiseerde studie
- inclusieperiode van twee weken met stopzetting van gebruikte inhalatiegeneesmiddelen; toediening van oraal prednisonol (30 mg per dag) en inhalatie van salmeterol (50 µg tweemaal per dag)
- interventie: inhalatie van salmeterol 50 µg tweemaal per dag in vaste combinatie met fluticason 500 µg tweemaal per dag (SFC-groep, n=658) + placebo versus tiotropium 18 µg per dag (n=665) + placebo
- andere toegelaten geneesmiddelen: kortwerkende β<sub>2</sub>-mimetica, systemische corticosteroiden, antibiotica
- follow-up na twee en acht weken en vervolgens om de twaalf weken na randomisatie (met één keer op twee spirometrisch onderzoek)
- studieduur: twee jaar
- analyse volgens intention to treat.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: frequentie van exacerbaties (= beroep doen op het gezondheidszorgsysteem: orale corticosteroiden en/of antibiotica of hospitalisatie)
- secundaire uitkomstmaten: respiratoire gezondheidsstatus (**St. George Respiratory Questionnaire - SCRQ**), FEV<sub>1</sub> twee uur postdosis, mortaliteit, ongewenste effecten en studieuitval.

### Resultaten

- 29% meer studieuitval met tiotropium dan met SFC; p=0,005 voor het verschil
- jaarlijkse aantal exacerbaties: 1,28 met SFC versus 1,32 met tiotropium; rate ratio 0,967; 95% BI 0,836 tot 1,119; p=0,656
- SCRQ: statistisch significant verschil in het voordeel van de SFC-groep: -2,1 eenheden; 95% BI -0,1 tot -4,0; p=0,038
- significant lagere mortaliteit met SFC (3%) dan met tiotropium (6%); p=0,032 voor het verschil
- meer (klinisch gediagnosticeerde) longontstekingen met SFC; p=0,008.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil is in aantal exacerbaties tussen een behandeling met salmeterol/fluticason versus tiotropium. De studieuitval in de tiotropium-groep is groter. Op gebied van (respiratoire) gezondheid en overlijden stellen ze wel een relatief voordeel vast voor de combinatie salmeterol/fluticason.

**Financiering:** GlaxoSmithKline Research and Development LTD analyseerden de resultaten en financierden de publicatie via professionele schrijvers.

**Belangenvermenging:** drie auteurs verklaren van verschillende farmaceutische firma's subsidies, honoraria en onderzoeksfondsen ontvangen te hebben; twee auteurs zijn of waren medewerkers van GlaxoSmithKline.

1. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
2. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
3. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
4. Sturtewagen JP. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
5. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not β-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
6. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.
7. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie in de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;2008;7(2):18-9.
8. Oversteegen L, Rovini H, Belsey MJ. Respiratory drug market dynamics. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:695-6.

## Methodologische bedenkingen

De methodologie van deze studie lijkt correct. De auteurs voerden onder meer een blokrandomisatie uit met correcte concealment of allocation. Er is geen belangrijk verschil in karakteristieken tussen de groepen, wat evenwel statistisch niet getoetst werd. De belangrijkste uitkomstmaat, COPD-exacerbaties, wordt op een ongewone manier gedefinieerd: nood aan orale corticosteroiden en/of antibiotica, of hospitalisatie. Dit opent de deur voor subjectieve keuzes, die echter in beide groepen gelijk zullen zijn. Dit komt vaak voor bij studies over COPD. Het aantal exacerbaties wordt gecorrigeerd naargelang de basiskarakteristieken van de patiënten, waaronder de ernst van COPD. De auteurs controleren therapietrouw voor de onderzochte medicatie via het meten van de resterende doses in de aërosols. In beide groepen bedraagt de therapietrouw méér dan 99%. Het belangrijkste probleem is de grote studieuitval: 34,5% met salmeterol/fluticason (SFC) en 41,7% met tiotropium. Dit verschil wordt duidelijk vanaf de dertiende week van de studie en veroorzaakt een vertekening. Er kan namelijk sprake zijn van een 'healthy survivor effect': patiënten met een achteruitgang van hun respiratoire status in het begin stoppen veel vroeger met hun behandeling, wat ook indirect wijst op een grotere effectiviteit van SFC versus tiotropium. We kunnen hier echter niet spreken van een echte vorm van bias zoals een **healthy worker bias**.

De betrokkenheid van de firma die de studie financiert is groot (analyse van de resultaten, financiering van de redactie van de publicatie door een gespecialiseerd bureau).

## Interpretatie van de resultaten

Het gedwongen stopzetten van inhalatiecorticosteroiden (ongeveer 50% van de patiënten namen ICS) vóór inclusie in de studie zou de oorzaak kunnen zijn van de grotere studieuitval met tiotropium. De auteurs ontkrachten dit argument door hun resultaten te vergelijken met deze van andere studies waarbij een placebogroep verder inhalatiecorticosteroiden mocht innemen; de studieuitval met tiotropium zou vergelijkbaar zijn met de uitval in deze placebogroepen. Bijna 40% van de geïncludeerde patiënten had over twee jaar tijd niet minstens één (zoals omschreven) exacerbatie. Door de afwezigheid van een placebogroep is deze vaststelling echter moeilijk te interpreteren. Het verschil voor de gemiddelde verbetering op de SGRQ-score is statistisch significant, maar is klinisch niet relevant. Hiervoor is immers een drempel van 4 punten vereist<sup>2</sup>. We moeten

nochtans vermelden dat het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering op de SGRQ-score hoger is in de SFC-groep (32% versus 27%). Er is eveneens een groter percentage overlijdens in de tiotropiumgroep dan in de corticosteroidengroep, ondanks het feit dat er zich meer (klinisch gediagnosticeerde) pneumonieën voordoen in de corticosteroidengroep. Dit verschil blijft bestaan in de subgroep van patiënten met een initiële cardiovasculaire pathologie, een groep die nochtans met LABA een groter risico zou hebben. Deze reductie in mortaliteit met LABA in combinatie met inhalatiecorticosteroiden moet nog bevestigd worden. De auteurs van de TORCH-studie<sup>3</sup> die we eerder bespraken in Minerva<sup>4</sup>, stelden een tendens vast voor daling in sterfte. De resultaten van deze twee studies zijn dus tegengesteld aan deze van de meta-analyse die voor COPD-patiënten een stijging in overlijden suggereerde met LABA in vergelijking met placebo of anticholinergica<sup>5,6</sup>.

## Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat er voor de uitkomstmaat exacerbaties geen verschil bestaat tussen een combinatiebehandeling salmeterol + fluticason versus tiotropium bij patiënten met COPD. Zij vervoegt aldus de lange reeks vergelijkingen die geen verschil vaststelden voor deze uitkomstmaat<sup>7</sup>: LABA versus tiotropium, LABA versus ipratropium, LABA versus inhalatiecorticosteroiden, combinatie LABA + inhalatiecorticosteroiden versus inhalatiecorticosteroiden versus LABA alleen. De praktijkrichtlijnen trekken hieruit duidelijke conclusies. Bij patiënten met symptomatische (exacerbaties) COPD en met FEV<sub>1</sub> <60% van de voorspelde waarde (in de meeste studies < 50% wat overeenkomt met ernstige tot zéér ernstige stadia van COPD) worden combinaties met verschillende inhalatiegeneesmiddelen slechts in beperkte mate aanbevolen, op basis van bewijs van matige kwaliteit. Dit terwijl het voorschrijven van één van deze inhalatiegeneesmiddelen in monotherapie voor dezelfde condities sterk wordt aanbevolen op basis van bewijs van goede kwaliteit<sup>1</sup>. De voorschriften in de dagelijkse praktijk lijken van deze aanbevelingen af te wijken. Bij méér dan 50% van de patiënten met COPD (alle stadia) die een behandeling krijgen, wordt de vaste combinatie van LABA met inhalatiecorticosteroiden voorgeschreven. Dit is het geval zowel in België als op internationaal niveau<sup>8</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat er geen verschil bestaat tussen de combinatie van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (salmeterol) + inhalatiecorticosteroiden (fluticason) versus tiotropium bij patiënten met ernstige tot zéér ernstige COPD. De richtlijnen gebaseerd op de meest recente literatuur bevelen artsen aan om bij symptomatische patiënten met stabiele COPD met een éénsecondewaarde < 60% van de voorspelde waarde (ernstige en zéér ernstige stadia) één van de volgende monotherapieën voor te schrijven: inhalatie van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica, langwerkende anticholinergica of inhalatiecorticosteroiden<sup>1</sup>.

# Exenatide toevoegen aan een oraal antidiabeticum bij ongecontroleerde type 2-diabetes?

## Klinische vraag

Wat is het effect versus placebo van de toevoeging van exenatide aan een behandeling met glitazon al dan niet in combinatie met metformine bij type 2-diabetici met ongecontroleerde glykemie?

### Duiding

J. Ruige

### Bespreking van

Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia SD, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007;146:477-85.

### Achtergrond

Recent werd voor type 2-diabetes een nieuwe klasse van medicatie ontwikkeld, gebaseerd op het incretinesysteem. Incretines, die worden gesecreteerd door de darm na voedselinname, stimuleren de insulinesecretie en inhiberen de glucagonsecretie afhankelijk van de glykemie. De verminderde werking van dit systeem bij type 2-diabetes zou opgevangen kunnen worden door exenatide, een incretinemimeticum. Met de combinatie exenatide en metformine/hypoglykemiërende sulfamiden werd reeds een gunstig effect op glykemiecontrole bij type 2-diabetes aangetoond<sup>2</sup>. Het effect van een combinatie met thiazolidinediones werd nog niet aangetoond.

### Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 21 en 75 jaar behandeld met  $\geq 4$  mg rosiglitazon per dag of  $\geq 30$  mg pioglitazon per dag sinds minstens 4 maanden al of niet in combinatie met metformine sinds minstens 30 dagen
- HbA<sub>1c</sub> tussen 7,1 en 10%; BMI tussen 25 en 45 kg/m<sup>2</sup>; stabiel lichaamsgewicht ( $\leq 10\%$  variatie) gedurende minstens 3 maanden
- 435 patiënten gerekruteerd; 233 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd: 56 (SD 10) jaar; 55% mannen
- reeds 21% nam alleen glitazon; 79% nam een combinatie glitazon + metformine
- exclusiecriteria: geen vermeld.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter (49 hospitalen of centra voor eerstelijnsgezondheidszorg), internationale RCT
- run-in fase van 2 weken: tweemaal daags (15 minuten vóór ontbijt en vóór avondmaal) placebo subcutane injectie in de buik
- interventie: exenatide (n=121) gedurende 4 weken tweemaal daags 5  $\mu$ g en nadien gedurende 12 weken tweemaal daags 10  $\mu$ g; placebo (n=112) tweemaal daags dag subcutane injectie;
- in beide groepen worden orale antidiabetica verder gezet
- geen leefstijlinterventies.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in HbA<sub>1c</sub>
- secundaire uitkomstmaten: nuchtere glykemie, postprandiale glykemie, glykemiewaarden verkregen bij zelfmonitoring, gewichtsverandering,  $\beta$ -celfunctie en ongewenste effecten
- analyse volgens **intention to treat** en **per protocol**.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: HbA<sub>1c</sub> was op het einde van de studie ongeveer 1% lager in de exenatide- versus de placebo-groep (zie tabel)
- secundaire uitkomstmaten: significant verschil ten voordele van de exenatidegroep (zie tabel)
- studieuitval in de exenatidegroep: 16% (9% omwille van nausea, 5% omwille van braken) versus 2% (1% omwille van nausea) in de placebogroep
- geen significante verschillen in oedeem en hypoglykemie.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is met rosiglitazon of pioglitazon, exenatide in vergelijking met placebo leidt tot betere glykemiecontrole en meer gewichtsverlies maar ook tot meer gastro-intestinale symptomen.

**Financiering:** Eli Lilly & Company, Amylin Pharmaceuticals hebben actief deelgenomen aan de uitvoering en de publicatie van de studie.

**Belangenvermenging:** vijf auteurs zijn werknemer en de drie eerste auteurs ontvingen honoraria van Eli Lilly & Company.

Tabel: Gemiddelde verschil in HbA<sub>1c</sub>, nuchtere glykemie, postprandiale glykemie, glykemie gemeten bij zelfmonitoring en gewichtsverandering tussen 16 weken behandeling met exenatide versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes, reeds behandeld met glitazon al of niet gecombineerd met metformine.

Uitkomstmaat	Exenatide	Placebo	Verskil	95% BI
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,89	+0,09	-0,98	-1,21 tot -0,74
Nuchtere glykemie (mg/dl)	-28,62	+1,8	-30,42	-39,96 tot -21,06
Postprandiale glykemie (mg/dl)	-28,44	-5,58	-22,86	-29,52 tot -16,38
Glykemie bij zelfmonitoring (mg/dl)	-33,3	-2,52	-30,78	-37,62 tot -23,94
Gewichtsverandering (kg)	-1,75	-0,24	-1,51	-2,15 tot -0,88



## Methodologische beschouwingen

Deze dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is goed uitgevoerd. Het lijkt erop dat de initiële patiëntenkarakteristieken van beide groepen vergelijkbaar zijn (echter geen statistische toets vermeld). Zo is de initiële HbA<sub>1c</sub>-waarde gemiddeld 7,9% (SD 0,9) in de exenatide- en 7,9% (SD 0,8) in de placebogroep. Wel is het studieprotocol niet erg duidelijk over de vorige behandelingen voor diabetes. Ongeveer een vijfde van de patiënten werd alleen behandeld met een glitazon; voor metformine was geen minimale dosis vereist en metformine mocht recent zijn toegevoegd. Een dergelijke behandelstrategie voor type 2-diabetes is ongebruikelijk in België. Hier wordt gestart met metformine en bij onvoldoende controle wordt een hypoglykemiërend sulfamide en/of een glitazon toegevoegd. Een vergelijking van de toevoeging van hypoglykemiërende sulfamiden versus exenatide is het onderwerp van andere studies. Het zou ook interessanter geweest zijn om bij obese patiënten met type 2-diabetes het toevoegen van exenatide te vergelijken met insuline. Dit gebeurde in een andere studie bij patiënten met type 2-diabetes, onvoldoende onder controle met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Hierbij was exenatide niet inferieur aan insuline glargine<sup>3</sup>. Zoals de meeste studies over medicamenteuze behandeling van diabetes, is ook de huidige studie van beperkte duur en geeft zij informatie over glykemiecontrole en acute ongewenste effecten en niet over chronische morbiditeit en mortaliteit. Deze laatste uitkomsten zijn nochtans primordiaal voor arts en patiënt. De studieuitval bijvoorbeeld, die groter was in de exenatidegroep (16%) dan in de placebogroep (2%), toont dat nausea een belangrijk ongewenst effect kan zijn.

## Interpretatie van de resultaten

Het vastgestelde verschil in HbA<sub>1c</sub> en de gewichtsreductie ten gunste van exenatide lijkt klinisch relevant te zijn. De gewichtsreductie lijkt deels onafhankelijk van nauseaklachten te verlopen en is het meest uitgesproken bij de patiënten met een hoge BMI<sup>2</sup>. De toediening van exenatide zou dus

voorzien kunnen worden voor type 2-diabetici met onvoldoende glykemiecontrole ondanks leefstijlmaatregelen, metformine en hypoglykemiërende sulfamiden. Een recente meta-analyse van studies die het effect onderzoeken van geneesmiddelen die werken via het incretinesysteem<sup>4</sup> geeft aan dat de effectiviteit afgewogen dient te worden ten opzichte van de ongewenste effecten en de kostprijs. De meta-analyse geeft tevens de noodzaak aan van aanvullende studies om de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen in ons medicamenteuze therapeutische arsenaal te bepalen. Zo zijn er momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar over een mogelijk beschermend effect op de residuele  $\beta$ -cel functie bij mensen met type 2-diabetes<sup>1</sup>.

## Ongewenste effecten

Exenatide heeft als belangrijkste ongewenst effect nausea en vomitus. De meeste studies rapporteren nausea bij meer dan 50% van de patiënten die exenatide (zoals insuline) subcutaan toedienen. Na verloop van tijd neemt die klacht af. In deze studie wordt een uitval van 9% door nausea en 5% door vomitus vermeld. Door de recente introductie van deze geneesmiddelen gebaseerd op het incretinesysteem, zijn gegevens over ongewenste effecten op lange termijn niet beschikbaar. Een goede farmacovigilantie is dus zeer belangrijk<sup>4</sup>. Eén enkele open-label extension studie heeft een follow-up van drie jaar en is recent gepubliceerd in de vorm van een abstract<sup>5</sup>. Ten slotte werden in oktober 2007 door de FDA 30 gevallen van acute pancreatitis bij postmarketing surveillance gemeld. De fabrikant heeft aangegeven dit te zullen vermelden op de bijsluiter.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de dagelijkse onderhuidse toediening van twee doses exenatide bij patiënten met ongecontroleerde type 2-diabetes onder behandeling met glitazon, al dan niet gecombineerd met metformine, effectiever is dan placebo op gebied van verlaging van HbA<sub>1c</sub> en lichaamsgewicht. We beschikken niet over gegevens wat betreft morbiditeit. Gegevens over de ongewenste effecten zijn voor het grootste deel beperkt tot de korte termijn. Zoals een recente meta-analyse over geneesmiddelen die inwerken op het incretinesysteem besluit, moet de plaats van exenatide in de medicamenteuze strategie nog bepaald worden. Wanneer orale antidiabetica falen in geval van type 2-diabetes, is insuline (op dezelfde manier toegediend als exenatide) een meer bewezen en aanbevolen behandeling.

1. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.  
 2. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:436-47.  
 3. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al; CWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.

4. Amori RE, Lau J, Pittas AC. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.  
 5. Buse J, Macconell L, Stonehouse A, et al. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over three years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56(supplement 1 A73) (abstract).

# Veneuze chirurgie als adjuvante behandeling voor veneuze beenulcera

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een open of recent geheeld veneus ulcus cruris het effect van compressietherapie versus compressietherapie plus veneuze chirurgie op heling en preventie van chronisch veneus ulcus cruris?

### Duiding

T. Poelman

### Bespreking van

Cohel MS, Barwell JR, Taylor M, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83-8.

### Achtergrond

Chronische veneuze insufficiëntie wordt beschouwd als voornaamste oorzaak van veneuze beenulcera. Het nut van compressietherapie als preventieve en curatieve behandeling van veneuze ulcera is voldoende aangetoond. Desondanks is 20 tot 30% van deze ulcera na één jaar niet genezen en de meeste ulcera recidiveren minstens één keer<sup>1-4</sup>. Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat een chirurgische behandeling van de veneuze reflux in het oppervlakkige systeem voordelen biedt op het vlak van ulcusheling en ulcusherval.

### Bestudeerde populatie

- 500 (op 1418 gescreende) patiënten die door thuisverplegingsteams, huisartsen en andere hospitaaldiensten naar vaatcentra in drie hospitalen in Zuidwest-Engeland werden verwezen; gemiddelde leeftijd: ongeveer 73 (60-80) jaar; 42% mannen
- inclusiecriteria: open of recent (< zes maanden) geheeld beenulcus tussen knie en enkel dat langer dan vier weken aanwezig is/was; zonder arterieel vaatlijden (enkel/arm index > 0,85); oppervlakkige of diepe veneuze reflux bij duplexonderzoek
- exclusiecriteria: duplexonderzoek of compressietherapie niet mogelijk, informed consent niet mogelijk, diepe veneuze trombose, heelkunde gecontraïndiceerd, kwaadaardig ulcus
- de ulcera hadden een gemiddelde diameter van 2 (1-5) cm en persisteerden gemiddeld gedurende 5 (3-11) maanden.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
- de deelnemers werden verdeeld in een groep die alleen compressietherapie (n=258) en een groep die chirurgie plus compressietherapie kreeg (n=242)
- stratificatie volgens lokalisatie van refluxpathologie: geïsoleerde oppervlakkige veneuze reflux, oppervlakkige en segmentele diepe veneuze reflux, oppervlakkige en volledige diepe veneuze reflux
- compressietherapie bestond uit meerlagige bandage in geval van open ulcus en klasse II kousen in geval van geheeld ulcus
- chirurgie bestond uit sluiten van de saphenofemorale junctie, stripping van de saphenus longus, verwijderen van de varices in de kuit
- follow-up over vier jaar: maandelijks voor open ulceratie; om de zes maanden voor geheeld ulcus.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal geheelde ulcera na drie jaar (complete reëpithelialisatie) en aantal recidieven na vier jaar
- secundaire uitkomstmaat: ulcusvrij interval
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- studieuitval: 54 patiënten (9%), 27 in elke groep
- in de chirurgiegroep ondergingen 47 patiënten geen chirurgie; in de compressiegroep ondergingen drie patiënten toch chirurgie.
- primaire uitkomstmaat:
  - over drie jaar heelde 89% van de ulcera in de compressiegroep versus 93% in de chirurgiegroep; p=0,737 voor het verschil
  - over vier jaar recidiveerde 56% van de ulcera in de compressiegroep versus 31% in de chirurgiegroep; p<0,001 voor het verschil; geen verschil tussen de subgroepen volgens lokalisatie van de refluxpathologie
- secundaire uitkomstmaat: na drie jaar was het ulcusvrije interval 100 weken in de chirurgiegroep versus 85 weken in de compressiegroep; p=0,013 voor het verschil.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een chirurgische behandeling van oppervlakkige veneuze reflux samen met compressietherapie de heling van het ulcus niet verbetert, maar wel na vier jaar het risico van recidief verlaagt en het ulcusvrije interval verlengt.

**Financiering:** NHS Executive South and West Research and Development Directorate, Southmead Hospital Research Foundation and Medical Research Council. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

**Belangenvermenging:** geen vermeld.

1. Chronische wonden bij ouderen: oorzaken en preventie. *Geneesmiddelenbrief* 2007;14:37-9.
2. Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. Richtlijn Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, 2005.
3. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AV, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 2.

4. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 May 2007 (based on July 2006 search).
5. Barwell JR, Davies CE, Deacon J, et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1854-9.
6. Fletcher J. *Clinical epidemiological notes. Subgroup analyses: how to avoid being misled.* *BMJ* 2007;335:96-7.

## Methodologische beschouwingen

De randomisatie werd blind uitgevoerd en de personen werden op basis van echografie gestratificeerd volgens de localisatie van de veneuze refluxpathologie. De auteurs berekenden de power voor de studie op basis van hun eerdere niet-gerandomiseerde studie, maar de power was niet afgestemd op de drie vooraf gedefinieerde subgroepen. Op het voorkomen van diabetes na (10% versus 5%) waren de basiskenmerken gelijk verdeeld tussen beide groepen. Omdat heling van operatiewonden gepaard gaat met littekenweefsel, waren de effectbeoordelaars (artsen, verpleegkundigen?) niet blind voor de uitgevoerde interventie. Heling werd gedefinieerd als een volledige reëpithelialisatie van de huid. Dat verminderde de kans op informatiebias.

## Bespreking van de resultaten

Reeds in een eerdere publicatie van de ESCHAR-studie werd met een relevante studipopulatie (n=341 open ulcera) aangetoond dat veneuze chirurgie geen effect heeft op ulcusheling<sup>5</sup>. Een mogelijke verklaring voor afwezigheid van effect met heelkunde zou kunnen liggen in de studieopzet zelf waarbij het hemodynamische voordeel van chirurgie door de nabehandeling met compressietherapie moeilijker te meten wordt. Bovendien was er een groot aantal patiënten in de chirurgiegroep dat zich uiteindelijk niet liet opereren en patiënten wachtten gemiddeld zeven weken vooraleer zich effectief te laten opereren.

Een Cox-regressieanalyse toonde aan dat er tussen de verschillende subgroepen (volgens de lokalisatie van refluxpathologie) geen verschil bestond in het effect van heelkunde op het percentage ulcusrecidieven: HR 0,833; 95% BI 0,478 tot 1,191; p=0,227. Deze multivariate analyse mag niet worden verward met een univariate Kaplan-Meier analyse die in de publicatie wordt geïllustreerd aan de hand van drie grafieken. Deze grafieken tonen een significant kleiner aantal recidieven in twee van de drie subgroepen (p<0,001 na vier jaar voor geïsoleerde oppervlakkige reflux; p=0,044 na drie jaar voor oppervlakkige + segmentele diepe reflux en p=0,331 na drie jaar voor oppervlakkige + volledige diepe reflux). Deze p-waarden zijn potentieel misleidend. De steekproefgrootte werd niet berekend op basis van een voldoende aantal patiënten in elke subgroep. Bovendien was het aantal patiënten per subgroep sterk verschillend, wat het verschil in p-waarden kan verklaren. De enige correcte manier om deze subgroepen met elkaar te vergelijken is dan ook de Cox-regressieanalyse, die geen verschil kon

aantonen (p=0,227)<sup>6</sup>. Echografische bevindingen laten dus niet toe om patiënten te identificeren die het meeste baat kunnen hebben bij oppervlakkige chirurgie.

Therapietrouw voor compressietherapie (windels of steunkousen) werd jammer genoeg niet onderzocht. Een lage terapietrouw kan het recidiefpercentage beïnvloed hebben. Een verschil in terapietrouw tussen de compressiegroep en de chirurgiegroep zou een invloed gehad kunnen hebben op de resultaten.

## Andere studies

De ESCHAR-studie is de eerste gerandomiseerde studie die het effect van oppervlakkige veneuze heelkunde bij een voldoende aantal patiënten onderzocht. Eerdere kleinere gerandomiseerde studies (n=45-47) konden geen significant effect aantonen op heling van ulcera noch door het afbinden van perforantes, noch door minimaal invasieve heelkunde<sup>4</sup>.

De voorbije jaren deden andere minder invasieve technieken (sclerotherapie, lasertherapie) voor behandeling van oppervlakkige veneuze reflux hun intrede. Deze kunnen misschien wel de terapietrouw verhogen, maar hebben hun nut zeker nog niet bewezen op het vlak van hemodynamische voordelen, duurzaamheid, klinisch effect versus traditionele heelkunde<sup>4</sup>.

## Voor de praktijk

De patiënten in de ESCHAR-studie werden geïncludeerd op basis van een technisch vasculair onderzoek in drie vasculaire centra en van deze selecte groep weigerde uiteindelijk nog eens 20% om een heelkundige ingreep te laten uitvoeren. Dit maakt extrapolatie naar de dagelijkse praktijk moeilijk. Omdat de prevalentie van veneuze ulcera van de benen toeneemt met de leeftijd<sup>1</sup>, hebben we vaak te maken met oudere patiënten die we dikwijls moeilijk kunnen overtuigen om zich naar aanleiding van een "banaal" ulcus verder te laten behandelen in een hospitaal. Na operatief ingrijpen zal de prognose van een bestaand ulcus uiteindelijk niet verbeteren en we beschikken momenteel niet over de nodige onderzoeksgegevens om te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben bij veneuze chirurgie<sup>4</sup>. Tevens is verder onderzoek naar levenskwaliteit en kosteneffectiviteit noodzakelijk om besluiten voor de praktijk te kunnen trekken.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat oppervlakkige veneuze heelkunde samen met compressietherapie geen invloed heeft op de heling van een bestaand ulcus. Heelkunde verlaagt wel significant de recidiefkans na drie jaar. Deze studie laat echter niet toe om te bepalen welke patiënten meer baat zullen hebben bij een dergelijke heelkundige ingreep.



## Klinische vraag

Wat is het effect van rivastigmine versus placebo op de tijd tot het ontstaan van de ziekte van Alzheimer en op de snelheid van cognitieve achteruitgang bij personen met lichte cognitieve beperking (MCI)?

### Duiding

E. Vermeire

### Bespreking van

Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007;6:501-12.

### Achtergrond

MCI of 'mild cognitive impairment' werd door de American Academy of Neurology in 2001 gedefinieerd als 'meetbare, gestoorde geheugenfunctie die groter is dan te verwachten volgens de leeftijd en de opleiding'<sup>1</sup>. MCI refereert dus naar een overgangszone tussen normale veroudering en dementie. Er zijn aanwijzingen dat de cognitieve functies verder achteruitgaan bij personen met MCI. In studies met meer dan vijf jaar follow-up, evolueerde 10 tot 15 % van de personen met MCI naar dementie of de ziekte van Alzheimer<sup>1</sup>. Of rivastigmine dit proces kan afremmen werd nog niet onderzocht.

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: MCI, gedefinieerd als tekens van cognitieve achteruitgang, een **Clinical Dementia Rating** (CDR) van 0,5 en een score < 9 op de **New York University delayed paragraph recall test**
- exclusiecriteria: ziekte van Alzheimer volgens DSM IV of de criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRD); depressie (HAM-D<13); gekende primaire neurodegeneratieve ziekte; ernstige onstabiele fysieke toestand; score>4 op de aangepaste Hachinski ischaemic scale; voorgeschiedenis van TIA; ernstige of onstabiele cardiovasculaire ziekte of astma; gekende overgevoeligheid voor of recente inname van cholinesterase-inhibitoren
- van de 1526 gescreende personen werden er uiteindelijk 1018 met een gemiddelde leeftijd van 70 (SD 7) jaar (53% vrouwen) uit 65 onderzoekscentra in 14 landen geïncludeerd.

### Onderzoeksoepzet

- dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie
- er werden 508 personen toegewezen aan de rivastigmine en 510 aan de placeboarm
- na een titratieperiode van 18 weken bedroeg de ingenomen dosis rivastigmine minimaal 3 mg per dag en maximaal 12 mg per dag (gemiddeld 5,67 (SD 3,20) mg per dag)
- gedurende een periode van drie tot vier jaar werden de personen driemaandelijks onderzocht op de aanwezigheid van de ziekte van Alzheimer (zowel volgens DSM IV als volgens NINCDS-ADRD).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer
- bijkomende primaire uitkomstmaat: gemiddelde verandering in score op een reeks van tien cognitieve testen
- secundaire uitkomstmaten: ADAS-cog, MMSE, ADCS-ADL, GDS, CDR, Beck depression inventory, NPI, levenskwaliteit, veranderingen op MRI hersenen
- analyse volgens **intention to treat**.

### Resultaten

- over een periode van drie tot vier jaar evolueerde 17,3% van de rivastigminegroep tegenover 21,4% van de placebogroep naar de ziekte van Alzheimer (HR 0,85; 95% BI 0,64 tot 1,12; p=0,225)
- geen significant verschil tussen beide groepen noch in gemiddelde verandering van score op de cognitieve testenbatterij, noch op de secundaire uitkomstmaten
- geen verschil tussen beide groepen in totale incidentie van ongewenste effecten
- twee- tot viermaal meer cholinerge bijwerkingen (nausea, braken, diarree en duizeligheid) met rivastigmine
- studieuitval: hoger in de rivastigminegroep (12,2% versus 6,7%).

### Conclusie van de auteurs

Vier jaar behandeling met rivastigmine heeft bij personen met MCI geen significant effect op progressie naar de ziekte van Alzheimer of op evolutie van de cognitieve functie. In deze studie was de progressie van MCI naar de ziekte van Alzheimer lager dan voorspeld. Behandeling met rivastigmine ging niet gepaard met significante veiligheidsproblemen.

**Financiering:** Novartis Pharma AG, Zwitserland.

**Belangenvermenging:** de sponsor werkte mee aan de studieopzet en -planning en leverde de studiemedicatie. Bijna alle auteurs hadden banden met de sponsor als 'consultant' of spreker en/of ontvingen honoraria voor deelname aan deze studie.

1. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-92.
2. Kluger A, Ferris SH, Colomb J, et al. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12:168-79.
3. Lyketsos CC, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the

cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.

4. Petersen RC, Thomas RC, Grundman M, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
5. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007;4:1818-28.

## Methodologische beschouwingen

Een eerste probleem schuilt in de nog onduidelijke definitie van MCI. Hoeveel geheugenverlies is als meer dan normaal te beschouwen of hoeveel geheugenverlies kan worden beschouwd als een symptoom van milde dementie? Voor de NYU delayed paragraph recall score kiezen de auteurs een afkappunt van negen. Dit zou met een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 43%, de evolutie naar dementie moeten voorspellen<sup>2</sup>. Dit afkappunt werd echter niet gecorrigeerd voor leeftijd en educatie van de studiepopulatie. Een andere vraag is of we ook subtiele veranderingen in andere cognitieve activiteiten moeten laten meespelen en of deze veranderingen een teken zijn van de normale veroudering of eerder van een beginnende dementie. Ook is het nog onduidelijk hoeveel personen met MCI daadwerkelijk zullen evolueren naar de ziekte van Alzheimer of naar een andere vorm van dementie. Zo werden personen met tekens van depressie geëxcludeerd terwijl er aanwijzingen bestaan dat MCI vaak gepaard gaat met depressieve symptomen en dat deze zelfs beschouwd worden als een voorspellende factor om te evolueren naar de ziekte van Alzheimer<sup>3</sup>.

Het is niet duidelijk hoelang de proefpersonen al MCI hadden vooraleer ze werden opgenomen in de studie. Randomisering van de studiepopulatie, blinding van zowel patiënten als onderzoekers en titratie van de medicatie worden nauwkeurig beschreven in het studieprotocol. Tussen de rivastigmine- en de placebogroep waren er uiteindelijk geen verschillen in demografische basiskarakteristieken. Evenmin verschilde het scoren op acht cognitieve en functionele schalen (waaronder MMSE, ADAS-cog, NPI, ADL) tussen beide groepen bij het begin van het onderzoek. De diagnose van Alzheimer (het primaire eindpunt) werd gesteld op basis van gevalideerde criteria. Deze studie werd volledig gedirigeerd door de sponsorende firma.

## Bespreking van de resultaten

Met rivastigmine kon men in vergelijking met placebo geen vermindering in progressie naar de ziekte van Alzheimer vaststellen. In hun bespreking vermelden de auteurs dat de progressie naar Alzheimer dementie in deze studie lager

was dan verwacht. Men had 10% per jaar verwacht, maar uiteindelijk evolueerde slechts 5% van de studiepopulatie per jaar naar dementie. De auteurs wijten dit aan de keuze van de inclusiecriteria (afkapwaarde NYU delayed paragraph recall test en exclusie van personen met depressie). De power van de studie die berekend werd op basis van deze progressie (het primaire eindpunt) werd volgens hen daardoor waarschijnlijk onderschat, waardoor het effect van rivastigmine misschien groter zou zijn. Omdat voor het bijkomend primaire eindpunt geen powerberekening gebeurde, zou ook hier de evolutie van het cognitieve functioneren onderschat kunnen zijn. Het is niet duidelijk of er andere effecten zouden worden gezien bij het gebruik van een andere batterij cognitieve testen. Vermits de relatie tussen MCI en evolutie naar dementie nog niet goed gekend is, is het bovendien moeilijk om de resultaten te interpreteren.

## Andere studies

Omwille van die onzekerheid over MCI als aparte klinische entiteit, kan de validiteit van alle klinische studies in twijfel getrokken worden. Tot nu toe werden vier moleculen uitgetest: vitamine E, donepezil<sup>4</sup>, galantamine en rivastigmine<sup>5</sup>. Geen enkele kon een preventief effect aantonen op de evolutie naar de ziekte van Alzheimer. In de acht geïncludeerde RCT's van een recent systematisch literatuuroverzicht werd het effect van donepezil, rivastigmine en galantamine vergeleken met placebo op de evolutie van MCI naar dementie of de ziekte van Alzheimer<sup>5</sup>. De studieduur varieerde van 24 weken tot 3 jaar. De conversie naar dementie varieerde van 13% (over 2 jaar) tot 25% (over 3 jaar) in de behandelde groep tegenover 18-28% in de placebogroepen. Slechts in twee studies konden puntschattingen van het relatieve risico voor conversie met betrouwbaarheidsintervallen worden berekend: 0,85 (95% BI 0,64 tot 1,12) en 0,84 (95% BI 0,57 tot 1,25).

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij personen met MCI rivastigmine in vergelijking met placebo de evolutie naar dementie niet kan afremmen. Er werden na vier jaar evenmin significante verschillen gezien in cognitief functioneren, gedrag en dagelijks functioneren. De relatie tussen MCI en dementie is bovendien slecht gekend. Momenteel is er voor geen enkele cholinesterase-inhibitor enig effect op de progressie van MCI naar dementie aangetoond.

# Wel of geen vitaminen ter bescherming van hart en bloedvaten bij vrouwen?

## ● Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine C, vitamine E en bèta-caroteen, alleen of in combinatie, ter preventie van hart- en vaatandoeningen bij vrouwen met minstens drie cardiovasculaire risicofactoren of met een cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis?

### Duiding

G. Laekeman

### Bespreking van

Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and Beta Carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1610-8. (Women's Antioxidant Cardiovascular Study - WACS)

### Achtergrond

Een dieet met veel fruit en groenten, dus rijk aan antioxidanten, zou beschermen tegen coronaire hartziekte en CVA. De resultaten van gerandomiseerde studies waarbij deze vitaminen als supplement werden toegediend waren eerder teleurstellend<sup>1</sup>. Vitamine C werd nooit eerder afzonderlijk onderzocht.

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: vrouwen  $\geq 40$  jaar oud, postmenopauzaal, zonder zwangerschapswens
- voorgeschiedenis van een cardiovasculaire ziekte of minstens drie cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, familiale voorgeschiedenis van myocardinfarct op jonge leeftijd (<60 jaar), BMI > 30, actief roken
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van kanker, ernstige niet-cardiovasculaire morbiditeit, gebruik van anticoagulantia
- inclusie van 8 171 vrouwen; gemiddelde leeftijd van 60,6 ( $\pm 8,8$ ) jaar
- gemiddelde BMI: 30,3 ( $\pm 6,7$ ); 16% was roker
- 5 238 (64%) hadden reeds een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt
- 2 933 (36%) hadden drie of meer cardiovasculaire risicofactoren, 19% had diabetes.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie
- de vrouwen kregen volgens een 2 x 2 x 2 **factorieel design** vitamine C (500 mg per dag), vitamine E (600 I.E. per twee dagen), bèta-caroteen (50 mg per twee dagen) toegediend
- uiteindelijk waren er 8 groepen van elk ongeveer 1 020 vrouwen die aan het ene uiterste drie actieve producten en aan het ander uiterste drie placebo's kregen
- gedurende gemiddeld 9,4 jaar werden via jaarlijks opgestuurde vragenlijsten of telefoongesprekken therapietrouw, ongewenste effecten en medische gebeurtenissen opgevolgd
- overlijden werd via familieleden of via het nationaal register opgespoord.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **samengesteld eindpunt** van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (myocardinfarct, CVA, coronaire revascularisatieprocedures zoals CABG en PTCA)
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct, CVA, coronaire revascularisatieprocedures zoals CABG en PTCA en mortaliteit afzonderlijk
- **analyse volgens intention to treat.**

### Resultaten

- 1 450 vrouwen maakten een cardiovasculaire gebeurtenis door of stierven omwille van een cardiovasculaire oorzaak (primaire uitkomstmaat)
- in totaal stierven er 995 vrouwen (395 omwille van een cardiovasculaire oorzaak)
- monotherapie met vitamine C, vitamine E en bèta-caroteen versus placebo leidde niet tot significante verschillen in primaire en secundaire eindpunten
- in de subgroep van vrouwen met een voorgeschiedenis van cardiovasculair accident beschermde monotherapie met vitamine E wel tegen een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis (RR 0,89; 95% BI 0,79 tot 1,00;  $p=0,04$ )
- de combinatie van vitamine C + vitamine E versus placebo leidde tot minder gevallen van CVA (RR 0,69; 95% BI 0,49 tot 0,98;  $p=0,04$ )
- in de groepen behandeld met vitaminen traden niet meer ongewenste effecten op dan met placebo, behalve voor bèta-caroteen: een lichte toename van gastrointestinale stoornissen (RR 1,06; 95% BI 1,00 tot 1,11;  $p=0,05$ ).

### Conclusie van de auteurs

Er is geen effect van vitamine C of E of bèta-caroteen op het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen bij vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico.

**Financiering:** de studie werd gesponsord door het 'National Heart Lung and Blood Institute'. De vitaminepreparaten werden geleverd door de firma's LaGrange en BASF.

**Belangenvermenging:** de firma's LaGrange en BASF kwamen niet tussen in het verloop van het onderzoek. Belangenvermenging van de auteurs wordt niet vermeld.

## Methodologische beschouwingen

In- en exclusiecriteria worden duidelijk gedefinieerd. Het randomiseringsproces wordt duidelijk beschreven. De patiënten in de acht groepen hebben vergelijkbare basiskarakteristieken. Primaire en secundaire eindpunten worden ondubbelzinnig vermeld. Tabellen en figuren geven een duidelijk beeld van de resultaten.

De auteurs leggen de grens voor therapietrouw bij inname van tenminste 2/3 van de studiemedicatie. De gemiddelde therapietrouw bedraagt 68% na 8 jaar. Deze grens is aanvaardbaar, gezien de lange studieperiode. Er wordt geen powerberekening uitgevoerd.

## Bespreking van de resultaten

Alleen de combinatie vitamine C + E heeft ten opzichte van placebo een relatieve vermindering van CVA tot gevolg. Het betrouwbaarheidsinterval van dit resultaat nadert echter "1" en de absolute waarde wordt niet vermeld. Bij randomisatie werd de onderzoekspopulatie niet gestratificeerd en voor de subgroepanalyse werd er geen powerberekening uitgevoerd. De klinische relevantie van deze secundaire uitkomstmaat is dus uiteindelijk zeer gering, net zoals het significante voordeel van vitamine E bij vrouwen met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

De auteurs nuanceren de negatieve resultaten door de zwakke therapietrouw aan te halen. Alleen voor vitamine E geeft correctie voor therapietrouw een significante reductie van 13% voor het primaire eindpunt (RR 0,87; 95% BI 0,76 tot 0,99; p= 0,04).

Ook hier kunnen we ons echter afvragen of dergelijke analyse enige statistische en klinische waarde heeft. De diverse resultaten vragen dan ook om nieuw, meer specifiek opgezet onderzoek.

## Andere studies

De resultaten van de WACS komen overeen met vroeger onderzoek naar het effect van vitamine E, zowel in primaire als in secundaire cardiovasculaire preventie. Bij 40 000 gezonde vrouwen zag men na 10 jaar gebruik van vitamine E geen daling in de primaire samengestelde uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte)<sup>2</sup>. In het tweede luik van de HPS-studie kon men met antioxidanta (vitamine E, C en bèta-caroteen) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico geen reductie van mortaliteit of morbiditeit bereiken<sup>3</sup>. Evenmin werden in de HOPE-studie bij 7 030 patiënten met diabetes of cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis significante resultaten voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte) vastgesteld. Men zag daarentegen na zeven jaar wel een significante toename in hartfalen bij gebruikers van vitamine E<sup>4</sup>. Ook de toename in globale mortaliteit die werd vastgesteld in een recente meta-analyse van elf studies, doet vragen rijzen over de veiligheid van hoge doses (≥400 I.E. per dag) vitamine E<sup>5</sup>. Met de combinatie bèta-caroteen + vitamine A werd een verhoogde mortaliteit gerapporteerd bij rokers<sup>6</sup>. De in de WACS gebruikte vitamine E is alfa-tocoferol acetaat. Sommige onderzoekers pleiten voor gamma-tocoferol als een sterker antioxidant. Alfa-tocoferol zou leiden tot depletie van gamma-tocoferol en daardoor minder effectief zijn<sup>7</sup>. Dat brengt ons bij de discussie over suppletie van antioxidanten versus natuurlijke meer gebalanceerde voorziening via gevarieerde gezonde voeding. Daarmee zitten we opnieuw in de steeds terugkerende vraag naar het nut van supplementen.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bèta-caroteen, vitamine C en vitamine E, alleen of in combinatie, geen betere bescherming geven tegen cardiovasculaire aandoeningen dan placebo, bij vrouwen na een cardiovasculair accident of met tenminste 3 cardiovasculaire risicofactoren.



1. Bjejakovic G, Nikolova D, Cluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
2. Lee IM, Cook NR, Caziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:256-65.
3. Lemiengre M. Statines en cardiovasculaire preventie: de 'Heart Protection Study'. *Minerva* 2003;2(1):8-13.
4. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. *JAMA* 2005;293:1338-47.

5. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
7. Devaraj S, Jialal I. Failure of vitamin E in clinical trials: is gamma-tocopherol the answer? *Nutr Rev* 2005;63:290-3.

# Inhalatiecorticosteroiden ter preventie van inspanningsbronchoconstrictie?

**Klinische vraag** Wat is de effectgrootte van inhalatiecorticosteroiden versus placebo ter preventie van inspanningsbronchoconstrictie bij volwassenen en kinderen met astma?

## Duiding

P. Chevalier

## Bespreking van

Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB. Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

## Achtergrond

De oorzaak van inspanningsgebonden bronchoconstrictie (exercise induced bronchoconstriction - EIB) is multifactorieel en nog niet volledig opgehelderd. Inflammatie speelt een prominente rol bij astma. Tien procent van de niet-astmatici heeft EIB. In deze groep lijkt inflammatie minder aanwezig te zijn. Negentig procent van de personen met astma vertoont een inspanningsgebonden hyperreactiviteit. Deze systematische review probeert de effectgrootte van inhalatiecorticosteroiden (ICS) ter behandeling van inspanningsbronchoconstrictie te evalueren.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Airways Review Group Specialised Register of trials, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, reviews, handboeken, literatuurlijsten van artikels, experts en producenten van inhalatiecorticosteroiden.

### Geselecteerde studies

- RCT's die corticosteroiden vergelijken met placebo
- preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie
- zeven RCT's geïdentificeerd, zes RCT's geïncludeerd, één uitgesloten omdat de resultaten in geometrisch gemiddelde werden uitgedrukt
- interventie: budesonide 50 tot 200 µg per dag (N=drie), fluticason 200 tot 1000 µg per dag (N=twee), betamethason 800 µg per dag (N=één), triamcinolon 300 µg per dag (N=één) vóór de inspanningstest ingenomen gedurende vier tot twaalf weken ofwel twee doses die vier uur en vijftien minuten vóór de inspanningstest werden ingenomen
- exclusie: studies met een vaste combinatie van LABA en inhalatiecorticosteroiden, met slecht gedefinieerde EIB-criteria en nasaal gebruik van corticosteroiden.

### Bestudeerde populatie

- volwassenen (twee RCT's, 17 tot 45 jaar, n=75) en kinderen (vier RCT's, zes tot zestien jaar, n=58) met EIB (daling van éénsecondewaarde (FEV<sub>1</sub>) of piekflow (PEF) met min-

stens 10% tijdens inspanning)

- in het merendeel van de studies is de rekruteringsprocedure slecht beschreven
- gestabiliseerd astma in twee studies, status niet vermeld in de andere studies.

## Uitkomstmeting

- inspanningstest op een roltaaij of (voor slechts één studie) op een cyclo-ergometer
- primaire uitkomstmaat: maximale daling in FEV<sub>1</sub> of (in slechts één studie) PEF na de oefening
- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten dat volledig beschermd is (maximale daling kleiner dan 15%); aantal patiënten met minstens 50% verbetering t.o.v. placebo, ongewenste effecten, subjectieve resultaten, mate van luchtwegontsteking
- analyse volgens fixed effects en random effects model.

## Resultaten

- 93 patiënten stonden onder inhalatiecorticosteroiden, 91 onder placebo, 10 patiënten verlieten de studie en werden niet opgenomen in de analyse
- resultaten van spirometrie tijdens inspanning: zie tabel
- geen verschil in ongewenste effecten (slechts vermeld in twee studies)
- geen enkele conclusie mogelijk met betrekking tot symptoomscores en tekens van luchtwegontsteking

## Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen en volwassenen het gebruik van inhalatiecorticosteroiden tijdens een periode van minstens vier weken vóór een inspanningstest significant de kans op inspanningsgebonden bronchoconstrictie vermindert. Een winst ten opzichte van andere behandelingen (cromoglicaat, nedocromil, salbutamol of een ander anti-inflammatoir middel) blijft nog onduidelijk. Wat betreft kortetermijnbehandelingen zijn geen conclusies mogelijk.

**Financiering:** Singhealth Health Manpower Development Plan Singapore.

**Belangenvermenging:** geen bekend.

Tabel: Resultaten van studies gepoold volgens de studieopzet en het gebruikte meetinstrument, uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil (GGV).

Studieopzet Studieduur	Aantal studies	Meetinstrument	Resultaat GGV %	95% BI
Parallele groepen 6 tot 12 weken*	2	FEV <sub>1</sub>	14,07	11,62 tot 16,52
Cross-over 4 weken	1 (2 verschillende doses ICS)	FEV <sub>1</sub>	6,90 7,00	1,40 tot 12,40 0,15 tot 13,85
Cross-over 4 weken	1	PEF	11,50	6,31 tot 16,69
Cross-over ICS vóór inspanning**	2	FEV <sub>1</sub>	5,04	-6,48 tot 16,55

FEV<sub>1</sub>, éénsecondewaarde  
PEF piekflow

\* sterke heterogeniteit (I<sup>2</sup> 74,2%), één studie bij kinderen, één studie bij volwassenen

\*\* matige heterogeniteit (I<sup>2</sup> 41,9%), twee studies bij kinderen, met (één studie) of zonder (één studie) onderhoudsbehandeling met ICS



## Methodologische beschouwingen

In het protocol lezen we dat de auteurs de intentie hebben om een correcte methodologie te gebruiken. De zoektocht gebeurt systematisch en exhaustief. De evaluatie van de methodologische kwaliteit en de extractie van gegevens wordt door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd. De auteurs beoordeelden de studiekwaliteit aan de hand van de Jadadscore. Ze hebben echter geen rekening gehouden met deze score in hun meta-analyse. Eén studie van matige kwaliteit (Jadadscore van twee op vijf) wordt uiteindelijk geïnccludeerd in twee meta-analyses van telkens twee studies. Bovendien is er een belangrijke heterogeniteit ( $I^2=74,2\%$ ) en wordt er verkeerdelijk gerefereerd (studie die werd geëxcludeerd in de systematische review). Het is duidelijk dat, indien de auteurs deze studie uit hun meta-analyses hadden geëxcludeerd, alle meta-analyses slechts één enkele studie bevat zouden hebben. De auteurs vermelden zelf enkele methodologische tekortkomingen: klein aantal studies met klein aantal deelnemers (van 9 tot 40 deelnemers), cross-over studies waarbij het risico bestaat dat het effect blijft bestaan na verandering van behandeling (carry-over effects), mogelijke variabiliteit van de testen vóór inspanning (wat een invloed heeft op de berekening van het relatieve resultaat dat tijdens de inspanning wordt geregistreerd), randomisatie, concealment of allocation en onjuist vermelden van blinding. Voegen we hierbij nog aan toe dat véél studies niet recent zijn.

## Interpretatie van de resultaten

Het is zeer moeilijk om conclusies voor de praktijk te trekken uit studies met een klein aantal patiënten en met de afwezigheid van minstens twee klinisch homogene studies van goede kwaliteit met dezelfde methodologie en dezelfde uitkomstmaten. Met de huidige studies is er dan ook geen enkele correcte (homogene populatie) meta-analyse mogelijk. De auteurs zetten alleen een reeks van gunstige resultaten van zeer kleine studies naast elkaar. Daardoor heeft de gunstige conclusie van de auteurs weinig gewicht. Gezien het kleine aantal deelnemers is er bovendien geen enkele subgroepanalyse mogelijk die toelaat om reële conclusies voor de praktijk te trekken.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse levert geen soliede bewijzen voor de winst versus placebo van de toediening van inhalatiecorticosteroiden ter preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie, noch in chronisch gebruik en zeker niet als éénmalige toediening vóór de inspanning, zowel bij volwassenen als bij kinderen. De behandelingen die nuttig gebleken zijn vóór inspanning zijn kortwerkende en langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (noch frequent noch chronisch te gebruiken) of in mindere mate de inhibitoren van de mediatoorenvrijzetting (sodiumcromoglicaat) of de leukotrienreceptorantagonisten (montelukast in dit geval).

## Andere geneesmiddelen

In een eerste Cochrane review werd de effectiviteit op ernst en duur van EIB met inhalatie vóór inspanning van nedocromil (niet gecommmercialiseerd in België) versus placebo aangetoond ( $n=280$ )<sup>1</sup>. Een tweede toonde aan dat de effectiviteit van cromoglicaat en nedocromil geïnhaald vóór inspanning vergelijkbaar was voor de maximale daling van FEV<sub>1</sub> tijdens inspanning ( $n=117$ )<sup>2</sup>. Een derde vergeleek deze mestcelstabilisatoren (nedocromil, cromoglicaat) met andere behandelingen ( $n=518$ )<sup>3</sup>. Deze besloot tot een superioriteit van mestcelstabilisatoren boven anticholinergica voor de maximale daling in FEV<sub>1</sub> bij inspanning, tot een superioriteit van kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica boven mestcelstabilisatoren en zonder méérwaarde van de combinatie van kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica met mestcelstabilisatoren versus een éénmalige toediening van  $\beta_2$ -mimetica. Meerdere studies, hoofdzakelijk met een zeer klein aantal patiënten, hebben het nut aangetoond van leukotrienreceptorantagonisten (montelukast<sup>4-7</sup> of zafirlukast<sup>6</sup>) waarbij de activiteit misschien langer duurt dan deze van LABA<sup>7</sup>. De auteurs van een meta-analyse<sup>3</sup> leggen de nadruk op de individuele variabiliteit in geneesmiddelenrespons en op het belang om individueel te zoeken naar de behandeling die de beste respons geeft.

## Voor de praktijk

Deze meta-analyse levert geen stevig argument om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken ter preventie van inspanningsgebonden bronchoconstrictie. Een recente richtlijn<sup>8</sup> beveelt de volgende behandelingen aan, die (voor deze indicatie) enkel gebruikt worden vóór de inspanning: kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica of langwerkende  $\beta_2$ -mimetica met een **bewijsniveau NHLBI A**, de leukotrienreceptorantagonisten (BN B), cromoglicaat of nedocromil (BN B), een opwarmingsperiode vóór de fysieke inspanning (BN C), het dragen van een masker of een sjaal voor de mond in geval van EIB uitgelokt door koude (BN C). Deze richtlijn wijst er tevens op dat middels deze preventieve maatregelen en door de onderwijzers en trainers ervan in te lichten, het kind kan deelnemen aan activiteiten (BN D).

1. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 1.
2. Kelly K, Spooner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 3.
3. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4.
4. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006;28:291-5.
5. Philip C, Villarán C, Pearlman DS, et al. Protection against exercise-

induced bronchoconstriction two hours after a single oral dose of montelukast. *J Asthma* 2007;44:213-7.

6. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:500-6.
7. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. *Exercise Study Group. Ann Intern Med* 2000;132:97-104.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007.

## ● COPD: longrevalidatie en zuurstoftherapie

P. Chevalier

In dit nummer van Minerva bespreken we een systematische review over de behandeling van COPD<sup>1,2</sup>. Alle aspecten over inhalatiegeneesmiddelen zijn samengevat en besproken op blz. 18. Deze systematische review stelde echter nog een andere klinische vraag: wat is de effectiviteit van longrevalidatie en chronische zuurstoftherapie bij stabiele COPD? De gebruikelijke klinische uitkomstmaten (exacerbaties, hospitalisatie, inspanningscapaciteit) worden zelden vermeld in studies die het effect van longrevalidatie onderzoeken. Hierdoor is het niet mogelijk conclusies te trekken. Deze studies met hoofdzakelijk duuroefeningen tonen tijdens de uitvoering van het programma een verbetering van de respiratoire gezondheidsstatus en van dyspnoe, maar niet van de loopafstand. In de studies die het effect van zuurstoftherapie onderzoeken, worden de gebruikelijke klinische uitkomstmaten evenmin consistent vermeld. Wanneer zij toch vermeld worden, zien we weinig verbetering door de behandeling. Er was wel een daling van de mortaliteit wanneer zuurstof gedurende het grootste deel van de dag (minstens 15 uur) werd toegediend bij patiënten met een zeer ernstig obstructief longlijden (éénsecondewaarde < 30%) en hypoxemie overdag (PaO<sub>2</sub> gemiddeld 55 mmHg in rust). Ambulante toediening leverde geen klinisch observeerbaar voordeel op (inspanningscapaciteit, levenskwaliteit).

Alleen bij COPD-patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie heeft zuurstoftherapie van minstens 15 uur per dag zijn nut bewezen. Longrevalidatie verbetert de respiratoire gezondheidsstatus en vermindert dyspnoe zonder verlenging van de loopafstand en zonder winst op gebied van COPD-complicaties.

### Referenties

1. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
2. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie in de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;2008;7(2):18-9.

## ● Onmiddellijk of conventioneel starten met de pil?

P. Chevalier

Het starten van een oraal anticonceptivum kan op twee manieren gebeuren: conventioneel op de eerste dag van de regels of onmiddellijk na het bezoek aan de arts zonder rekening te houden met de menstruele cyclus. Deze zogenaamde "Quick Start" (QS) methode zou een effectief gebruik van de contraceptiepil kunnen verbeteren, maar tegelijk meer onregelmatige bloedingen uitlokken. Eerder besprak Minerva<sup>1</sup> een studie<sup>2</sup> over het onmiddellijk starten van een oraal anticonceptivum (zonder rekening te houden met het moment van de cyclus). Over een periode van 90 dagen leidde deze methode niet tot méér bloedingen of spotting dan starten bij het begin van de menses.

Nu publiceert dezelfde eerste auteur een RCT<sup>3</sup> die het effect van deze QS-methode onderzoekt op het verderzetten van de contraceptieve behandeling en het optreden van zwangerschap. Een groep van 1 716 vrouwen (< 25 jaar) die zich aanmeldde in poliklinieken, werden gedurende zes maanden opgevolgd. Zestig procent van de deelnemers onderbrak de contraceptieve behandeling. Dit doet vragen rijzen zowel over de motivatie tot voorschrijven van contraceptie als over de zwangerschaps- wens van de deelnemers. Acht procent van de vrouwen werd zwanger tijdens de follow-up. Hoewel méér vrouwen een tweede strip namen met de QS-methode (OR 1,5; 95% BI 1,0 tot 2,1; statistisch randsignificant resultaat), verdwijnt dit verschil in verderzetten van contraceptie na drie en zes maanden. Na zes maanden opvolging kwamen in deze QS-groep statistisch gezien niet minder zwangerschappen voor. Ongewenste effecten kwamen zelden voor en waren vergelijkbaar in beide groepen. De patiënten vonden de QS-methode aanvaardbaar of prefererbaar.

Alhoewel deze studie bevestigt dat de QS-methode versus het conventioneel (op de eerste dag van de regels) starten van een oraal anticonceptivum niet leidt tot méér ongewenste effecten, kan ze geen belangrijk verschil aantonen in het verderzetten van de contraceptieve behandeling en toont ze geen verschil in optreden van zwangerschap. Het feit dat een groot aantal patiënten na zes maanden stopt met de contraceptie en het feit dat de power van deze studie te klein is, zorgt ervoor dat de conclusies weinig informatief zijn.

### Referenties

1. Collette C. Bloedingspatronen na onmiddellijke of conventionele start met de pil. *Minerva* 2004;3(4):60-1.
2. Westhoff C, Morroni C, Kerns J, Murphy PA. Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;79:322-9.
3. Westhoff C, Heartwell S, Edwards S, et al. Initiation of oral contraceptives using a quick start compared with a conventional start. *Obstet Gynecol* 2007;109:1270-6.

### Bewijsniveau (BN) NHLBI

- BN A: meerdere RCT's van goede kwaliteit met een voldoende groot aantal deelnemers
- BN B: RCT's met een beperkt aantal patiënten, post-hoc of subgroepanalyse, meta-analyse van RCT's
- BN C: niet-gerandomiseerde en observationele studies
- BN D: advies van een consensusgroep.

### Chronic Respiratory Disease Questionnaire - CRDQ

Is een instrument om de kwaliteit van leven te meten bij patiënten met chronische longziekten. De vragenlijst evalueert vier domeinen (dyspnoe, vermoeidheid, emoties en beheersing) op een gemodificeerde Likert schaal van 7 punten. Een verandering in de score met een halve punt is weinig betekenisvol, met één punt matig en met anderhalve punt in belangrijke mate.

### Clinical Dementia Rating scale (CDR)

Aan de hand van een interview met patiënt en mantelzorger wordt een score (maximaal 4 tot 5) gegeven op zes gebieden: geheugen, oriëntatie, beoordelen en oplossen van problemen, sociale activiteiten, huishouden en hobbies, persoonlijke verzorging. Tenslotte wordt een globale score berekend die de ernst van dementie aangeeft: CDR 0 (geen dementie), CDR 0,5 (zeer milde dementie), CDR 1 (milde dementie), CDR 2 (matige dementie) en CDR 3 (ernstige dementie).

### Enkel/armindex (EAI)

De verhouding van de systolische druk ter hoogte van de a. dorsalis pedis of de a. tibialis posterior en de a. brachialis.

### Factorieel design (Eng: factorial design)

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

### Healthy worker bias

Is een vorm van systematische vertekening die een rol speelt bij het extrapoleren van de resultaten. Wanneer de personen in de studie zijn gerekruteerd uit de actieve (werkende) populatie zijn de resultaten niet generaliseerbaar naar de algemene populatie die ook minder gezonde personen bevat.

### I<sup>2</sup> de Higgins

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies.

Een I<sup>2</sup> <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

### Intention to treat analyse (Eng: intention-to-treat analysis)

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen 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.

### MRC dyspnoe schaal

- Graad 1: kortademig bij zware inspanning
- Graad 2: dyspnoe bij snel stappen op vlak terrein of bij het oplopen van een lichte helling
- Graad 3: op vlak terrein langzamer stappen dan andere mensen van dezelfde leeftijd of moeten stoppen om op adem te komen bij het in eigen tempo stappen op vlak terrein
- Graad 4: moeten stoppen om op adem te komen na ongeveer 90 meter stappen op vlak terrein
- Graad 5: te kortademig om het huis uit te gaan, of dyspnoe bij aan-of uitkleden.

### New York University (NYU) delayed paragraph recall test

In deze test wordt aan de deelnemers gevraagd om een bepaalde paragraaf tekst te memoriseren om hem daarna verbaal te reproduceren. De score komt overeen met het aantal zinnen dat wordt uitgesproken. Hoe hoger de score, hoe beter het geheugen.

### Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria.

### Samengesteld eindpunt

Het eindpunt van een studie wordt gedefinieerd als 'samengesteld', als het verschillende elementen bevat, bv. de associatie van myocardinfarct, angor en overlijden. Een samengesteld eindpunt kan problemen stellen op het vlak van relevantie wanneer het meest doorwegende element (meest frequente, meeste voordeel van een behandeling) klinisch weinig relevant is (niet-klinisch criterium, criterium afhankelijk van arbitraire keuze).

### Standaarddeviatie (SD - Eng: standard deviation - SD)

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

### St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Deze vragenlijst bestaat uit 76 vragen en is ingedeeld in drie categorieën: aanwezigheid van respiratoire symptomen, beperking van activiteiten door dyspnoe en impact op het dagelijkse leven van de ziekte. De score varieert van 0 tot 100%.

### Stratificatie

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, etc. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of versturende variabelen op te vangen.