

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

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

| | | |
|-------------------|--|----|
| Editoriaal | Prijsbewust voorschrijven? M. Bogaert en P. Chevalier | 33 |
| Minerva | Aspirine toevoegen aan orale anticoagulantia: voordelen en risico's C. Hermans | 34 |
| | Aspirineresistentie en toegenomen cardiovasculair risico? P. Chevalier | 36 |
| | Cognitieve gedragstherapie voor medisch onverklaarde klachten? W. Van Mechelen | 38 |
| | De invloed van antidiabetica op diabetici met hartfalen B. Jandrain, P. Chevalier | 40 |
| | Statines en diabetes: (n)iets nieuws? P. Chevalier | 42 |
| | Gewichtsreductie reduceert pijn en verbetert het functioneren van personen met knieartrose? P. Van Royen | 44 |
| | Valpreventie: multifactoriële evaluatie en doelgerichte interventie P. Chevalier | 46 |
| | Vervolg op ... | |
| | • Mortaliteit 7 tot 10 jaar na bariatrische chirurgie | 48 |
| | • Rosiglitazon: bevestiging van het cardiovasculaire risico | 48 |

Verklarende woordenlijst

April 2008
volume 7 ~ nummer 3



Colofon

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

medewerkers

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• 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

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
- M. Bogaert, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie en Universiteit Gent
- C. Hermans, Service d'Hématologie, Maladies Thrombotiques et Hémorragiques, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- B. Jandrain, Service de Diabétologie, Endocrinologie, Centre Hospitalier Peltzer La Tourelle, Verviers
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- W. Van Mechelen, huisarts in beroepsopleiding
- P. Van Royen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

met de steun van

april 2008

Elke behandeling, medicamenteus of niet, brengt kosten mee voor de gemeenschap en voor het individu. Voor het individu gaat het om een humane kost, bv. de ongewenste effecten en het stigma van het ziekzijn, en om een financiële kost. Het is de ethische plicht van de voorschrijver rekening te houden met de kostprijs van de behandeling voor zijn patiënt en voor de gemeenschap. Wat is de impact van de kost, meer speciaal deze van geneesmiddelen, op de gezondheid van de patiënt? In hoeverre is de arts zich bewust van dit probleem?

Gevolgen voor de patiënt

De hoge kostprijs van geneesmiddelen kan een negatieve impact hebben op de gezondheid van de patiënt. Inderdaad zijn mensen met een beperkt inkomen dikwijls verplicht een keuze te maken, volledig of gedeeltelijk, tussen het aanschaffen van geneesmiddelen, en voorzien in andere behoeften zoals voedsel of kledij¹. Als patiënten hun geneesmiddelen niet nemen, kan dit leiden tot gezondheidsproblemen². Daarenboven durven patiënten die hun medicatie niet kunnen betalen, dikwijls niet spreken daarover met hun arts³.

Is de voorschrijver zich bewust van de kosten?

Weten voorschrijvende artsen, zowel deze met ervaring als deze in opleiding, wat de geneesmiddelen kosten die ze voorschrijven? Een recente studie⁴ analyseert systematisch de literatuur daaromtrent. Onder de 24 geselecteerde onderzoeken kwamen er 21 uit de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk of Canada. De besluiten zijn duidelijk: de kennis van voorschrijvers over de kostprijs van geneesmiddelen is beperkt. In praktisch een derde van de gevallen werd de kostprijs op een vijfde of op een vierde van de reële waarde geschat; in minder dan de helft van de gevallen was de schatting voldoende precies (binnen de 25% van de reële waarde). De prijs van zeer dure geneesmiddelen werd correcter ingeschat dan deze van goedkope geneesmiddelen. De auteurs van het literatuuronderzoek besluiten dat artsen de neiging hebben de prijs van dure geneesmiddelen te onderschatten, en daarentegen de prijs van goedkope medicatie te overschatten. Daardoor zien ze het dikwijls belangrijke prijsverschil tussen goedkope en dure geneesmiddelen over het hoofd. De ondervraagde artsen wensten betere informatie over de kostprijs en vonden dat daardoor de kwaliteit van hun voorschriften zou verbeteren; zij vonden dat zij geen toegang hadden tot dergelijke informatie.

(In)formatie

In het literatuuroverzicht komen meerdere studies voor die aantonen dat het belangrijk is aan artsen feedback te geven over hun voorschriften, tezamen met informatie over de

kostprijs en andere informatie. De feedback dient gepersonaliseerd te zijn, en vlug gegeven te worden volgend op het voorschrijven. Er worden ook recente studies aangehaald over de waarde van elektronisch voorschrijven waarbij gegevens over de kostprijs van geneesmiddelen en op evidentie gebaseerde andere informatie worden aangeboden: daardoor verminderen de kosten⁵, maar ook het risico op geneesmiddelenfouten⁶. Deze observaties bevestigen dat het belangrijk is goed gefundeerde en recente gegevens te integreren in het dagelijkse handelen. Dergelijke gegevens worden bekomen uit een systematische, rigoureuze evaluatie van studies over de optimale aanpak van gezondheidsproblemen van patiënten. Deze manier van werken leidt ook tot financiële winst, en voor een zelfde budget kan de gemeenschap instaan voor een betere zorg voor patiënten met beperkte budgettaire middelen.

Enkele cijfers

Een voorbeeld. Voor de behandeling van arteriële hypertensie bedraagt de gemiddelde kostprijs van een Defined Daily Dose van een diureticum voor het RIZIV 0,14 €, voor de patiënt zonder preferentiële terugbetaling 0,06 €; voor een sartaan kost de Defined Daily Dose aan het RIZIV 0,46 €, aan de patiënt 0,09 €. Dit verschil in kost tussen een diureticum en een sartaan noopt tot nadenken, zeker gezien het RIZIV budget voor geneesmiddelen specialiteiten dit jaar bv. meer dan 3,4 miljard € bedraagt.

De persoonlijke bijdrage van patiënten voor terugbetaalde geneesmiddelen groeit in de ambulante sector globaal met ongeveer 3,7% per jaar: het gaat in 2006 om 534 miljoen €. De groei heeft plaats in de geneesmiddelenklassen met de hoogste bedragen, namelijk geneesmiddelen i.v.m. het cardiovasculaire systeem, het zenuwstelsel, het ademhalingsstelsel, het gastro-intestinale systeem en metabole ziekten (gegevens Farmanet 1998-2006). Daarnaast betaalt de patiënt nog voor niet-terugbetaalbare geneesmiddelen. Zeker voor chronisch zieken betekent dit een zware belasting op het gezinsbudget.

Waar vindt men informatie?

Er moet zeker meer informatie gegeven worden wat betreft prijzen en terugbetaling; op dit ogenblik vindt men dergelijke informatie reeds in België in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, op de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (www.bcfi.be), op de website van het RIZIV (www.riziv.be) en in de programma's van de elektronische medische dossiers met een module voor elektronisch voorschrijven die ook de kostprijs bevat.

1. Spence MM, Hui R, Chan J. Cost reduction strategies used by elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease to cope with a generic-only pharmacy benefit. *J Manag Care Pharm* 2006;12:377-82.
2. Tamblyn R, Laprise R, Hanley JA, et al. Adverse events associated with prescription drug cost-sharing among poor and elderly persons. *JAMA* 2001;285:421-9.
3. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Cost-related medication underuse: do patients with chronic illnesses tell their doctors? *Arch Intern Med* 2004;164:1749-55.

4. Allan GM, Lexchin J, Wiebe N. Physician awareness of drug cost: a systematic review. *PloS Med* 2007;4:e283.
5. McMullin ST, Lonergan TP, Rynearson CS. Twelve-month drug cost savings related to use of an electronic prescribing system with integrated decision support in primary care. *J Manag Care Pharm* 2005;11:322-32.
6. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ* 2003;169:549-56.

Klinische vraag

Wat zijn de therapeutische voordelen en risico's van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met orale anticoagulantia in de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen?

Duiding

C. Hermans

Bespreking van

Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.

Achtergrond

Aspirine wordt frequent gecombineerd met orale anticoagulantia: bij voorkamerfibrillatie, bij patiënten met een ischemische hartziekte of met een hoog cardiovasculair risico. Deze meta-analyse tracht bij deze populaties de verhouding te bepalen tussen de antitrombotische winst en het toegenomen hemorragische risico van orale anticoagulantia ten opzichte van de combinatie van aspirine met orale anticoagulantia.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trial
- literatuurlijsten en experts (tot juni 2005)
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- gepubliceerde, gecontroleerde, gerandomiseerde studies met een follow-up van minstens drie maanden
- bij volwassenen; met minstens één gespecificeerde uitkomstmaat (arteriële trombose, mortaliteit of majeure bloeding)
- vergelijking van aspirine + orale anticoagulantia met orale anticoagulantia alleen (zelfde streef-INR of zelfde dosis in de twee armen)
- tien studies geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- 4 180 patiënten (61 tot 2545 per studie)
- met een mechanische hartklep (vijf studies), voorkamerfibrillatie (twee studies), coronaire hartziekte (twee studies), verhoogd cardiovasculair risico (één studie)
- streef-INR: $\geq 1,8$ (8 studies); ≥ 2 in de andere studies
- lage dosis aspirine (≤ 100 mg per dag) in zes studies, tussen 200 en 1 000 mg per dag in de vier andere studies.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: arteriële trombo-embolie, globale mortaliteit, majeure bloeding
- secundaire uitkomstmaten: fatale arteriële trombo-embolie, fatale majeure bloeding
- analyse volgens het random effects model in geval van heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten: fatale arteriële trombo-embolie: OR 1,08 (95% BI 0,76 tot 1,53); fatale majeure bloeding: OR 1,20 (95% BI 0,42 tot 3,46)
- subgroepanalyse: enkel gedaald risico van arteriële trombo-embolie bij patiënten met mechanische hartklep: OR 0,27 (95% BI 0,15 tot 0,49)
- sensitiviteitsanalyse van studies met hoge methodologische kwaliteit: bevestiging van de resultaten van alle studies samen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten het courante gebruik om aspirine te combineren met orale anticoagulantia in vraag stellen. Het voordeel op gebied van een daling in het aantal trombotische gebeurtenissen is onzeker en het risico van majeure bloedingen neemt toe. Patiënten met een mechanische hartklep vormen hierop een uitzondering.

Financiering: Heart and Stroke Foundation of Canada en Canadian Institute for Health Research RCT Mentoring Award.

Belangenvermenging: geen vermeld.

Tabel: Resultaten voor de primaire uitkomstmaten, waarbij vitamine K-antagonisten (VKA) plus aspirine (A) vergeleken worden met alleen vitamine K-antagonisten, uitgedrukt in Odds Ratio met 95% BI, p-waarde, ARR, ARI, NNT en NNH.

| Uitkomstmaat | VKA + A (%) | VKA | OR (95% BI) | p-waarde | ARR | ARI | NNT | NNH |
|--------------------------|-------------|-----|-----------------------|----------|------|------|-----|-----|
| Arteriële trombo-embolie | 6,3 | 8,8 | 0,66 (0,52 tot 0,84)* | | 2,5% | | 40 | |
| Mortaliteit | 6,7 | 6,7 | 0,98 (0,77 tot 1,25) | 0,88 | | | | |
| Majeure bloeding | 3,8 | 2,8 | 1,43 (1,00 tot 2,02) | | | 1,0% | | 100 |

* analyse volgens random effects model (omwille van de heterogeniteit): OR 0,57; 95% BI 0,34 tot 0,93.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch goed opgezet. De auteurs voerden een nauwkeurige literatuurzoektocht uit en evalueerden de kwaliteit van de studies volgens de klassieke criteria: methode van randomisatie (correcte concealment of allocation), dubbelblind, stopzetten van behandeling en studieuitval. Vier studies zijn van hoge kwaliteit en met deze studies voerden de auteurs een sensitiviteitsanalyse uit. De subgroepanalyse was voorzien in de studieopzet. Slechts vijf studies op tien waren dubbelblind. De auteurs voerden **funnel plots** uit volgens de uitkomstmaten (trombo-embolie, mortaliteit en bloeding); ze stelden geen publicatiebias vast.

Analyse van de resultaten

In de helft van de studies (vijf op tien) gaat het om patiënten met een mechanische hartklep (waarvan de lokalisatie niet beschreven is in het artikel). In de andere studies gaat het om patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. De studies verschillen in streef-INR-waarde (van INR < 1,5 tot INR tussen 3,0 en 4,5) en gebruikte dosis aspirine (≤ 100 mg en 200 tot 1000 mg), wat leidt tot klinische heterogeniteit. De invloed van de graad van anticoagulatie en/of de dosis anti-aggregans op antitrombotische winst en hemorragisch risico wordt niet kritisch onderzocht. In een eerdere studie bleek er evenwel geen enkel verband te bestaan tussen de dosis aspirine, de streef-INR en de resultaten voor de eindpunten van de studie¹. De auteurs besluiten dat de combinatie enkel een antitrombotische winst oplevert bij patiënten met een mechanische hartklep. Deze studie toont eveneens duidelijk aan dat de combinatie het risico van hemorragische accidenten vergroot. De meta-analyse geeft evenwel geen antwoord op een dagelijks praktijkprobleem bij patiënten die de indicaties voor een anticoagulerende behandeling (voorkamerfibrillatie, veneuze trombo-embolische aandoening of mechanische hartkleppen) cumuleren met deze van een anti-aggregerende behandeling (preventie van hartinfarct of CVA). Moet deze combinatie dan voorgeschreven worden of moet aspirine gesupprimeerd worden om alleen orale anticoagulantia te behouden? Met andere woorden: moet men het toedienen van aspirine onderbreken tijdens het instellen van orale anticoagulantia?

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het toevoegen van aspirine aan een anticoagulerende behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of hoog cardiovasculair risico, geen antitrombotisch voordeel oplevert, maar wel het risico van bloedingen verhoogt. Deze combinatie van orale anticoagulatie met vitamine K-antagonisten (orale anticoagulantia) en een kleine dosis aspirine (≤ 100 mg per dag) wordt alleen aanbevolen bij patiënten met een mechanische hartklep.

Andere studies

Zonder nieuwe gegevens aan te brengen, bevestigt deze meta-analyse grotendeels de besluiten van een vergelijkbare meta-analyse gepubliceerd in 2004 over hetzelfde onderwerp¹. Een recente studie bij 3566 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie bevestigt het toegenomen hemorragische risico met de combinatie van aspirine (≤ 100 mg per dag) en warfarine (streef-INR tussen 2 en 3): OR 2,41; 95% BI 1,69 tot 3,43².

Als secundaire preventie na een acuut coronair syndroom, CVA en eventueel perifeer arterieel lijden van de onderste ledematen, blijken anticoagulantia even effectief te zijn als aspirine. Eikelboom en Hirsch benadrukken dit ook in hun recente review³. Een behandeling met orale anticoagulantia veroorzaakt echter méér hemorragische verwikkelingen. Wanneer echter bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis voorkamerfibrillatie optreedt, zou de juiste therapeutische aanpak er volgens de auteurs in bestaan het anti-aggregans te vervangen door een oraal anticoagulans. Er is echter eerder een tendens om beide geneesmiddelen te behouden. Gecontroleerde studies die deze vraag beantwoorden, zijn er niet en de hier besproken meta-analyse geeft evenmin een antwoord. De evaluatie van de hemorragische risicofactoren - en vooral van het risico omwille van de leeftijd - is essentieel bij deze patiënten omdat de combinatie ontegensprekelijk het hemorragische risico verhoogt.

Voor de praktijk

Op basis van deze meta-analyse is de combinatie niet aangewezen bij patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of hoog cardiovasculair risico. Het is met andere woorden niet aangeraden om bij deze patiënten de antitrombotische behandeling te versterken door aspirine en orale anticoagulantia te combineren.

In de richtlijnen³ wordt de combinatie van orale anticoagulatie (met vitamine K-antagonisten) en een kleine dosis aspirine (≤ 100 mg per dag) alleen aanbevolen bij patiënten met een mechanische hartklep⁴. Deze therapeutische combinatie verhoogt het risico van hemorragische verwikkelingen.

1. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-86.
 2. Douketis JC, Arneklev K, Coldhaber SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-9.

3. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007;Suppl 1:255-63.
 4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 suppl):457S-82S.

Klinische vraag

Bestaat er een verband tussen aspirineresistentie en de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-8.

Achtergrond

Ondanks de bewezen effectiviteit van aspirine in secundaire cardiovasculaire preventie (voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen), maakt een aantal patiënten toch opnieuw een accident door. Meerdere hypothesen zijn geopperd om deze vaststelling te verklaren: té kleine dosis aspirine, slechte therapietrouw, wisselende absorptie, genetische voorbeschiktheid waardoor aspirine geen effect heeft, anti-stolling met aspirine afwezig of verschillend in vergelijking met personen die gevoelig zouden zijn voor aspirine. Er bestaat geen consensus over de methodes om 'aspirineresistentie' te identificeren en sommige experts trekken het bestaan van aspirineresistentie in twijfel¹. Er zijn maar weinig studies die de impact onderzochten van aspirineresistentie op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CCTR
- literatuurlijsten van artikels en auteurs van publicaties
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie: studies die het gebruik van aspirine als antitrombotisch middel onderzoeken en die patiënten prospectief onderverdelen in gevoelig versus resistent voor aspirine op basis van een laboratoriumtest, of die patiënten triëren al naargelang het voorkomen van een gebeurtenis, waarbij aspirinegevoeligheid achteraf bepaald wordt; met correcte concealment of allocation en prospectieve meting van gebeurtenissen
- resistentietest: verschillende testen toegelaten bij gebrek aan consensus over een standaardtest
- exclusie: geen evaluatie van de anti-aggregerende activiteit, geen evaluatie van het verband tussen aspirineresistentie en morbiditeit
- 20 studies geïncludeerd: 17 cohortstudies, 1 beschrijvende studie en 2 case-control studies.

Bestudeerde populatie

- 2930 patiënten met een cardiovasculaire aandoening, die aspirine nemen aan een dosis van 75 tot 325 mg per dag (één studie met 3 x 500 mg per dag); in zes studies in combinatie met een ander anti-aggregans (clopidogrel en/of tirofiban)
- 810 patiënten (28%) werden bestempeld als 'aspirineresistent'.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: elke cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenis, overlijden, acute coronaire syndromen, falen van een vasculaire interventie (veneuze insufficiëntie of re-occlusie, revascularisatie, vasculaire restenose)
- analyse volgens het fixed effects model.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten:

- cardiovasculaire gebeurtenis: bij 41% van het totale aantal patiënten; 39% van de personen met aspirineresistentie, 16% van de personen die gevoelig waren voor aspirine; OR 3,85 (95% BI 3,08 tot 4,80; $p < 0,001$)
- overlijden: 5,7%; OR 5,99 (95% BI 2,28 tot 15,72)
- acuut coronair syndroom 39,4%; OR 4,06 (95% BI 2,96 tot 5,56).

Sensitiviteitsanalyse voor de patiënten met aspirineresistentie:

- geen dosis-responsverband tussen resistentie en optreden van een gebeurtenis
- geen winst door het toevoegen van clopidogrel en/of tirofiban.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met aspirineresistentie op lange termijn een hoger risico hebben van belangrijke cardiovasculaire morbiditeit dan patiënten die gevoelig zijn voor aspirine.

Financiering: geen enkele.

Belangenvermenging: geen vermeld.

1. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M. Aspirin resistance in cardiovascular disease. [Editorial] *BMJ* 2008;336:166-7.
2. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
3. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl1):230-7.
4. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med* 2007;167:1593-9.

Methodologische bedenkingen

Deze meta-analyse is gebaseerd op een correct literatuuronderzoek waarbij de auteurs geen enkele RCT vonden. Een **funnel plot** wijst op publicatiebias. De auteurs onderzoeken de methodologische kwaliteit zonder de gebruikte scorelijst te vermelden. Met de Q-test en de **I² test van Higgins** stellen ze een grote mate van heterogeniteit vast. Ondanks alles analyseren ze hun gegevens met het fixed effects model. De heterogeniteit houdt verband met het gebruik van bepaalde laboratoriumtesten om resistentie op te sporen. Zoals voorzien in de studieopzet, voerden de onderzoekers sensitiviteitsanalyses uit in functie van: test voor anti-aggregerende werking, dosis aspirine en combinatie met een ander anti-aggregans. Hierbij stelden ze geen verschil vast in de resultaten. In 17 van de 20 studies evalueerden de onderzoekers de **therapietrouw**. Enkele cijfers in de tekst komen niet overeen met de cijfers in de tabellen. Het belangrijkste methodologische probleem van deze studie is de onduidelijkheid over het wel of niet bestaan van aspirineresistentie. Dit is nog steeds onderwerp van hevige discussie¹. De auteurs gaan uit van de hypothese dat aspirineresistentie bestaat en klinisch relevant is, wat betekent dat aspirineresistentie het risico van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en vasculaire gebeurtenissen beïnvloedt.

Testen van aspirineresistentie

De auteurs menen dat drie testen voor aspirineresistentie acceptabel zijn als inclusiecriteria voor hun literatuuroverzicht: een test die de plaatjesfunctie op vol bloed onderzoekt, een test die de lichttransmissie doorheen een plasmasuspensie rijk aan plaatjes meet en een test die de bloedingstijd meet naar analogie met de manier waarop de hemostase door plaatjes wordt gemeten. Een recente systematische review² toont aan dat, afhankelijk van de gebruikte test, de prevalentie van aspirineresistentie geschat wordt op 6 tot 26% van de gevallen. De auteurs beweren dat al naar gelang de gebruikte laboratoriumtesten één op vier personen een aspirineresistentie zou hebben. Andere experts delen dit standpunt absoluut niet en beweren dat al deze testen niet rechtstreeks het effect van aspirine evalueren, maar enkel de plaatjesreactiviteit meten op diverse agonisten/stimuli. Om aspirineresistentie te meten stellen ze voor om de dosage van metaboliëten van thromboxane A2 of TxB2 te gebruiken waardoor het onvermogen van aspirine om cyclo-oxygenase te inhiberen wordt aangetoond. Volgens deze test is bij minder dan één tot twee procent

van de patiënten aspirine niet effectief³. Volgens dit type test zouden meer personen onvoldoende reageren op thienopyridines (15 tot 30%). Al deze testen kunnen alleen in een onderzoekssetting toegepast worden.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat, niettegenstaande het gebruik van aspirine (soms in combinatie met clopidogrel of tirofiban), bij personen met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis en een bewezen resistentie voor aspirine, de kans op het doormaken van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis (cardiaal, cerebraal, vasculair) viermaal groter is in vergelijking met personen die gevoelig zijn voor aspirine (aangetoond met dezelfde laboratoriumtest). Een andere recente meta-analyse⁴ toont aan dat voor secundaire preventie het cardiovasculaire risico hoger is bij personen met aspirineresistentie (volgens een biologische test) (OR 3,8; 95% BI 2,3 tot 6,1) dan bij personen die gevoelig zijn voor aspirine (volgens dezelfde test). Deze studies zeggen niets over de co-morbiditeit van de betrokken patiënten terwijl deze co-morbiditeit (bijvoorbeeld diabetes) zeer waarschijnlijk de cardiovasculaire morbiditeit beïnvloedt. De auteurs stellen een lagere prevalentie van aspirineresistentie vast bij mannen dan bij vrouwen en een hogere prevalentie in geval van nierinsufficiëntie. Deze laatste gegevens komen echter van één enkel centrum in Azië en vragen om bevestiging. Momenteel beschikken we niet over gegevens over het optreden of het verdwijnen van aspirineresistentie tijdens de levensloop van een persoon.

Voor de praktijk

In studies bij personen met een cardiovasculaire aandoening heeft 16 tot 30% van de patiënten aspirineresistentie op basis van een laboratoriumtest. Deze personen hebben een cardiovasculair risico dat vier maal groter is dan het risico bij personen die gevoelig zijn voor aspirine (volgens dezelfde biologische test). Momenteel is er geen standaard biologische test. We hebben dus nood aan een referentietest die niet alleen 'aspirineresistentie' in het laboratorium bepaalt, maar ook het belang van dit fenomeen evalueert ten opzichte van andere mogelijke variabelen (co-morbiditeit), om uiteindelijk een effectief preventiemiddel te kunnen vinden voor deze personen. De andere onderzochte anti-aggregantia bij deze personen met een biologische resistentie voor aspirine (clopidogrel, tirofiban) zijn niet effectief gebleken.

● Besluit Minerva

Deze studie met veel methodologische beperkingen, toont aan dat bij personen met een cardiovasculaire aandoening en aspirineresistentie (op basis van laboratoriumtesten) het risico van een nieuw cardiovasculair accident toeneemt in vergelijking met personen die op basis van dezelfde testen gevoelig zijn voor aspirine. Er bestaat geen referentietest voor aspirineresistentie en de 'expert opinions' lopen uiteen. De afwezigheid van consensus over het bestaan van een biologische resistentie voor aspirine bij de onderzochte personen, het gebrek aan evaluatie van alle risicofactoren samen bij personen met resistentie, en het ontbreken van een gekende effectieve behandeling, laten niet toe om conclusies te trekken voor de praktijk.

Klinische vraag

Wat is het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) versus conventionele zorg op lichamelijke en psychische symptomen bij eerstelijnspatiënten met medisch onverklaarde klachten?

Duiding

W. Van Mechelen

Bespreking van

Escobar JI, Gara MA, Diaz-Martinez AM, et al. Effectiveness of a time-limited cognitive behavior therapy-type intervention among primary care patients with medically unexplained symptoms. *Ann Fam Med* 2007;5:328-35.

Achtergrond

Een huisarts wordt regelmatig geconfronteerd met patiënten die zich presenteren met medisch onverklaarde klachten. Deze klachten zijn vaak een signaal van onderliggende psychosociale problematiek¹. Voor deze patiëntengroep zijn er weinig effectieve behandelingsstrategieën ontwikkeld².

Bestudeerde populatie

- 172 patiënten (88% vrouw); gemiddelde leeftijd van 40 jaar (SD 13); gerekruteerd in twee universitaire eerstelijnsgezondheidscentra in New Brunswick (Canada) met vooral een stedelijke, etnisch diverse en lage inkomenspopulatie
- inclusiecriteria: herhaaldelijk hulp zoeken omwille van medisch onverklaarde klachten die voor de patiënt distress zouden veroorzaken of die van psychiatrische oorsprong zouden kunnen zijn; minstens vier onverklaarde klachten voor mannen en zes voor vrouwen
- exclusiecriteria: ernstige psychiatrische en somatische aandoeningen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studie
- interventiegroep (n=87): gestandaardiseerde cognitieve gedragstherapeutische (CGT) interventie: tien sessies van elk 45 tot 60 minuten door getrainde therapeuten; combinatie van relaxatietraining, activiteitenbegeleiding, bevordering van de eigen emotionele gewaarwordingen, cognitieve herstructurering en interpersoonlijke communicatie
- controlegroep (n=85): conventionele zorg door de eigen huisarts
- in beide groepen ontvingen de huisartsen een brief met 'do's' en 'don'ts' bij patiënten met medisch onverklaarde klachten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: ernst en verbetering van lichamelijke klachten op de **Clinical Global Impression (CGI)** schaal. De resultaten werden gedichotomiseerd tot 'responder' (veel tot zeer veel verbetering op de CGI-score) en 'non responder' (elke andere score)

- secundaire uitkomstmaten: **MOS-10** voor de graad van lichamelijk functioneren, **PHQ-15** voor de ernst van de lichamelijke klachten, **HAM-D** voor de ernst van depressie, **HAM-A** voor de ernst van angst en **VAS**-score voor de ernst van lichamelijk onverklaarde klachten
- er werd gescoord bij aanvang van de studie en vervolgens na drie (=einde interventie) en na negen maanden
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- studieuitval na drie en negen maanden: resp. 25,6% en 44,8%
- primaire uitkomstmaten:
 - na drie maanden: 60% responders in de interventiegroep versus 25,8% in de controlegroep (OR 4,1; 95% BI 1,9 tot 8,8; p<0,001)
 - na negen maanden: vermindering van het aantal responders in de interventiegroep tot 50% versus 31% in de controlegroep (p < 0,09)
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen in secundaire uitkomstmaten tussen de interventie- en de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze vorm van cognitieve gedragstherapie de medisch onverklaarde klachten van patiënten in de eerste lijn significant verbetert en dat ze mogelijkheden schept voor de aanpak van deze veel voorkomende en moeilijk te behandelen klachten.

Financiering: National Institute of Mental Health

Belangenvermenging: niet vermeld.

1. Blankenstein N. Reattributie in de huisartspraktijk. In: van der Feltz-Comelis C, van der Horst H, ed. *Handboek somatisatie. Lichamelijk onverklaarde klachten in eerste en tweede lijn*. 1th ed. Utrecht: De Tijdstroom 2003, p. 55-67.
2. Huibers MJ, Beurskens AJ, Bleijenberg C, van Schayck CP. Psychosocial interventions by general practitioners. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
3. Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P, et al. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. *BMJ* 1995;311:1328-32.
4. Lidbeck J. Group therapy for somatization disorders in general practice: effectiveness of a short cognitive-behavioural treatment model. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:14-24.
5. Blankenstein AH, van der Horst HE, Schilte AF, et al. Development and feasibility of a modified reattribution model for somatising patients, applied by their own general practitioners. *Patient Educ Couns* 2002;47:229-35.
6. Blankenstein N. Somatising patients in general practice. Reattribution, a promising approach. Proefschrift 2001. Vrije Universiteit Amsterdam.
7. Larisch A, Schweickhardt A, Wirsching M, Fritzsche K. Psychosocial interventions for somatising patients by the general practitioner: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2004;57:507-14.

Methodologische beschouwingen

De term 'medisch onverklaarde klachten' werd gedefinieerd als lichamelijke klachten die onverklaard blijven na een correct uitgevoerd lichamelijk en labo-onderzoek. De selectieprocedure van de studiekandidaten lijkt moeilijk reproduceerbaar en is onderhevig aan de subjectiviteit van het onderzoeksteam. Zo werd slechts minder dan de helft van de verwezen patiënten uiteindelijk geïncludeerd in het onderzoek. Deze subjectieve selectie kan de extrapoleerbaarheid van het resultaat in het gedrang brengen. Nochtans waren de onderzoeksgroepen homogeen samengesteld. De randomisatie werd correct uitgevoerd en de effectbeoordelaars waren geblindeerd. Deze laatste waren getraind om de verschillende onderzoeksschalen te scoren. Om de interobserverbetrouwbaarheid te evalueren, werden de interviews geregistreerd en beoordeeld door een extra ervaren evaluator. De resultaten hiervan vinden we niet terug in het artikel, net zomin als de resultaten van de powerberekening. Tot slot stellen we ons de vraag of de auteurs klinisch relevante afkappunten gebruikten voor de CGI-score (primaire uitkomstmaat).

Bespreking van de resultaten

De uitgesproken studieuitval verzwakt de resultaten van deze studie. Daarbij kunnen we ons afvragen of de toegenomen consultatiefrequentie het resultaat beïnvloed heeft ten voordele van de interventiegroep. Zo zouden patiënten zich subjectief beter kunnen voelen omdat ze als gevolg van frequentere arts-patiëntcontacten meer aandacht krijgen. Voor de secundaire eindpunten zijn de gemiddelde verschillen met bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen niet weergegeven. De auteurs berekenen twee p-waarden waarvan de bedoeling en achterliggende statistiek niet volledig duidelijk zijn. Zo ook beschrijven ze zelf een brede variatie in de grootte van de respons in de interventiegroep, wat zou suggereren dat bepaalde patiënten nood hebben aan minder begeleiding, hoewel anderen dan weer gebaat zouden zijn bij een intensievere therapie. Dat zou kunnen

duiden op het belang van een meer gedifferentieerde of geïndividualiseerde aanpak van deze heterogene patiëntengroep. Spijtig genoeg werden andere belangrijke uitkomstmaten, zoals het gebruik van medische zorg, gezondheidskosten en tevredenheid van patiënt en arts, niet onderzocht. De resultaten van dit onderzoek lijken niet extrapoleerbaar naar de gemiddelde Belgische huisartspraktijk, aangezien > 80% van de onderzoekspopulatie niet-kaukasisch was, het onderzoek uitgevoerd werd binnen een ander gezondheidszorgsysteem en er een subjectieve patiëntselectie gebeurde.

Andere studies

Vanuit de literatuur zijn er aanwijzingen dat CGT behulpzaam kan zijn bij de begeleiding van patiënten met medisch onverklaarde klachten¹⁻⁷. In tegenstelling tot de besproken studie onderzocht Blankenstein⁵ het effect van CGT, door de huisarts gegeven aan somatiserende patiënten. In deze klinische studie werden 162 somatiserende patiënten en 20 huisartsen geïncludeerd. De helft van de artsen werd opgeleid om CGT-technieken toe te passen; de andere helft leverde de gewone huisartsgeneeskundige zorg. Eén interventie omvatte gemiddeld drie consulten van tien tot dertig minuten. De auteur besloot, na een follow-up van twee jaar, dat de interventie superieur was aan de gewone medische zorg op vlak van medische consumptie, ervaren gezondheid en ziekteverzuim (niet op het vlak van medicatiegebruik)^{1,6}. Momenteel is een meta-analyse niet mogelijk omwille van het kleine aantal studies, de incompatibiliteit van de interventies en de heterogeniteit van de doelgroep van patiënten met medisch onverklaarde klachten². Verder onderzoek moet dus zeker nog gebeuren. Desondanks is het opleiden van huisartsen in het hanteren van CGT-technieken zeker zinvol, aangezien deze ook in andere domeinen hun toepassing kunnen vinden (angst, depressie, rookstop, slaapproblemen...).

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat cognitieve gedragstherapie de ernst van medisch onverklaarde klachten tijdelijk kan verbeteren. De klinische relevantie van de resultaten is echter niet duidelijk en bovendien zijn de resultaten niet extrapoleerbaar naar de Belgische huisartspraktijk. Nederlands onderzoek bij patiënten met medisch onverklaarde klachten kon wel een effect aantonen van cognitieve gedragstherapie door de eigen huisarts.



Klinische vraag

Wat is de invloed van antidiabetica op morbiditeit en mortaliteit bij diabetici met hartfalen?

Duiding

B. Jandrain
P. Chevalier

Bespreking van

Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497-506.

Achtergrond

De recente controverse over cardiale veiligheid van glitazonen heeft opnieuw de aandacht getrokken op de hoge prevalentie van hartfalen bij diabetespatiënten (24 tot 44% van de volwassen diabetici¹). Tot nu toe was er nog geen overzicht gepubliceerd van de beschikbare literatuur, waarbij de verschillende orale antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) vergeleken werden op vlak van hun negatieve of eventueel beschermende effect op hartfalen.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Health-STAR, EMBASE, CINAHL, IPA, Allied and Complementary Medicine, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science; literatuurlijsten, experts en auteurs van publicaties.

Geselecteerde studies

- RCT's of vergelijkende cohortstudies die de invloed onderzoeken van antidiabetica op mortaliteit en hospitalisatie bij patiënten met diabetes en hartfalen
- 8 studies geselecteerd.

Bestudeerde populatie

Diabetespatiënten met hartfalen zonder vermelding van hun karakteristieken.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten van de studies: mortaliteit, hospitalisatie omwille van elke mogelijke oorzaak, hospitalisatie omwille van hartfalen
- analyse volgens random effects model in geval van heterogeniteit (**I² test van Higgins**).

Resultaten

zie tabel

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat metformine het enige antidiabeticum is zonder nadelig effect voor diabetespatiënten met hartfalen. Metformine doet de globale mortaliteit dalen in twee van de drie studies.

Financiering: Canadian Institutes for Health Research en andere wetenschappelijke fondsen. Twee auteurs zijn titularis van een gesubsidiëerde leerstoel door de firma's Merck, Frost en Aventis. De sponsors zijn in geen enkel stadium van het onderzoek tussengekomen.

Belangenvermenging: geen vermeld.

Tabel : Resultaten van de verschillende mogelijke meta-analyses* en van de studies (statistisch significante resultaten staan in vet gedrukt).

| Behandeling | Studies (aantal patiënten onder deze behandeling) | Globale mortaliteit gecorrigeerde HR of OR (95% BI) p-waarde, I ² test | Hospitalisatie (alle oorzaken) | (her-) Hospitalisatie voor hartfalen |
|------------------------------|---|---|---|--|
| Insuline | | Omwille van heterogeniteit geen meta-analyse mogelijk | | |
| | 1 RCT (168) | HR 1,66 (1,20 tot 2,31) | | |
| | 1 RCT (706) | OR 1,25 (1,03 tot 1,51) | | |
| | 1 RCT (43) | OR 3,42 (1,40 tot 8,37) na 1 jaar NS na 2 jaar | | |
| | 1 cohort (8187) | HR 0,96 (0,88 tot 1,05) | | |
| Metformine | 3 (3327) | Omwille van heterogeniteit geen meta-analyse mogelijk | OR 0,85 (0,76 tot 0,95) * p=0,004 | |
| | 1 cohort versus ander antidiabeticum (406) | HR 0,92 (0,72 tot 1,18) | | |
| | 1 cohort (1861) | | | HR 0,94 (0,89 tot 1,01) |
| | 1 cohort (1833) | HR 0,66 (0,44 tot 0,97) na 1 jaar 0,70 (0,54 tot 0,91) na 2,5 jaar | | |
| Clitazonen | 4 (3409) | OR 0,83 (0,71 tot 0,97) * p=0,02; I ² 52% | | OR 1,13 (1,04 tot 1,22) * p=0,004; I ² 0% |
| | 1 cohort (255) | HR 1,04 (0,83 tot 1,31) | | |
| | 1 cohort (2226) | HR 0,87 (0,80 tot 0,94) | HR 1,04 (0,99 tot 1,10) | HR 1,06 (1,00 tot 1,12) |
| | 1 cohort (818) | HR 0,98 (0,81 tot 1,17) | | |
| | 1 RCT (110) | HR 1,50 (0,49 tot 4,59) | | RR 1,30 (0,35 tot 4,82) |
| Hypoglykemiërende sulfamiden | 2 (8918) | HR 0,99 (0,91 tot 1,08) * | | |

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze meta-analyse hebben een correct protocol opgezet: uitgebreide zoektocht in de literatuur en bij experts (maar met een mogelijke publicatie- of selectie-bias zoals de auteurs zelf opmerken), evaluatie van de kwaliteit van de studies met de gevalideerde **criteria van Downs** en correcte data-extractie. Het resultaat is echter afhankelijk van de studies die voor de onderzochte uitkomstmaten beschikbaar zijn: één RCT, twee post-hoc subgroepanalyses van een RCT, vier retrospectieve cohortstudies, één prospectieve cohortstudie, wat een risico van confounders met zich meebrengt. Deze studies zijn dikwijls (per onderzocht geneesmiddel) té heterogeen om een meta-analyse te kunnen uitvoeren. Dat beperkt het globale nut van deze publicatie. De resultaten zijn voor niet-ingewijden zeer complex weergegeven, maar dat weerspiegelt tegelijkertijd de kwaliteit van het analysewerk. De interobserverovereenkomst voor inclusie van de studies is zeer goed (**kappa-waarde=0,84**). Wanneer de gegevens het toelaten, wordt een multivariate correctie toegepast (gecorrigeerde HR). Alle geïncludeerde studies zijn recent (van de voorbije twee jaar) en hebben, waar de auteurs het vermelden, een relatief korte studieduur (één of twee jaar) voor de onderzochte uitkomstmaten.

Bespreking van de resultaten

Gegevens over patiëntenkarakteristieken in de verschillende studies ontbreken; slechts enkele studies voeren een multivariate analyse uit die enige correctie garandeert. Het is moeilijk een besluit te trekken uit de cohortstudies: het is mogelijk dat bij personen met een méér geëvolueerde diabetes of een geassocieerde vasculaire ziekte of beide, bij voorkeur een behandeling met insuline (i.p.v. met andere antidiabetica) werd ingesteld. Wat betreft *insuline* is er slechts één studie met een uitgebreide multivariate analyse voor belangrijke klinische variabelen. In deze studie is de mortaliteit niet hoger met insuline dan met andere antidiabetica. *Metformine* was vroeger formeel tegenaangewezen in geval van hartfalen. Deze contra-indicatie is nu opgegeven mits inachtneming van een zorgvuldige opvolging. Met *metformine* daalt het aantal hospitalisaties voor eender welke oorzaak (statistisch significant in één meta-analyse), maar dat blijft moeilijk te interpreteren vooral met betrekking tot hartfalen. *Thiazolidinediones* zijn in heel wat studies onderzocht (zie volgende

paragraaf). Voor *hypoglykemiërende sulfamiden* zijn de resultaten van de twee beschikbare studies tegenstrijdig. De meta-analyse hiervan toont geen verschil in risico tussen hypoglykemiërende sulfamiden en andere behandelingen. Een controversie blijft bestaan over het streef-HbA_{1c} bij diabetespatiënten met hartfalen: bij hen zou strikte controle (HbA_{1c} ≤ 7%) kunnen leiden tot minder goede overleving vergeleken met minder strikte controle². Het is dus niet mogelijk om te bepalen of de vastgestelde gebeurtenissen eerder het gevolg zijn van een lopende behandeling met antidiabetica dan wel van de bereikte diabetescontrole. Het gebrek aan gegevens over de co-behandeling (o.a. voor hartfalen) draagt ook bij tot de onzekere conclusies.

De resultaten in perspectief

Zoals de auteurs onderlijnen, zijn er weinig studies die antidiabetica onderling vergelijken bij personen met diabetes en hartfalen, een associatie die nochtans frequent voorkomt. De auteurs verwijzen naar een andere studie bij volwassen diabetici in de VS, waarbij een prevalentie wordt vermeld van 24 tot 44%. We weten echter niet welke criteria men gebruikte voor het stellen van de diagnose. Ter herinnering: de definitie voor stadium I van de New York Heart Association (NYHA I) is: aanwezigheid van minimale klachten zonder activiteitenbeperking. Hoeveel van onze diabetespatiënten bevinden zich in dit stadium van niet ontdekt hartfalen? Moeten wij deze patiënten opsporen om vervolgens hun antidiabetische behandeling aan te passen? De huidige studie helpt ons niet om deze vraag te beantwoorden. Het was evenmin de bedoeling om het risico van hartfalen onder een antidiabetische behandeling te onderzoeken. Andere meta-analyses met glitazonen gaan wel in op dit aspect: één meta-analyse voor pioglitazon³ en meerdere meta-analyses voor rosiglitazon⁴. Lipscombe et al. vergeleken recent in een omvangrijke case-control studie (n=159 026 Canadese diabetespatiënten met een leeftijd van minstens 66 jaar⁵) thiazolidinediones in monotherapie met andere combinaties van orale antidiabetica. Zij stellen na 3,8 jaar vast dat thiazolidines het risico verhogen van hartfalen (risk ratio 1,60; 95% BI 1,21 tot 2,10; p < 0,001), acuut myocardinfarct (risk ratio 1,40; 95% BI 1,05 tot 1,86; p=0,02) en overlijden (risk ratio 1,29; 95% BI 1,02 tot 1,62; p=0,03). In de hier besproken studie lijkt het verhoogde risico zich te beperken tot rosiglitazon.

● Besluit Minerva

Deze systematische review, die slechts zeer gedeeltelijke meta-analyses van hoofdzakelijk observationele studies mogelijk maakt, toont aan dat voor diabetespatiënten met hartfalen *metformine* het enige antidiabeticum is zonder nadelig effect. Op basis van de huidige literatuurgegevens kunnen we onvoldoende bepalen wat bij deze patiënten de beste aanpak is om glykemiecontrole te bekomen. We weten wel dat rosiglitazon het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen verhoogt, maar geen invloed heeft op de globale mortaliteit.

1. Fonarow CC. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones. *Am Heart J* 2004;148:551-8.
2. Eshagian S, Horwich TB, Fonarow CC. An unexpected inverse relationship between HbA_{1c} levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91.
3. Chevalier P. Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica. *Minerva* 2008;7(1):2-3.

4. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
5. Lipscombe LL, Comes T, Lévesque LE, et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007;298:2634-43.

Klinische vraag

Wat is het precieze effect (preventie van welk type gebeurtenis?) van een lipidenverlagende behandeling vergeleken met placebo bij patiënten met en patiënten zonder diabetes en in functie van andere klinische patiëntkenmerken?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

Achtergrond

Meerdere richtlijnen bevelen aan om alle patiënten met diabetes te behandelen met een lipidenverlagend middel. Deze aanbeveling is gebaseerd op subgroepanalyses van verschillende studies met methodologische tekortkomingen¹. Een eerdere meta-analyse onderzocht het verschil in effect tussen een behandeling voor primaire en een behandeling voor secundaire cardiovasculaire preventie^{2,3}. Deze illustreert dat er vragen blijven bestaan over de winst van een lipidenverlagende behandeling bij patiënten zonder voorgeschiedenis van obstructief vaatlijden. Ook het effect op enkele specifieke uitkomstmaten in functie van het type diabetes, het lipidenprofiel of andere factoren is nog niet duidelijk.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Verzameling en analyse van individuele patiëntgegevens in samenwerking met de auteurs van elke geïncludeerde studie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die het effect onderzochten van een lipidenverlagende behandeling (zonder andere interventie) op het cardiovasculaire risico
- inclusie van minstens 1 000 patiënten gedurende ten minste twee jaar
- 14 RCT's geïncludeerd
- gemiddelde studieduur: 4,3 jaar (1,9 tot 6 jaar).

Bestudeerde populatie

- 18 886 diabetici (1 466 type 1; 17 220 type 2) versus 71 370 niet-diabetici
- criteria voor diabetes: op basis van verklaring van patiënten en van de definities voor type 1 of type 2 in de studie
- alleen studies met een statine werden behouden.

Uitkomstmeting

- incidentie van verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen of overlijden in relatie tot vermindering van LDL-cholesterol (per 1,0 mmol/l)
- subgroepanalyse voorzien in het protocol.

Resultaten

- geen verschil tussen diabetici en niet-diabetici (zie tabel)
- vergelijkbare incidentie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen in alle subgroepen van diabetici (zoals type 1 of 2, vrouwen of mannen, ouder of jonger dan 65 jaar, rokers of niet-rokers)
- daling van het aantal majeure cardiovasculaire gebeurtenissen per mmol/l daling van LDL-cholesterol: geen verschil naargelang de graad van initieel cardiovasculair risico
- absolute winst groter in geval van initiële cardiovasculaire pathologie: 57 versus 36 vasculaire gebeurtenissen minder per 1 000 patiënten per ml daling van LDL-cholesterol.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met statines overwogen moet worden bij alle diabetici met een voldoende hoog risico van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering: talrijke wetenschappelijke verenigingen of nationale of Europese instituten die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

Belangenvermenging: verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van de farmaceutische industrie voor kosten in het kader van deelname aan wetenschappelijke bijeenkomsten.

Tabel: Relatief risico tussen de groepen behandeld met statine en placebo, voor diabetici en niet-diabetici, voor verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen en overlijden, per mmol/l daling van LDL-cholesterol.

| Uitkomstmaat | Diabetici RR (95% BI); p-waarde | Niet-diabetici RR (95% BI); p-waarde |
|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Globale mortaliteit | 0,91 (0,82 tot 1,01); 0,02 | 0,87 (0,82 tot 0,92); <0,0001 |
| Vasculair overlijden | 0,87 (0,76 tot 1,00); 0,008 | 0,82 (0,76 tot 0,88) |
| Niet-vasculair overlijden | 0,97 (0,82 tot 1,16); 0,7 | 0,95 (0,87 tot 1,04) |
| Majeure cardiovasculaire gebeurtenis | 0,79 (0,72 tot 0,86); <0,0001 | 0,79 (0,76 tot 0,82); <0,0001 |
| Myocardinfarct of coronaire sterfte | 0,78 (0,69 tot 0,87); <0,0001 | 0,77 (0,73 tot 0,81) |
| Coronaire revascularisatie | 0,75 (0,64 tot 0,88); <0,0001 | 0,76 (0,72 tot 0,81) |
| CVA | 0,79 (0,67 tot 0,93); <0,0002 | 0,84 (0,76 tot 0,93) |

1. Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
2. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
3. Chevalier P, van Driel M. Hypolipemiserende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes? *Minerva*

2007;6(2):19-21.

4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
5. Wanner C, Krane V, März W, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.

Methodologische beschouwingen

Het gaat niet om een nieuw onderzoek, maar wel om een nieuwe publicatie van een groep onderzoekers die in 1994 besliste om meta-analyses te maken op basis van individuele patiëntgegevens uit studies met een voldoende aantal geïncludeerde patiënten (*zie geselecteerde studies in de samenvatting*). Zij verzamelden en analyseerden de resultaten in samenwerking met de auteurs van elke geïncludeerde studie. Ze beperkten zich tot studies met statines. Zoals in hun eerdere publicatie⁴, is ook hier de titel ("lipidenverlagende behandeling") misleidend. Een analyse die steunt op individuele gegevens (alsof het zou gaan om een RCT met een zeer grote populatie) is interessant: in subgroepenanalyses is er de mogelijkheid tot berekeningen in functie van gebeurtenissen en van specifieke klinische of biologische karakteristieken. We moeten echter benadrukken dat de auteurs geen systematische literatuurzoektocht deden. De resultaten van recentere studies (na 2004) zijn niet geïncludeerd in de gepubliceerde **forest plots**, maar toch betrekken de auteurs deze studies in hun discussie. Kleinere studies (minder dan 1 000 deelnemers), niet-gepubliceerde studies of deze gepubliceerd in een andere taal dan het Engels, werden evenmin geïncludeerd. Het is ook jammer dat er geen analyse is uitgevoerd in functie van de aan- of afwezigheid van microalbuminurie.

Bespreking van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat een behandeling met statines de incidentie van een majeure coronaire gebeurtenis, revascularisatie en CVA vermindert met ongeveer één vijfde per mmol/l daling van LDL-cholesterol bij patiënten met diabetes, los van hun initiële lipidenprofiel en van andere karakteristieken (type diabetes, geslacht, leeftijd, behandelde hypertensie, BMI, systolische of diastolische bloeddruk, tabagisme, berekende glomerulaire filtratie). De verschillende lipidenprofielen die worden vastgesteld bij type 2-diabetes (gestegen triglyceriden en over het algemeen lager HDL-cholesterol) versus type 1 diabetes (triglyceriden minder gestegen en normaal of gestegen HDL) blijken dus geen invloed te hebben op het effect van statines. Deze analyse toont ook bij type 1-diabetes een significante daling van het aantal macrovasculaire gebeurtenissen met statines. Zij bevestigt ook dat de absolute winst van de behandeling evenredig is met het initiële risico (méér voor secundaire preventie) en met de absolute daling van LDL door statines, of het nu gaat om een diabetespatiënt of niet.

Andere studies

Heel wat studies zijn niet opgenomen in deze meta-analyse: de 'German Diabetes and Dialysis' (4D) studie⁵ bij 1 255 gedialyseerde diabetici met nierinsufficiëntie waarbij de toediening van atorvastatine gedurende 4 jaar versus placebo geen significante daling aantoonde van de primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, cardiale sterfte, CVA); de 'Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin Dependant Diabetes Mellitus' (ASPEN)⁶ met inclusie van 2 410 diabetici grotendeels zonder vasculaire voorgeschiedenis, die voor de primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat geen significante winst aantoonde met de toediening van atorvastatine gedurende 4 jaar, ondanks een reductie in LDL-cholesterol met méér dan 1 mmol/l; de 'Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure' studie (CORONA)⁷ die 30% diabetici includeerde, en die evenmin een significante reductie aantoonde voor de primaire uitkomstmaat, ondanks een daling van LDL-cholesterol met 45%. De auteurs van de meta-analyse bespreken wel de resultaten van de ASPEN- en de 4D-studie, maar wijzen erop dat het toevoegen van de resultaten van deze studies aan hun meta-analyse de resultaten slechts zeer matig zou gewijzigd hebben (reductie van majeure vasculaire gebeurtenissen van 21 naar 20%). Ze citeren nog vier andere niet-geïncludeerde studies die "hun conclusies waarschijnlijk niet hadden verzwakt" mochten ze toch geïncludeerd zijn. Bij de Minerva-bespreking van hun eerdere meta-analyse benadrukten we dat de cardiovasculaire winst in primaire vasculaire preventie bij diabetici onvoldoende (ARR) bewezen is³.

Voor de praktijk

De recente richtlijnen^{8,9} bevelen aan om statines voor te schrijven bij diabetici met een vasculaire aandoening of bij een toegenomen cardiovasculair risico van 20% na 10 jaar (Framingham tabel). Wanneer er geen vasculaire aandoening aanwezig is, moet men zowel bij diabetici als bij niet-diabetici de risicoscore bepalen. Alle risicofactoren moeten worden meegerekend en behandeld. Leefstijlmaatregelen blijven hierbij van primordiaal belang: fysieke oefening, rookstop, gezonde en evenwichtige voeding. In overleg met de patiënt en in functie van de levensverwachting, de comorbiditeit en de levenskwaliteit kunnen we hier eventueel geneesmiddelen aan toevoegen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt het nut van een statine ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetes. De potentiële winst is des te groter naarmate het risico groter wordt. Bij diabetespatiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, blijft het belangrijk de cardiovasculaire risicofactoren te bepalen, ook om de potentiële winst van een statine te evalueren.



6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JC, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85

7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

8. NICE. *Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. www.nice.org.uk/TA094*

9. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. *Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Gewichtsreductie reduceert pijn en verbetert het functioneren van personen met knieartrose?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van gewichtsreductie op pijn en functieverlies bij obesitas patiënten met knieartrose?

Duiding

P. Van Royen

Bespreking van

Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9

Achtergrond

Overgewicht is een belangrijke risicofactor bij het ontstaan van knieartrose en bij de ontwikkeling van functionele klachten die met knieartrose gepaard gaan¹. Het effect van gewichtsreductie op pijn en functieverlies bij obese personen met knieartrose werd reeds in verschillende studies onderzocht. Een meta-analyse werd nog niet uitgevoerd.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Controlled Trial's Register, Cochrane Musculoskeletal Group's Trials Register
- literatuurlijsten van publicaties
- abstracts van wetenschappelijke vergaderingen.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die het effect bestuderen van gewichtsreductie op pijn en functieverlies bij patiënten met een duidelijke diagnose van knieartrose
- de interventie- en de controlegroep mochten niet verschillen qua bijkomende behandelingen
- 35 studies gevonden; uiteindelijk vier RCT's (n= 454) geïnccludeerd
- studieduur: zes weken tot achttien maanden.

Bestudeerde populatie

- gemiddelde leeftijd: 63 tot 69 jaar
- 70 tot 100 % vrouw
- BMI: gemiddeld 29 tot 36 kg/m².

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: veranderingen in pijn, zelf gerapporteerd functieverlies en **Lequesne index**
- secundaire uitkomstmaat: gemiddeld gewichtsverlies (in kg of %)
- de resultaten van de afzonderlijke studies werden opgeteld en uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)**
- analyse volgens het fixed effects model bij homogeniteit en volgens het random effects model bij heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: *zie tabel*
- een gemiddelde gewichtsreductie van 6,1 kg (95% BI 4,7 tot 7,6; p<0,001) leidde tot een significante reductie van pijn en functieverlies (*zie tabel*)
- een gemiddelde gewichtsreductie van 4,7 kg (95% BI 4 tot 5,5; p<0,001) leidde tot een niet-significante daling van de Lequesne index (*zie tabel*)
- metaregressieanalyse toonde aan dat een significante verbetering van functieverlies werd bereikt wanneer het gewichtsverlies minstens 5,1% bedroeg of minstens 0,24% per week.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de pijn bij knieartrose daalt door gewichtsreductie. De mate van pijnreductie kan echter niet voorspeld worden op basis van de bereikte gewichtsreductie. Het functionele verlies vermindert wanneer na 20 weken een gewichtsverlies van > 5% wordt bereikt. Dit komt overeen met 0,25% gewichtsreductie per week.

Financiering: Oak Foundation, H:S Research Foundation en Danish Rheumatism Association.

Belangenvermenging: niet aangegeven.

Tabel: Effectgrootte (uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil - SMD) van gewichtsreductie op pijn, functieverlies en Lequesne index.

| Uitkomstmaat | Aantal studies | Aantal patiënten | SMD (95% BI) | p-waarde | I ² voor heterogeniteit |
|----------------|----------------|------------------|-------------------------|----------|------------------------------------|
| Pijn | 4 | 417 | 0,20 (0 tot 0,39) | 0,05 | 47,2% |
| Functieverlies | 2 | 417 | 0,23 (0,04 tot 0,42) | 0,02 | 39,7% |
| Lequesne index | 2 | 117 | 0,58 (-0,4 tot 1,56) | 0,25 | 82,0% |

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review vertrekt van een duidelijke vraagstelling en gebruikt de gevalideerde Cochrane-methode. De selectie en data-extractie gebeurde door twee reviewers onafhankelijk van elkaar. Het is echter onduidelijk welke definities men in de RCT's gebruikte voor gonartrose en obesitas. Zo is het niet duidelijk of het in de bestudeerde studies wel altijd ging om obesitaspatiënten (BMI > 30). In de studie van Toda² was de gemiddelde BMI slechts 29. Ook werd elke vorm van gewichtsreductie aanvaard, zowel intentioneel als niet-intentioneel. Er was bovendien een grote diversiteit aan dieetinterventies. Een belangrijke klinische heterogeniteit is dus ongetwijfeld aanwezig. De vier studies die uiteindelijk werden geselecteerd hadden een matige kwaliteit (Jadadscore 2 tot 3). Twee studies met een Jadadscore van 2 hadden eigenlijk niet geïncludeerd mogen worden in de meta-analyse. Het is niet duidelijk of de randomisatie geblindeerd werd uitgevoerd (allocation of concealment) in de verschillende studies. Twee van de vier studies hebben de patiënten maar gedurende een korte termijn opgevolgd (zes tot acht weken). De I²-test van Higgins toonde een matige tot sterke statistische heterogeniteit voor alle uitgevoerde meta-analyses. Toch werden er twee analyses (voor pijn en functionaliteit) met een fixed effects model uitgevoerd.

Bespreking van de resultaten

Een daling in functieverlies is het enige statistisch significante resultaat dat deze meta-analyse voor gewichtsreductie kon aantonen. Een verbetering van de pijn was statistisch randsignificants maar klinisch niet relevant en een verbetering van de Lequesne index was niet significant. Nochtans mogen we deze Lequesne index beschouwen als de klinisch meest relevante uitkomstmaat die de globale verbetering van de pijn en de functionaliteit weergeeft. Het is bovendien niet bewezen of gewichtsverlies ook het natuurlijke verloop van gonartrose kan wijzigen, door het ver-

minderen of voorkomen van structurele veranderingen, met name de beschadiging van het kraakbeen. In elk geval heeft de grootste RCT met de langste opvolging (en opgenomen in deze meta-analyse) dit effect niet kunnen aantonen via beeldvorming van de kniegewrichten³.

Voor de praktijk

Men kan zich de vraag stellen of bij patiënten met knieartrose lichamelijke activiteit en sport kunnen bijdragen tot gewichtsreductie. Deze patiënten gaan omwille van de pijn juist minder bewegen en hebben daardoor juist meer problemen om hun gewicht te reduceren.

Uit de deelinterventies in de langetermijnstudie van Messier blijkt dat dieet alleen in vergelijking met de controlegroep geen significant effect heeft op de pijn (16% versus 17% pijnreductie) terwijl dieet samen met verhogen van de fysieke activiteit wel een significante vermindering geeft van de pijn in vergelijking met een interventie van fysieke activiteit alleen (30% versus 6% pijnreductie)³. Dit wijst eens te meer op het feit dat een gecombineerde aanpak van dieet, gedragstherapie en bewegingsadvies veel effectiever is voor gewichtsreductie en -behoud (zoals trouwens de aanbeveling voorop stelt) maar ook beter is om de last ten gevolge van artrose te reduceren⁴. Nochtans heeft sport niet altijd een gunstig effect op de gewrichten⁵. Het additieve effect ten gevolge van fysieke activiteit is vooral te wijten aan een versterking van de quadricepsspieren, wat de belasting op de gewrichten reduceert⁶. Er moet nog verder onderzocht worden welk type lichamelijke activiteit men best kan aanbevelen. Vermits bewegen minder belastend zal zijn na enige gewichtsreductie, moet een dergelijk programma gefaseerd gebeuren⁷. In sé is dit niet verschillend van wat we obese patiënten zonder knieartrose aanraden, namelijk starten met dieet en vervolgens de gewichtsreductie trachten te behouden door toegenomen lichamelijke activiteit.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij obesitaspatiënten met knieartrose, gewichtsreductie hun functionele klachten significant zal doen dalen. De gepoolde pijnreductie is echter klinisch niet relevant en er is geen algemene verbetering van de klachten (de Lesquesne index). Verder onderzoek naar de (langetermijn) effecten van gewichtsreductie bij obese patiënten met knieartrose is noodzakelijk.

1. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:430S-2S.
2. Toda Y, Toda T, Takemura S, et al. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol* 1998;25:2181-6.
3. Messier SP, Loeser RF, Miller CD et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
4. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, Provoost C, Van der Borgh W. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2006; 35:118-40.
5. Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, et al. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:1421-7.
6. Mikesky AE, Meyer A, Thompson KL. Relationship between quadriceps strength and the rate of loading during gait in women. *J Orthoped Res* 2000;18:171-5.
7. Bliddal H, Christensen R. The management of osteoarthritis in the obese patient: practical considerations and guidelines for therapy. *Obes Rev* 2006;7:323-31.

Klinische vraag

Wat is het effect van een multifactoriële evaluatie en een interventieprogramma bij de preventie van valpartijen en letsels bij niet-gehospitaliseerde, niet-geïstitutionaliseerde ouderen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Gates S, Lamb SE, Fisher JD, et al. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130-3.

Achtergrond

Eerder gepubliceerde systematische reviews hebben aange- toond dat verschillende interventies ter preventie van valinci- denten bij ouderen (spierversterkende oefeningen en even- wichtsoefeningen, aanpassen van de woning, stopzetten van psychotropica) effectief zijn^{1,2}. Eén van de meest effectieve interventies is een multifactoriële evaluatie van het valrisico gevolgd door een individueel aangepast programma met cor- rectie van deze risicofactoren. Deze aanpak vinden we ook terug in praktijkrichtlijnen^{3,4}. Vermits de dienstverlening in dit domein toeneemt en nieuwe onderzoeksgegevens versche- nen, was een nieuwe systematische review uitermate wel- kom.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CRCT, CINAHL, PsycINFO, Social Science Citation Index (tot maart 2007)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- gecontroleerde, gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies en meta-analyses
- interventies: valpreventie met multifactoriële evaluatie van het valrisico en verwijzing voor of start van een individuele behan- deling van deze risicofactoren
- controle: gewone zorg of geen interventie voor valpreventie
- exclusie: interventies bij gehospitaliseerde patiënten, ontbre- ken van gegevens over valpartijen, onvolledige publicaties (enkel abstract)
- 19 studies geïncludeerd (op 1 633 gevonden referenties)
- duur: twee maanden tot drie jaar.

Bestudeerde populatie

- interventie in de eerste lijn, de gemeenschap of op een spoeddienst
- 6 397 personen.

Uitkomstmeting

- aantal personen dat valt, aantal letsels door valincidenten, frequentie van vallen, hospitalisatie, beroep doen op de ge- zondheidszorg, institutionalisering, fysieke activiteit, levens- kwaliteit
- analyse van de resultaten na twaalf maanden of meer vol- gens random effects model.

Resultaten

- aantal personen dat valt, aantal valpartijen met letsels: zie *tabel*
- geen verschil in hospitalisatie, spoedraadplegingen, overlij- den, institutionalisering
- geen verschil voor subgroepanalyses naargelang setting, selectie van een populatie met hoger valrisico, medewer- king van een arts in het multidisciplinaire team
- mogelijk winst voor interventies die alle risicofactoren aan- pakken: risk ratio 0,84 (95% BI 0,74 tot 0,96) in vergelij- king met interventies die enkel informatie geven en verder doorverwijzen ($p=0,05$ voor het verschil)
- geen kwalitatieve gegevens (levenskwaliteit) beschikbaar in de studies.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het effect van multifactoriële pro- gramma's ter preventie van valpartijen in de eerste lijn, in de gemeenschap of op spoeddiensten slechts in beperkte mate is aangetoond op het gebied van een daling van het aantal personen dat valt of het aantal letsels als gevolg van valpar- tijen. Met de beschikbare gegevens was het niet mogelijk om de frequentie van valpartijen of letsels te evalueren.

Financiering: National Institute of Health Research

Belangenvermenging: geen vermeld.

Tabel: Risk ratio voor het aantal personen dat valt en het aantal valpartijen met letsels (met I² test) tussen de interventie- en de controlegroepen.

| Uitkomstmaat (aantal studies) | Risk ratio (95%BI) | I ² test |
|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Aantal personen dat valt (18) | 0,91(0,82 tot 1,02) | 59,8 |
| Aantal valpartijen met letsels (8) | 0,90 (0,68 tot 1,20) | 55,6 |

1. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; issue 4.
2. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004;328:680-6.

3. SSMC. La prévention des chutes chez les personnes âgées. SSMC 2001.
4. NICE. Falls. The assessment and prevention of falls in older people. *Clinical Guideline 21*. November 2004.
5. Chevalier P. Pre-validatie en valpreventie bij kwetsbare bejaarden. *Minerva* 2003;2(4):59-62.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is van goede kwaliteit. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit van de geïncorporeerde studies: concealment of allocation, blinding, studieuitval, exclusie, analyse volgens intention to treat, betrouwbaarheid van de meetinstrumenten, heterogeniteit (I^2 test). De studiekwaliteit is wisselend. Minder dan een derde vermeldt de randomisatiemethode met naleving van concealment of allocation. De meeste studies zijn niet blind uitgevoerd en in slechts één studie wordt een valide blinding van de onderzoekers beschreven. Vijf studies vermelden méér dan 20% studieuitval. In meerdere studies zijn de valpartijen niet systematisch en niet meteen aangegeven, wat het risico op **recall bias** vergroot. De studies gebruiken verschillende criteria voor het definiëren van valpartijen.

De meeste studies zijn dus niet van goede kwaliteit. Informatie over belangrijke elementen zoals de preventie van fracturen of andere ernstige letsels en levenskwaliteit, is vaak niet beschikbaar.

Er is een belangrijke klinische heterogeniteit in geëvalueerde risicofactoren, maar vooral in voorgestelde interventies. De scores van de **I^2 test van Higgins** wijzen ook op een grote statistische heterogeniteit. Misschien hangt dit samen met de verschillen tussen de studies op het vlak van organisatie van de gezondheidszorg, maar ook met het feit dat de bias in de verschillende studies variabel is. Resultaten van studies met sterk wisselende duur (twee maanden en drie jaar) over dezelfde kam scheren, zou eveneens aanleiding kunnen geven tot deze heterogeniteit.

Analyse van de resultaten en andere studies

De resultaten van deze meta-analyse tonen geen winst aan van het combineren van een multifactoriële evaluatie met correctie van de geïdentificeerde risicofactoren. Uit subgroupanalyses kunnen we enkel afleiden dat een interventie die de risicofactoren corrigeert, effectiever blijkt te zijn dan een interventie die informatie geeft en doorverwijst. Dit resultaat moet echter nog bevestigd worden. Conclusies van eerdere reviews en hierop gebaseerde richtlijnen moeten daarom dus sterk gerelativeerd worden. We moeten echter onderlijnen, zoals de auteurs ook doen, dat alle studies (met uitzondering van één) slechts resultaten geven over het aantal personen dat valt en niet over het aantal valreci-

dieven bij een zelfde persoon. Het belang van herhaaldelijk vallen en de impact op de opgelopen letsels is nog niet onderzocht.

Hoe moeten we de verschillen tussen het besluit van deze meta-analyse en de besluiten van eerdere meta-analyses interpreteren? De Cochrane meta-analyse¹ includeerde elf studies en twee hiervan zijn niet opgenomen in de hier besproken meta-analyse van Gates. De studies die wel in de meta-analyse van Gates, maar niet in de Cochrane meta-analyse zijn opgenomen, tonen geen reductie in het aantal personen dat valt; in één studie stijgt het valrisico zelfs. Het verschil met de andere meta-analyse², die dertien studies includeerde, situeert zich ook hier in de inclusie van studies. Gates et al. excluseren zes van de dertien studies, vooral omdat er enkele in het ziekenhuis zijn uitgevoerd. Uiteenlopende resultaten van meta-analyses over hetzelfde onderwerp illustreren hoe belangrijk het is deze publicaties nauwkeurig te analyseren.

Voor de praktijk

Stelt deze meta-analyse de praktijkaanbevelingen in vraag? In elk geval onderlijnt ze dat alle studies die het effect onderzoeken van multifactoriële diagnostische en therapeutische interventies, geen gunstige resultaten boeken voor de geëvalueerde criteria (aantal personen dat valt, aantal valpartijen met letsel). Alle meer complete interventies zouden mogelijk een gunstiger effect kunnen hebben, zoals ook voor enkele specifieke interventies een gunstig effect werd aangetoond⁵. De meta-analyse duidt eveneens op de methodologische beperkingen van de momenteel beschikbare studies en op het feit dat het zeer moeilijk is om er algemene conclusies uit te trekken. De uiteenlopende besluiten van de meta-analyses over dit onderwerp illustreren zeer goed dit probleem. We stoten hier op de beperkingen van het belang van een meta-analyse. Andere goed opgezette klinische studies en ook economische evaluaties zijn onmisbaar. In afwachting hiervan is het wenselijk dat richtlijnen, op basis van studies die een effect aantonen, aan klinici duidelijker aangeven welke specifieke interventies kunnen aanbevolen worden.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat een interventie met multifactoriële screening van het valrisico en een geïndividualiseerde correctie van deze factoren geen winst oplevert bij thuiswonende ouderen. Zij wijst op de methodologische beperkingen, de heterogeniteit en de weinig waardevolle uitkomstmaten van de originele studies. Het is mogelijk dat meer complete interventies wel effect hebben, maar dit moet nog bevestigd worden. De huidige praktijkrichtlijnen zullen waarschijnlijk aangevuld moeten worden om meer duidelijkheid te brengen in hun aanbevelingen over multifactoriële interventies.

● Mortaliteit 7 tot 10 jaar na bariatrische chirurgie

B. Michiels

Bariatrische chirurgie voor de behandeling van obesitas blijkt een positief effect te hebben op gewichtsreductie en co-morbiditeit (vooral diabetes) vergeleken met een conventionele behandeling. We bespraken dit reeds uitvoerig in Minerva¹ aan de hand van de gegevens uit de SOS-studie², een prospectieve, niet-gerandomiseerde gematchte interventiestudie. Tegelijk wezen we erop dat nog weinig bekend was over mortaliteit en ongewenste effecten. Sjöström et al. publiceerden in 2007 een follow-up van deze SOS-studie³. Zij stellen na gemiddeld 10,9 jaar een adjusted HR voor sterfte vast van 0,71 (p=0,01) (5 versus 6,3%) in het voordeel van bariatrische chirurgie, vooral met myocardinfarct en kanker als doodsoorzaak. Dit effect was het grootst bij ouderen en in geval van hogere BMI. Opvallend waren de hoge cijfers voor her- of conversie-operaties: 31% bij maagbandingrepen, 21% bij verticale gastroplastiek en 17% bij maagbypassoperaties.

In 2007 deden Adams et al. een retrospectieve cohortstudie⁴ waarbij ze in de VS 9 949 obese volwassenen die een maagbypassoperatie hadden ondergaan en 9 628 gematchte niet-geopereerde obese patiënten (BMI > 35), opvolgden gedurende gemiddeld 7,1 jaar. In de geopereerde groep was er 40% sterftereductie (37,6 vs 57,1 overlijdens per 10 000 persoonjaren, p<0,001). De daling was vooral het grootst voor coronaire ziekte (56%), diabetes (92%) en kanker (60%) als doodsoorzaak. In de geopereerde groep was de sterfte als gevolg van zelfmoord, vergiftiging en andere accidenten wel 58% hoger (11,1 vs 6,4 overlijdens per 10 000 persoonjaren, p=0,04). Niet-fatale ongewenste effecten werden niet besproken in deze studie.

Noch de studie van Sjöström et al., noch de studie van Adams et al. waren methodologisch opgezet om het verband te onderzoeken tussen sterfte en bereikte gewichtsvermindering of om subgroepen te definiëren die wel of geen voordeel kunnen hebben bij een operatie.

Bij ernstige obesitas (BMI > 40 of > 35 met co-morbiditeit) blijkt bariatrische chirurgie de mortaliteit gunstig te beïnvloeden. Het is dus een valabele therapie bij falen van een conventionele aanpak. Als preventie van het verhoogde suïciderisico is een psychologische screening bij de indicatiestelling en een psychologische begeleiding na de ingreep aangewezen.

Referenties

1. Michiels B. Bariatrische heelkunde: 10 jaar opvolging. *Minerva* 2005;4(9):140-2.
2. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
3. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
4. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.

● Rosiglitazon: bevestiging van het cardiovasculaire risico

P. Chevalier

In 2007 publiceerde Minerva een duiding¹ van een meta-analyse² die bij type 2-diabetici een hogere incidentie van myocardinfarct en waarschijnlijk ook van cardiovasculair overlijden vaststelde bij behandeling met rosiglitazon in vergelijking met placebo of met een ander oraal antidiabeticum. Deze studie had echter methodologische tekortkomingen. In de JAMA publiceerden Singh et al. een nieuwe meta-analyse³. De auteurs deden een nauwkeurige systematische literatuurzoektocht en hanteerden veel striktere inclusiecriteria. Zij includeerden alleen RCT's over het effect van rosiglitazon voor de preventie of de behandeling

van type 2-diabetes, met een follow-up van minstens twaalf maanden en waarbij exacte cijfers over ongewenste cardiovasculaire effecten systematisch geregistreerd werden. In deze meta-analyse tonen de auteurs een significante toename aan van het risico van myocardinfarct (RR 1,42; 95% BI 0,16 tot 1,91; p=0,02) en van hartinsufficiëntie (RR 2,09; 95% BI 1,52 tot 2,88; p < 0,001), zonder echter een statistisch significante toename van de cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,09; 95% BI 0,63 tot 1,26; p=0,53). De power van de studies is evenwel té klein om uitspraken te kunnen doen over de mortaliteit. Er is geen heterogeniteit (I² test van Higgins) aangetoond tussen de studies.

Het besluit van Minerva wordt hiermee bevestigd: artsen dienen zeer voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van rosiglitazon. Er is nog geen meerwaarde aangetoond van rosiglitazon ten opzichte van andere orale antidiabetica en het geneesmiddel heeft een hoger risico van myocardinfarct en hartinsufficiëntie. Metformine waarvan het cardiovasculaire voordeel vaststaat, blijft de eerstekeuzebehandeling voor type 2-diabetes.

Referenties

1. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
3. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. *JAMA* 2007;298:1189-95.

Clinical Global Impression (CGI)

De onderzoeker scoort op een schaal van één tot zeven de ernst van lichamelijke symptomen (1 = normaal tot 7 = zeer ernstig) (CGI-severity) of de verbetering van lichamelijke symptomen (1 = zeer sterk verbeterd tot 7 = zeer veel verslechterd) (CGI-improvement) van de patiënt.

Downs criteria

Lijst met 32 items voor de evaluatie van observationeel onderzoek. Een score van minstens 12 betekent dat de studie van aanvaardbare kwaliteit is.

Forest plot

Een forest plot is een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïncordeerd. De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen van elk van de studies worden onder elkaar gezet met onderaan het diamantvormige resultaat van de pooling, de schatting van het globale effect. Op deze wijze ontstaat een soort boomgrafiek.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hier toe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (*E: funnel*), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord)

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (Eng: Standardised Mean Difference - SMD)

Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil is het verschil tussen twee gemiddelden, gedeeld door de geschatte standaarddeviatie tussen de twee groepen. Het resulterende getal heeft geen dimensie meer en kan dus meestal wel met andere studies worden vergeleken.

Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)

Deze schaal (Hamilton 1959) omvat veertien items die de symptomen beschrijven, gerelateerd aan angststoornissen. De test wordt afgenomen in de vorm van een semi-gestructureerd interview. Elk item wordt op een 5-puntsschaal gescoord. De totale score geeft de ernst aan van de angststoornis.

Hamilton Depression Scale (HAM-D)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord. Deze schaal (Hamilton 1959) wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 17, 21 of 24 items. Van deze items kunnen er 17 beantwoord worden op 3-punts- (0 - 2) of 5-puntsschalen (0 - 4). Op de (originele) 21-item lijst kan men 0 tot maximaal 52 punten scoren. Men hanteert de volgende afkapwaarden: score < 7 = geen depressie; score 7 - 17 = lichte depressie; score 18 - 24 = matige depressie; score ≥ 25 = ernstige depressie.

I² van Higgins

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

Kappa-waarde (Syn: Cohen's kappa)

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

Lequesne index

Deze algofunctionele vragenlijst die door de patiënt wordt ingevuld probeert aan de hand van vijf vragen over pijn, twee vragen over loopbeperking en vier vragen over activiteiten van het dagelijkse leven een globaal beeld te scheppen over de pijn en het functioneren van personen met knieartrose. Hoe hoger de score, hoe meer pijn en/of beperking door de patiënt ervaren wordt.

Medical Outcomes Study (MOS-10)

Dit is de subschaal "lichamelijk functioneren" van de Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36)

Number Needed to Harm (NNH)

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

Patient Health Questionnaire (PHQ-15)

Met deze schaal wordt de ernst (geen last, weinig last, veel last) gemeten van 15 lichamelijke klachten (zoals rugpijn en hoofdpijn) in de voorbije maand.

Recall bias

Wanneer de patiënt zich een belangrijk gegeven niet herinnert, kan dat aanleiding geven tot vertekening van de studie. Deze vorm van vertekening wordt 'recall bias' genoemd.

Therapietrouw (Eng: compliance)

Therapietrouw is de mate waarin een persoon de voorgeschreven stappen in een behandeling of interventie daadwerkelijk volgt. Bij een medicamenteuze behandeling wordt hiermee bedoeld in hoeverre de patiënt de voorgeschreven geneesmiddelen inneemt.

VAS-schaal (Visuele Analoge Schaal)

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.).
Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart.
Veel pijn _____ Geen pijn