



Inhoud mei 2016 volume 15 nummer 4

Editoriaal

Zijn de resultaten van de ROCKET-AF-studie nog betrouwbaar?

Marc Lemiengre

84

Minerva

- Nut van anamnese en eenvoudig neurologisch onderzoek bij de diagnose van dementie bij mannen
Rudi Bruyninckx 86
- Spironolacton toevoegen bij therapieresistente hypertensie?
Paul De Cort 90
- Meer gewichtsvermindering op lange termijn met een vetarm dieet?
Patrick Mullie, Paul De Cort 94
- Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?
Johan Wens 98
- Nicotinamide (vitamine B₃) als chemopreventie voor huidkanker?
Isabelle Hoorens, Lieve Brochez 102

EBM-begrippen

Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek

Barbara Michiels

105



Zijn de resultaten van de ROCKET-AF-studie nog betrouwbaar?

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

De ROCKET-AF-studie toonde bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) en verhoogd risico op CVA (CHADS₂ score ≥ 2) aan dat rivaroxaban niet inferieur was aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische trombo-embolie. Het risico op bloedingen was niet verschillend tussen beide behandelingen. Intracranieële en fatale bloedingen bleken minder frequent voor te komen in de rivaroxabangroep. Dit waren echter secundaire uitkomstmaten en de NNT bedroeg ongeveer 500 met een breed betrouwbaarheidsinterval. Ook methodologisch plaatsten we vraagtekens bij het feit dat men hemorragische CVA's zowel beschouwde als element van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid als uitkomstmaat voor veiligheid. Door deze keuze kunnen we geen onderscheid meer maken tussen voor- en nadelen. Bovendien is er momenteel nog altijd geen antidotum ter beschikking op de Belgische markt (1,2). Ondanks deze bedenkingen is rivaroxaban wereldwijd het meest verkochte nieuw oraal anticoagulans (NOAC). In de meeste RCT's onderzocht men de non-inferioriteit van NOAC's ten opzichte van warfarine. De meta-analyses die volgden op de originele studies, brachten niet meteen helderheid. Een recent observationeel onderzoek bracht een aantal belangrijke fouten aan het licht bij het voorschrijven en het gebruik van NOAC's buiten studieverband. Artsen kiezen soms voor het foute medicament of een foute dosering omdat ze te weinig rekening houden met belangrijke co-morbiditeit bij de patiënt. Daarnaast maken ook patiënten fouten bij de inname (3).

De BMJ (*British Medical Journal*) (4) ontdekte dat in december 2014 de FDA (*Food and Drug Administration*) het point-of-care-toestel van de markt had gehaald waarmee men in de ROCKET-AF-studie de INR bepaalde. Dit toestel kon INR-waarden afleveren die 'klinisch significant' lager waren dan de klassieke laboratoriumbepalingen. Daardoor waren er onterechte en eventueel gevaarlijke dosisaanpassingen van warfarine gebeurd. Alere, de producent van het toestel, ontving 18 924 rapporten over het slecht functioneren van het toestel en 14 ernstige schadegevallen. De producent bevestigde dat de moeilijkheden bekend waren sinds 2002, dus vóór de ROCKET-AF-studie startte.

Wanneer het toestel een INR mat die occasioneel of systematisch 'vals' te laag was, werd de dosis warfarine bij patiënten met hoog-normale INR-waarden niet tijdig verminderd, waardoor het risico op bloedingen groter werd. Deze fouten in meting en dosisaanpassing kan gezorgd hebben voor een onterecht lager bloedingsrisico in de rivaroxaban- versus de warfarine-groep van de studie die het gebruik van de wereldwijd best verkopende NOAC moest onderbouwen. We kunnen terecht vragen stellen bij de keuzes die de onderzoekers hier gemaakt hebben. Het toestel was blijkbaar niet gevalideerd of men heeft de validiteit van het toestel voor gebruik niet getest. De BMJ die als eerste deze anomalie op het spoor kwam, confronteerde het EMA (*European Medicines Agency*) en de FDA met deze wetenschap. De twee belangrijke farmacotherapeutische toezichthouders verklaarden beiden geen weet te hebben van het feit dat een onlangs afgekeurd toestel gebruikt was in de ROCKET-AF-studie (4). Sindsdien gaan steeds meer stemmen op die vragen naar een nieuw en onafhankelijk onderzoek van alle studiegegevens. Heeft men de metingen van dit point-of-care-toestel vergeleken met klassieke laboratoriumbepalingen? Zoals verwacht ligt de producent van rivaroxaban dwars en blijft een onafhankelijk onderzoek op basis van de oorspronkelijke studiegegevens onmogelijk. Het EMA heeft ondertussen bekend gemaakt dat de meetfout wellicht het uiteindelijke resultaat niet heeft beïnvloed. Ze baseren zich hiervoor op 11.000 INR-bepalingen (op een totaal van 160.000) die in week 12 en 24 van de studie zowel met het point-of-care-toestel als in het lab gebeurd waren (5). De resultaten van het point-of-care-toestel waren 13% lager in vergelijking met de laboratoriumwaarden. In de verschillende sensitiviteitsanalyses bleek deze aberratie het besluit van de studie weinig te beïnvloeden. De FDA houdt zijn antwoord nog in beraad. Eigenlijk zou men wegens het vermoeden van onbetrouwbare studieresultaten alle meta-analyses moeten herbecijferen zonder inclusie van de ROCKET-AF-studie.

Kritische en onafhankelijke medische tijdschriften en onderzoekers blijven noodzakelijke luizen in de pels van de Big Pharma. Andere producenten hebben nu immers ook meer uitleg gegeven over de point-of-care-toestellen die

ze voor hun studies gebruikten. Bij de studie met dabigatran waren er ook moeilijkheden met de oorspronkelijke gegevens (6). Deze werden achtereenvolgens bijgesteld na controle van de studie door de FDA en nadat ontdekt werd dat een aantal fatale bloedingen in de dabigatrangroep niet aan de behandeling was toegeschreven. Door deze controversie denkt men er nu zowel bij het EMA als de FDA aan om ook NOAC's te gaan doseren in het bloed van behandelde patiënten en op basis hiervan de dosis aan te passen om bij overbehandeling bloedingen en bij onderbehandeling CVA's te vermijden. Uit nieuwe analyses van de RELY-studie zou blijken dat het toch nuttig is om de dosis van dabigatran aan te passen aan de plasmaconcentratie. Hoge leeftijd, nierfunctie, gewicht en geslacht beïnvloeden immers de plasmaconcentraties en kunnen dus om een dosisaanpassing vragen (7-9). Dit roept toch enkele vragen op: Waarom wordt dit pas 5 jaar na de oorspronkelijke publicatie gepubliceerd? Stelt dit probleem zich ook voor de andere NOAC's? Indien dit zo zou zijn, wat is dan nog de meerwaarde van NOAC's ten opzichte van warfarine?

Besluit

De NOAC's zijn werkzame farmaca maar omdat ze ingrijpen in het stollingssysteem, blijven ze potentieel gevaarlijk. Het gebruik kan dus enkel gerechtvaardigd zijn wanneer verifieerbare wetenschappelijke studies het nut aantonen en de veiligheid voor de patiënt garanderen. Vragen bij de betrouwbaarheid van de bestaande klinische studies verdienen dan ook een antwoord.

Referenties

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
2. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
3. Simon J, Hawes E, Deyo Z, Bryant Shilliday B. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:525-30.
4. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016;352:i575
5. EMA. Assessment report 15/02/2016. URL: <http://www.ema.europa.eu>
6. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
7. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
9. McConeghy KW, Bress A, Qato DM, et al. Evaluation of dabigatran bleeding adverse reaction reports in the FDA Adverse Event Reporting System during the first year of approval. *Pharmacotherapy* 2014;34:561-9.

Nut van anamnese en eenvoudig neurologisch onderzoek bij de diagnose van dementie bij mannen

Referentie

Creavin S, Fish M, Gallacher J, et al. Clinical history for diagnosis of dementia in men: Caerphilly Prospective Study. *Br J Gen Pract* 2015;65:e489-99.

Duiding

Rudi Bruyninckx, Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, KULeuven

Klinische vraag

Welke anamnestiche en klinische gegevens zijn bruikbaar om de diagnose van dementie bij mannen in de eerstelijnspraktijk te stellen?

Achtergrond

In het Verenigd Koninkrijk ziet men het meer en meer als de taak van de huisarts om de diagnose van dementie te stellen (1). Ook de WHO beveelt aan om de diagnose van dementie zoveel mogelijk buiten de specialistische zorg te houden (2). Slechts weinig studies onderzochten de diagnostische aanpak van dementie door de huisarts. De diagnostische accuraatheid van verschillende instrumenten werd reeds besproken in *Minerva* (3-5). De MMSE (*Mini-Mental State Examination*) wordt door huisartsen echter vaak als te tijdrovend (7-18 minuten) ervaren (6). Daarom is het nuttig te zoeken naar meer eenvoudige middelen om de diagnose van dementie te stellen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 225 mannen met een mediane leeftijd van 73 jaar (IQR 65 tot 84) (7); in 1979 gerekruteerd via de kieslijsten en patiëntenbestanden bij huisartsen in Caerphilly en omgeving (Zuid-Wales) voor deelname aan een cohortstudie in verband met cardiovasculaire ziekte; die tussen 2002 en 2004 positief (n=300) of negatief (n=925) screenden op de **CAMCOG-schaal** voor dementie; men beschouwde CAMCOG als positief bij een score <83 of een daling van minstens 10 punten tussen twee metingen (uitgevoerd tussen 1989 en 2002).

Onderzoeksopzet

Cross-sectionele diagnostische studie

- referentietest: diagnose van dementie volgens de DSM IV-criteria, in consensus gesteld door twee artsen met specifieke opleiding in geheugenstoornissen, zich baserend op de medische dossiergegevens en een klinische beoordeling van de patiënt
- indextesten: afzonderlijke gegevens van de klinische beoordeling bekomen via een gestructureerde (hetero-)anamnese en een neurologisch onderzoek; men maakte gebruik van de CAMDEX-, de Frontal Assesment Battery- en de Informant Questionnaire for Cognitive Disorders in the Elderly (IQCODE)-vragenlijst.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit en specificiteit, positieve en negatieve likelihoodratio (LR+, LR-) van elke indextest
- via logistische regressieanalyse zocht men naar modellen die op basis van statistisch significante indextesten bij minstens 20 deelnemers het best dementie voorspelden.

Resultaten

- van de 300 personen met een positieve CAMCOG-score konden er 205, of 68%, verder onderzocht worden (16 mannen overleden en 79 namen niet deel); van de 925 personen die negatief screenden, werden er 45 uitgenodigd voor verder onderzoek (2 geselecteerden namen niet deel)
- van de 250 personen die men verder onderzocht, hadden er 59 (24% met 95% BI van 19% tot 29%) dementie en 191 (76% met 95% BI van 71% tot 81%) geen dementie; de mediane leeftijd bedroeg respectievelijk 77,8 (IQR 74,9 tot 80,0) en 75,7 (IQR 71,8 tot 79,3) jaar; de mediane MMSE-score bedroeg respectievelijk 20 (95% BI van 16 tot 23) en 25 (95% BI van 22 tot 29)
- ‘door de patiënt gerapporteerde moeilijkheden met het geheugen’ had een sensitiviteit van 91,1% (95% BI van 80,4 tot 97,0) maar een specificiteit van slechts 19,8% (95% BI van 14,3 tot 26,2)
- ‘door de omgeving gerapporteerde problemen om te redeneren’, ‘met hygiëne’ en ‘met ontremd gedrag’ hadden een specificiteit van respectievelijk 95,1% (95% BI van 90,6 tot 97,9), 95,3% (95% BI van 90,9 tot 98,0) en 94,7% (95% BI van 89,9 tot 97,7)
- ‘problemen om een nieuw gebruiksvoorwerp te gebruiken’ had een LR- van 0,22 (95% BI van 0,11 tot 0,43), ‘problemen om te redeneren’ had een LR+ van 10,4 (95% BI van 5,06 tot 21,5) en ‘moeilijkheden om de eigen financiën te beheren’ had een LR+ van 10,0 (95% BI van 5,14 tot 19,5)
- het model dat ‘moeilijkheden met het beheer van de eigen financiën’ combineerde met ‘problemen om te plannen en te rekenen’ had een LR+ van 38,3 (95% BI van 5,34 tot 274) en een LR- van 0,44 (95% BI van 0,30 tot 0,66).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een combinatie van drie eenvoudige vragen nuttig is om de diagnose van dementie te stellen bij mannen die vooraf cognitief gescreend waren. Als deze resultaten bevestigd worden, zou men deze vragen kunnen gebruiken als eenvoudig middel om de diagnose te stellen wanneer een klinische beoordeling dementie suggereert.

Financiering van de studie

Medical Research Council Epidemiology Unit (Cardiff) en de Alzheimer Society.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze diagnostische studie beschrijven op een correcte manier hoe de deelnemers geselecteerd werden. Uit een bestaande cohortstudie van oorspronkelijk 2 512 mannen selecteerde men 347 mannen met een hoge voorkans op cognitieve achteruitgang. Het ging om 300 mannen die positief scoorden op een gevalideerde screeningstest voor dementie, aangevuld met 47 deelnemers uit de groep van 925 mannen die negatief screenden maar door hun leeftijd meer kans hadden om dement te worden. De resultaten mogen dus niet veralgemeend worden naar de algemene populatie. Als referentietest gebruikte men de diagnostische DSM IV-criteria voor dementie. De twee artsen die in consensus de diagnose van dementie stelden, hadden geen enkele band met de patiënt. De indextesten waren afgeleid van gevalideerde instrumenten. De vragenlijst van de familieleden werd ingevuld ná de klinische evaluatie. De QUADAS-aanbevelingen voor diagnostisch onderzoek (8) zijn dus volledig nageleefd. Gegevens van de klinische beoordeling gebruikte men echter zowel voor de referentie- als voor de indextest. Daardoor is **incorporation bias** mogelijk wat de resultaten beïnvloed kan hebben.

Ook de 33% studie-uitval (van de 300 positief geselecteerden werden er slechts 205 verder onderzocht) kan de resultaten beïnvloed hebben. Er werd geen sensitiviteitsanalyse uitgevoerd.

Resultaten in perspectief

In tegenstelling tot andere wou deze studie de diagnostische waarde van een uitgebreid aantal klinische gegevens onderzoeken. Zoals hoger vermeld moeten we de resultaten voorzichtig interpreteren. De prevalentie van dementie in deze geselecteerde populatie bedroeg namelijk 24%, terwijl de prevalentie van dementie in België globaal genomen 1,97 % bedraagt (9). Bovendien ging het alleen om mannen.

De klinische gegevens variëren sterk in sensitiviteit en specificiteit. De twee items met de hoogste sensitiviteit (>90%), 'geheugenproblemen' of 'vergeten waar men iets achterliet', hadden een lage specificiteit (<30%). Voor de diagnose van dementie is specificiteit echter belangrijker dan sensitiviteit omdat er geen klinisch relevante medicamenteuze behandeling bestaat voor deze aandoening (10). Vaststellingen bij klinisch onderzoek zoals gangstoornissen en pruijen hadden een hoge specificiteit (>90%). Ook sommige items uit de vragenlijst voor familieleden, zoals 'zich zijn eigen adres herinneren', 'omgaan met geld' hadden een hoge specificiteit, alsook dagelijkse activiteiten, zoals zichzelf kunnen aankleden, toilet en hygiëne. Geen enkel individueel item en geen enkel diagnostisch model was echter voldoende sterk om de diagnose van dementie uit te sluiten (LR- <0,1). Evenmin kunnen we individuele items gebruiken om de diagnose van dementie aan te tonen. 'Redeneren' en 'persoonlijke financiën' hadden een aantonende kracht van ongeveer 10. Het model dat 'moeilijkheden met eigen financiën' combineerde met 'planning' en 'dagelijks rekenen' was de beste aantoner (LR+ 38,3). Dit resultaat komt overeen met een andere case-control-studie in de tweede lijn (11). De definitie van 'financiën beheren' is duidelijk, namelijk 'zelf bankzaken kunnen doen en pensioen beheren'. Items zoals 'planning' en 'redeneren' zijn dan weer moeilijker te definiëren en afhankelijk van persoonlijke interpretatie. De veel gebruikte MMSE met afkappunt ≥ 24 had in deze populatie een LR+ van 2,14, een LR- van 0,28 en een AUC van 0,72. De aantonende kracht is dus lager dan in andere studies (4,5,6). Dat heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat het hier om een sterk geselecteerde populatie ging (12).

Besluit van Minerva

Deze diagnostische studie met gegevens uit een bestaande cohortstudie toont aan dat de combinatie van drie anamnestiche gegevens (problemen met het beheer van financiën, plannen en rekenen) kan helpen om de diagnose van dementie te stellen bij mannen die op basis van een gevalideerde screeningstest een hoge kans op dementie hebben. De resultaten kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar de algemene bevolking. Ook een duidelijke definitie van 'redeneren' en 'planning' ontbreekt.

Voor de praktijk

De NHG-standaard dementie (13) adviseert verdere diagnostiek te doen bij signalen van dementie (geheugenstoornis én één of meer andere cognitieve stoornissen (afasie, apraxie, agnosie, stoornis in de uitvoerende functies) én een duidelijk negatieve invloed op het dagelijks functioneren) ondanks normale MMSE. De EBMPN-richtlijn dementie (14) vermeldt enkele items die een geheugenstoornis doen vermoeden, zoals bezorgdheid geuit door een familielid i.v.m. de geheugenfunctie of mentale alertheid van de patiënt, moeilijkheden met het vinden van woorden of problemen met oriëntatie (tijdsbesef, gemakkelijk verloren lopen), vermindering van het redenerend vermogen en het oplossen van problemen, verminderd conceptueel denken, bv. moeilijkheden om financiële zaken te behartigen, verandering in persoonlijkheid, achterdocht of angst, minder initiatief, zich terugtrekken uit sociale contacten. De huidige studie toont aan dat de combinatie van drie anamnestiche vragen, 'plannen', 'redeneren' en 'financiën beheren', het best de diagnose van dementie aantoot.

Referenties

1. National Institute for Health and Care Excellence. Support for commissioning dementia care. NICE commissioning guides [CMG48]. 5.1 Improving early identification, assessment and diagnosis. London: NICE, 2013. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cmg48/chapter/51-improving-early-identification-assessment-and-diagnosis>.
2. Dua T, Barbui C, Clark N, et al. Evidence-based guidelines for mental, neurological, and substance use disorders in low- and middle-income countries: summary of WHO recommendations. *PLoS Med* 2011;8:e1001122.
3. Michiels B. Een nieuwe korte cognitieve test (Sweet 16). *Minerva bondig* 28/03/2012.
4. Chevalier P. MMSE: voldoende accuraat om de evolutie naar dementie te voorspellen. *Minerva* 2015;14(9):109-10.
5. Chevalier P. Dementie opsporen: de MMSE vergeleken met andere cognitieve testen. *Minerva bondig* 18/11/2015.
6. McDowell I, Kristjansson B, Hill GB, et al. Community screening for dementia: the Mini Mental State Exam (MMSE) and modified Mini-Mental State Exam (3MS) compared. *J Clin Epidemiol* 1997;50: 377-83.
7. Fish M, Bayer AJ, Gallacher JE, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in a community cohort of men in South Wales: methodology and findings from the Caerphilly prospective study. *Neuroepidemiology* 2008;30:25-33.
8. QUADAS-2. Cochrane Bias Methods Group 2011. URL: <http://www.bristol.ac.uk/social-community-medicine/projects/quadas/quadas-2/>
9. Qualidem report I (1999-2002). Hoofdstuk 3. Epidemiologie van dementie. URL: <http://gbiomed.kuleuven.be/english/research/50000687/50000695/qualidem/doc/qi-03-nl-epidemiologie.pdf>
10. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
11. Perroco TR, Bustamante SE, Moreno Mdel P, et al. Performance of Brazilian long and short IQCODE on the screening of dementia in elderly people with low education. *Int Psychogeriatr* 2009;21:531-8.
12. Chevalier P. Is de precisie van een diagnostische test afhankelijk van de prevalentie? *Minerva* 2011;10(4):51.
13. NHG-standaard dementia. M21. Actueel - 2012.
14. Geheugenklachten, milde cognitieve stoornissen en dementie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 29/11/2010.

Spironolacton toevoegen bij therapieresistente hypertensie?

Referentie

Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect van het toevoegen van spironolacton versus andere antihypertensiva aan de standaardbehandeling bij patiënten met therapieresistente hypertensie?

Achtergrond

Aldosteron wordt door de bijnierschors afgescheiden als eindproduct van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). Zoals angiotensine II doet het de bloeddruk stijgen door een actieve tubulaire zout- en waterresorptie in de nier. Logischerwijs biedt een inhibitie van dit systeem op niveau van de productie van renine, angiotensine of aldosteron therapeutische mogelijkheden voor patiënten met hypertensie, tenminste als we ervan uitgaan dat natriumretentie hiervan een belangrijke oorzaak is. Aldosteronantagonisten worden niet beschouwd als een eerste keuze behandeling voor ongecompliceerde hypertensie (1). Kleinere RCT's konden wel een meerwaarde van spironolacton aantonen in geval van therapieresistente hypertensie (2). Minstens 10% van de patiënten met essentiële hypertensie kan immers met een maximale triple therapie (ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica (A+C+D)) de streefwaarde niet bereiken (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 335 patiënten tussen 18 en 79 jaar (gemiddeld 61,4 (SD 9,6) jaar) oud, van wie 69% mannen, gerekruteerd in 2 eerstelijnscentra en 12 tweedelijnscentra in het VK, met een conventionele systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg (≥ 135 mmHg voor diabetici) én een thuisbloeddruk ≥ 130 mmHg ondanks maximale behandeling gedurende minstens drie maanden met ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica
- exclusiecriteria: o.a. secundaire hypertensie, type 1-diabetes mellitus, eGFR < 45 ml/min, hypo- of hyperkaliëmie, zwangerschap, persisterende VKF, recente cardiovasculaire gebeurtenis, onvoldoende therapietrouw ($< 70\%$ therapietrouw tijdens de run-in-fase van 4 weken met placebo).

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, placebogecontroleerde crossover RCT

- patiënten kregen afwisselend gedurende 12 weken een behandeling met spironolacton 25-50 mg/dag (n=285), doxazosine 4-8 mg/dag (n=282), bisoprolol 5-10 mg/dag (n=285) of placebo (n=274)

- verdubbeling van de initiële dosis van elk medicament na 6 weken; overschakeling naar het volgende geneesmiddel wanneer een bepaald medicament niet verdragen werd
- placebo-inlooffase van 4 weken; geen **washout-periode** tussen de behandelingen
- totale studieduur bedroeg 1 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde systolische thuisbloeddruk (gemiddelde van 6-18 metingen, verricht gedurende 4 dagen, 3 maal 's morgens en 3 maal 's avonds) in week 6 en 12 van iedere behandelperiode
- secundaire uitkomstmaten: conventionele bloeddruk (gemiddelde van minstens 2 zittende metingen), aantal patiënten met een thuisbloeddruk <135 mmHg, correlatie van bloeddrukverlagend effect met plasma-renineconcentratie bij start van de studie, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- met spironolacton was de gemiddelde thuisbloeddruk 8,7 mmHg (95% BI van -9,72 tot -7,69; $p < 0,0001$) lager versus placebo, 4,03 mmHg (95% BI van -5,04 tot -3,02; $p < 0,0001$) lager versus doxazosine en -4,48 mmHg (95% BI van -5,50 tot -3,46; $p < 0,0001$) lager versus bisoprolol; dezelfde resultaten voor conventionele bloeddrukmetingen
- de streefbloeddruk werd bereikt voor 58% van de patiënten in de spironolactongroep, voor 24% in de placebogroep, voor 42% in de doxazosinegroep en voor 44% in de bisoprololgroep; dit kwam neer op een **relatieve toename** met spironolacton van 136% (95% BI van 88 tot 199) versus placebo, van 39% (95% BI van 17 tot 65) versus doxazosine en van 33% (95% BI van 12 tot 57) versus bisoprolol
- alleen met spironolacton was er een omgekeerde **correlatie** tussen het bloeddrukverlagende effect en de reninespiegel bij de start van de studie
- geen verschil in ernstige ongewenste effecten en studie-uitval door ongewenste effecten tussen de actieve behandelgroepen; met spironolacton zag men slechts 6 van de 285 patiënten met een éénmalige hyperkaliëmie van >6,0 mmol/L, maar <6,5 mmol/L.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat spironolacton de meest effectieve medicatie is om toe te voegen aan de behandeling bij therapieresistente hypertensie. De superioriteit van spironolacton ondersteunt het feit dat natriumretentie de belangrijkste oorzaak van deze aandoening is.

Financiering van de studie

British Heart Foundation en National Institute for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

De meeste auteurs ontvingen honoraria voor lezingen en studies van meerdere farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het betreft een methodologisch goed opgezette dubbelblinde crossover RCT met vier behandelingsfasen, voornamelijk uitgevoerd in de 2^e lijn (hypertensiekliniek) in het VK. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven maar blijven vaag over de co-morbiditeit. Ook de tabel met basiskarakteristieken van de deelnemers is te beperkt. We weten dat er 14% van de deelnemers diabetes had maar niet hoeveel deelnemers hartfalen, nierinsufficiëntie... hadden. Evenmin is geweten in hoeverre de basisbehandeling van A+C+D maximaal getitreerd was. Voor de randomisatie is een extern computergestuurd systeem gebruikt en de medicatie is perfect geblindeerd.

In hun bespreking geven de auteurs toe dat een washout-periode tussen de verschillende studiefasen ontbreekt. Het is daardoor dus niet zeker of het therapeutische effect van spironolacton niet verdund is en in realiteit nog sterker is. Om dit argument te weerleggen verwijzen de auteurs naar een uitgevoerde sensitiviteitsanalyse die zou aantonen dat het ontbreken van een washout-fase de resultaten niet beïnvloed heeft. De details van deze berekeningen vinden we echter niet terug in de publicatie. De auteurs geven alleen aan dat er geen bloeddrukschommelingen waren in de placebogroep en dat het verschil in de primaire uitkomstmaat tussen de groepen gelijk bleef tijdens de volledige studieduur. Het gebruik van de thuisbloeddruk als uitkomstmaat is een niet te onderschatten winstpunt in deze studie. Hoewel de bloeddrukreductie met de conventionele metingen in dezelfde lijn lag als met de thuisbloeddrukmetingen, was er een aanzienlijk groter (meer dan 10 mmHg) placebo-effect aantoonbaar. Minerva benadrukte meermaals het belang van de thuisbloeddrukmeting (4). In de intention-to-treat-analyse worden alleen de 21 patiënten met volledig ontbrekende thuisbloeddrukgegevens geweerd. Voor harde eindpunten en voor de evaluatie van ongewenste effecten is deze studie van te korte duur.

Resultaten in perspectief

Een recente systematische review en meta-analyse (2) selecteerde RCT's en observationele studies tot juli 2015 die een medicamenteuze behandeling bij therapieresistente hypertensie onderzochten. De auteurs besluiten dat spironolacton in deze indicatie nuttig kan zijn, maar dat de graad van evidentie laag is door de ondermaatse methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Twee kleinere RCT's (5,6) konden inderdaad aantonen dat spironolacton als toegevoegde medicatie bij therapieresistente hypertensie beter was dan placebo, maar het ontbrak aan studies die spironolacton vergeleken met een alternatieve 'vierde behandeling'.

Met een eerder lage therapeutische dosis (25 mg-50 mg) van spironolacton kon men meer bloeddrukdaling bereiken dan met doxazosine of met bisoprolol en kon men na 3 maanden behandeling bij 60% van de therapieresistente patiënten de bloeddruk normaliseren. De kans op hyponatriëmie of hyperkaliëmie bleek met deze dosis ook eerder beperkt te zijn en de daling van eGFR was van dezelfde grootteorde als deze van de alternatieve behandelingen. Anderzijds was de behandelperiode te kort om de incidentie van gynaecomastie te beoordelen. Een recente prospectieve cohortstudie in het VK beschrijft de enorme toename van het gebruik van spironolacton sedert de RALES-studie (7) bij patiënten met of zonder hartfalen en vond geen toename van het risico op de ontwikkeling van hyperkaliëmie en de frequentie van hospitalisatie wegens hyperkaliëmie (8). Interessant is dat men in de huidige studie ook de plasma-renineconcentratie bij aanvang van de studie registreerde. De auteurs konden zo aantonen dat het bloeddrukverlagende effect van spironolacton het grootst was bij een lage reninespiegel. Deze lage reninespiegel weerspiegelt een inhibitie van de reninesecretie als gevolg van natriumretentie en dit ondanks het feit dat alle patiënten een diureticum kregen. In deze context blijft het bij patiënten met therapieresistente hypertensie ook belangrijk om zoutrestrictie in de voeding te beklemtonen (9).

Besluit van Minerva

Deze placebogecontroleerde crossover RCT van goede methodologische kwaliteit maar zonder harde eindpunten toont de voordelen aan op korte termijn (3 maanden) van spironolacton in geval van therapieresistente hypertensie. Er is dringend nood aan langetermijnstudies om de reductie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met spironolacton voor deze indicatie te onderzoeken.

Voor de praktijk

Het gebruik van spironolacton heeft geen plaats in de behandeling van ongecompliceerde hypertensie (1). Deze studie toont aan dat bij patiënten jonger dan 80 jaar met therapieresistente hypertensie (thuisbloeddruk ≥ 135 mmHg ondanks maximaal getolereerde behandeling met ACE-inhibitoren of angiotensine II-antagonisten plus calciumantagonisten plus thiazide-diuretica (A+C+D)) en een eGFR

>45 ml/min zowel bisoprolol, doxazosine als spironolacton effectief zijn als toegevoegde behandeling. Gezien een duidelijke meerwaarde op gebied van bloeddrukreductie en gezien een goede tolerantie op korte termijn geniet spironolacton (dosis 25 mg tot 50 mg/d) echter de voorkeur. Een regelmatige monitoring van de nierfunctie en het ionogram (Na-K) blijven nodig. De minder effectieve alternatieven (bisoprolol of doxazosine) zouden in geval van spironolactonintolerantie overwogen kunnen worden.

Referenties

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Hypertensie. Herziane aanbeveling gevalideerd door CEBAM in 2009 + opvolgrapport 2013. URL: <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/hypertensie-horizontaalmenu-384.html>
2. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens* 2015;28:1376-85.
3. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2015;28:355-61.
4. De Cort P. Effect van thuisbloeddrukmeting op de bloeddruk. *Minerva* 2006;5(3):48-50.
5. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069-75.
6. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized trial. *J Hypertens* 2013;31:2094-102.
7. Lemiengre M. Spironolacton bij hartfalen. *Minerva* 2000;29(7):322-6.
8. Wei L, Struthers AD, Fajey T, et al. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ* 2010;340:c1768.
9. De Cort P. Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Minerva* 1998;27(3):329-31.

Meer gewichtsvermindering op lange termijn met een vetarm dieet?

Referentie

Tobias DK, Chen M, Manson JE, et al. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:968-79.

Duiding

Patrick Mullie, VUB, Erasmushogeschool en Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven, Eetexpert.be

Klinische vraag

Vermindert na één jaar het lichaamsgewicht meer met een vetarm dieet dan met een andere voedingsinterventie?

Achtergrond

Vanuit theoretische overwegingen lijkt het logisch dat de reductie van vetinname gepaard gaat met een snellere afname van het lichaamsgewicht in vergelijking met een verminderde inname van koolhydraten of eiwitten. Thermodynamisch bevat vet immers tweemaal meer kilocalorieën dan koolhydraten en eiwitten (9 kcal/g versus 4 kcal/g). Klinisch is het echter nog niet consistent aangetoond dat een vetarm dieet op lange termijn leidt tot meer gewichtsvermindering dan andere voedingsinterventies (1,2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews; tot 31/7/2014
- referentielijsten van gevonden studies en reviews
- alleen Engelstalige publicaties

Geselecteerde studies

- 53 gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect op gewichtsverandering onderzochten van een vetarm dieet versus een voedingsinterventie met meer vetinname (inclusief het verderzetten van een bestaand voedingspatroon) na minstens 1 jaar follow-up
- in 35 studies lag de focus op vermagering, in 5 studies wou men gewichtsbehoud bereiken en in 13 studies was men geïnteresseerd in een andere doelstelling dan gewichtsverandering
- exclusie van niet-gerandomiseerde studies en van studies waarbij slechts één van de studie-armen oefentherapie, medicatie, voedingssupplementen of maaltijdvervangingen kreeg om gewichtsvermindering te bekomen

Bestudeerde populatie

- 68 128 niet-zwangere personen, vooral uit Noord-Amerika (N=37 studies) en Europa (N=7); 20 studies includeerden patiënten met een specifieke aandoening: borstkanker (N=4), hypercholesterolemie (N=3), type 2-diabetes mellitus (N=9), metabool syndroom (N=1), slokdarmcarcinoom (N=1), ischemische hartziekte (N=1), colonkanker (N=1).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: gewogen gemiddeld verschil (WMD) in gewichtsverlies na één jaar tussen een interventiegroep met vetarm dieet en een controlegroep
- gebruik van **intention-to-treat (ITT)**-gegevens indien gerapporteerd in de oorspronkelijke studies
- subgroepanalyses volgens het doel van de interventie (wel of geen gewichtsverlies), de aard van de controlegroep (koolhydraatarm dieet, ander vetarm dieet, 'gezond' dieet, verderzetting van gewone voeding), de intensiteit van het dieet (doelstelling $\leq 10\%$ of $\leq 30\%$ calorie-inname uit vet; eenmalige instructie versus multicomponente interventie), mate van caloriebeperking, gezondheidsstatus van de deelnemers
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van de grootste studie(s) en beperkt tot studies met ITT-gegevens.

Resultaten

Voor studies met gewichtsverlies als doelstelling:

- geen verschil in gewichtsverlies na 1 jaar tussen vetarme diëten en andere voedingsinterventies (N=35; $I^2=84,3\%$); voor studies zonder verschil in intensiteit tussen de interventie- en de controlegroep zag men een statistisch significante toename van gewicht in de groep met vetarm dieet én caloriebeperking (WMD 1,49 kg (95% BI van 0,53 tot 2,45; N=6; $I^2=7,7\%$)
- meer gewichtsverlies met koolhydraatarme dan met vetarme diëten (WMD -1,15 kg (95% BI van -0,52 tot -1,79; N=18; $I^2=10,4\%$)
- geen verschil in gewichtsverlies tussen vetarme diëten en voedingsinterventies met meer vetinname (N=19; $I^2=82\%$); voor studies zonder verschil in intensiteit tussen de interventie- en de controlegroep zag men statistisch significant meer gewichtsverlies voor voedingsinterventies met meer vetinname dan met vetarme diëten wanneer tijdens follow-up de calorie-inname uit vet met $\geq 5\%$ daalde en de triglyceridenconcentratie met $\geq 0,06$ mmol/l toenam
- meer gewichtsverlies met vetarme diëten dan met gewone voeding (WMD -5,41 kg (95% BI van -7,29 tot -3,54; N=8; $I^2=67,5\%$)

Voor studies met gewichtsbehoud als doelstelling of met een andere doelstelling dan gewichtsverandering:

- meer gewichtsverlies na 1 jaar met vetarme diëten dan met andere voedingsinterventies (resp. WMD -0,70 kg (95% BI van -0,88 tot -0,53; N=3; $I^2=0\%$ en WMD -1,54 kg (95% BI van -2,32 tot -0,76; N=11; $I^2=85,1\%$)
- geen verschil in gewichtsverlies tussen vetarme diëten en voedingsinterventies met meer vetinname (resp. N=3; $I^2=0\%$ en N=7; $I^2=38,5\%$)
- meer gewichtsverlies met vetarme diëten dan met gewone voeding (resp. WMD -0,70 kg (95% BI van -0,88 tot -0,52; N=3; $I^2=0\%$ en WMD -2,22 kg (95% BI van -3,00 tot -1,45; N=11; $I^2=70\%$)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van deze studie suggereren dat het langetermijneffect van een vetarm dieet op gewichtsverlies afhangt van de intensiteit van de voedingsinterventies in de controlegroep. Wanneer we voedingsinterventies van dezelfde intensiteit met elkaar vergelijken, tonen RCT's aan dat vetarme diëten niet beter zijn dan andere voedingsinterventies om gewichtsverlies op lange termijn te bekomen.

Financiering van de studie

National Institutes of Health en American Diabetes Association.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors speelden geen rol in de studieopzet, de verzameling, de analyse en de interpretatie van de gegevens en het schrijven van de publicatie; één auteur ontving royalty's voor boeken over voeding en obesitas, een andere auteur kreeg onderzoeksondersteuning van de 'Californisch Walnut Commission and Mitagenics', alle andere auteurs vermelden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie en de selectie van artikels in deze systematische review is correct beschreven en uitgevoerd door drie onafhankelijke onderzoekers. Ondanks het feit dat men zich beperkte tot Engelstalige publicaties en dat men het naliet om te zoeken in grijze literatuur, kon de **funnel plot** geen publicatiebias aantonen. Door de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies is het moeilijk om een globaal beeld te krijgen van de onderzoekspopulatie. Zo weten we bijvoorbeeld niets over de gemiddelde leeftijd, de geslachtsverdeling en de co-morbiditeit van de deelnemers. De onderzoekers doen wel een poging om deze klinische heterogeniteit te omzeilen door zoveel mogelijk gegevens te stratificeren. Toch bekomen ze daardoor nog geen homogene groepen. In de interventiegroep met vetarm dieet zitten bijvoorbeeld zowel personen met een 'zeer lage' vetconsumptie ($\leq 10\%$ van de totale calorie-inname) als personen met 'matige' vetreductie ($\leq 30\%$ van de totale calorie-inname). Er blijkt ook een belangrijke statistische heterogeniteit te bestaan. Daarnaast is het aantal deelnemers per subgroepanalyse onbekend. Om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te beoordelen maakten de auteurs gebruik van het 'Cochrane risk of bias'-instrument (3). Men constateerde een belangrijke onderrapportage van het proces van randomisatie en blinding. Voor 39 geïncludeerde studies (73%) was er meer dan 5% studie-uitval. Voor 20 studies (38%) bleek een verschil in intensiteit tussen interventie- en controlegroep een belangrijke bron van bias te zijn. Sensitiviteitsanalyses met exclusie van de grootste studie en met beperking tot studies met intention-to-treat-analyse veranderden de resultaten niet.

Interpretatie van de resultaten

Globaal genomen zag men bij de 68 128 geïncludeerde deelnemers een gemiddelde gewichtsvermindering van slechts 2,71 kg (SD 2,8) na mediaan 1 jaar (IQR 1 tot 2) follow-up. In de studies met focus op vermagering (N=35) was er gemiddeld 3,75 kg (SD 2,7) gewichtsvermindering. Ook belangrijk voor de interpretatie van de resultaten is dat gegevens over het uiteindelijke voedingschema van de deelnemers ontbreken. Deelnemers werden aangespoord om een bepaald voedingsadvies te volgen (met grote verscheidenheid in initiatie, begeleiding, ondersteuning, intensiteit en duur), maar noch de therapietrouw, noch de effectieve energie-inname en samenstelling van de voeding werd opgevolgd.

Het belangrijkste wat we uit deze systematische review en meta-analyse van 53 RCT's kunnen besluiten, is dat een vetarm dieet na één jaar niet leidt tot meer gewichtsverlies dan een koolhydraatarm dieet of een andere voedingsinterventie met meer vetinname. In tegenstelling tot een vorige meta-analyse (4) includeerde men ook studies die niet waren opgezet voor gewichtsreductie, beperkte men zich tot studies met minstens 1 jaar follow-up en hield men ook rekening met het verschil in intensiteit tussen de interventie- en de controlegroepen. Dat laatste is belangrijk want 19 van de 53 studies vergeleken verderzetting van gewoon dieet (controlegroep) met een vetarm dieet + frequentere en intensievere interactie tussen patiënten en onderzoekers. We zien dat subgroepanalyses van studies met dezelfde intensiteit voor interventie- en controlegroep het nut van een vetarm dieet nog meer in vraag stellen. Hetzelfde stelde men vast in een andere meta-analyse: het statistisch significant gewichtsverlies met vetarm dieet versus verderzetting van gebruikelijke voeding verdween wanneer men voedingsinterventies van dezelfde intensiteit vergeleek (5).

In een subgroepanalyse zag men gemiddeld 1,15 kg (95% BI van -0,52 tot -1,79) meer gewichtsverlies met koolhydraatarme diëten dan met vetarme diëten. Dit resultaat komt overeen met een andere meta-analyse waar er gemiddeld 0,91 kg (95% BI van 0,17 tot 1,65) meer gewichtsverlies was met een

koolhydraatarm versus een vetarm dieet (6). De consistentie en de klinische relevantie van dit (eerder bescheiden) gewichtsverlies is twijfelachtig. Uit de bespreking van een eerdere meta-analyse in Minerva bleek dat koolhydraatarmede diëten na één jaar evenveel gewichtsverlies geven als vetarme caloriearme diëten (1). We merkten ook op dat er niet vergeleken werd met de combinatie van een caloriearm dieet én lichaamsbeweging, waarvan het nut in de preventie van diabetes en hypertensie is aangetoond. Bovendien zijn er over de invloed van koolhydraatarmede diëten op cardiovasculair risico geen gegevens beschikbaar. Een recente systematische review met meta-analyse van observationele studies kon bovendien aantonen dat koolhydraatarmede voedingsinterventies geassocieerd zijn met een hogere mortaliteit (RR=1,31; 95% BI van 1,07 tot 1,59; I²=53%; N=4) (7).

Besluit van Minerva

Deze goed opgezette systematische review en meta-analyse van een groot aantal heterogene studies van meestal matige methodologische kwaliteit met onvolledige studieresultaten kan geen gewichtsvermindering na 1 jaar met vetarme diëten in vergelijking met andere voedingsinterventies aantonen. In vergelijking met vetarme diëten bleken koolhydraatarmede diëten een klinisch weinig relevant gewichtsverlies op te leveren.

Voor de praktijk

De basis voor de behandeling van overgewicht en obesitas zijn gedrags- en bewegingsadvies en een hypocalorisch gevarieerd dieet (8,9). Op basis van deze studie en andere studies zijn noch vetarme, noch koolhydraatarmede diëten aanbevolen. Over de ideale macronutriële verhoudingen in het kader van een vermageringsdieet kan deze studie geen uitspraak doen. De Hoge Gezondheidsraad beveelt op basis van consensus aan om 55 energie-percent uit koolhydraten, 30 tot 35 energie-percent uit vetten en 9 tot 11 energie-percent uit eiwitten te halen (10).

Referenties

1. Muls E, Poelman T, Vandenbroucke M. Koolhydraatarmede diëten versus vetarme diëten. *Minerva* 2007;6(6):95-6.
2. Sack FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
3. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA, (editors). Part 2: chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.
4. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, et al. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012;345:e7666.
5. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923-33.
6. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2013;110:1178-87.
7. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One* 2013;8:e55030.
8. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35:118-40. URL: <http://www.domusmedica.be/documentatie/huisartsnu/archief/2006-35e-jaargang/1914-overgewicht-en-obesitas-bij-volwassenen-in-de-huisartsenpraktijk.html>
9. Debray L, Colliers A, De Cort P, et al (Eetexpert). Herkenning en aanpak van overgewicht en obesitas. *Draaiboek voor huisartsen*. Vlaamse Gemeenschap, Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin, 2013 (verkrijgbaar via vzw.eetexpert.be).
10. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2009. HGR nr. 8309. URL: <http://health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/18014679.pdf>

Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2.

Duiding

Johan Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico het effect van empagliflozine toegevoegd aan de gewone zorg op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit?

Achtergrond

De gliflozinen (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers of SGLT2-remmers) zijn een nieuwe klasse van hypoglykemiërende middelen die door een daling van de renale reabsorptie van glucose de HbA1c doen dalen. Daarnaast zouden deze middelen een gunstig effect hebben op gewicht en bloeddruk (1,2). Ook voor empagliflozine is een gunstig effect op deze intermediaire uitkomstmaten aangetoond (3-5). Of hierdoor tegelijk de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zal dalen, is nog niet onderzocht.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 7 028 patiënten, gerekruteerd uit 590 sites in 42 landen, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar), 71% mannen, met type 2-diabetes en bevestigde cardiovasculaire ziekte, BMI ≤ 45 kg/m², eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² en HbA1c tussen 7,0% en 10,0% onder stabiele hypoglykemiërende behandeling of tussen 7,0% en 9,0% zonder hypoglykemiërende behandeling sinds minstens 12 weken vóór randomisatie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter non-inferioriteitsstudie

- na een twee weken durende open-label placebo-inlooperperiode zonder wijziging van de bestaande diabetesbehandeling randomiseerde men de onderzoekspopulatie in drie groepen: dagelijkse inname van 10 mg (n=2 345) of 25 mg (n=2 342) empagliflozine of placebo (n=2 333)
- stratificatie volgens HbA1c (< of >8,5%), BMI (< of >30 kg/m²), eGFR (30 tot 59 ml, 60 tot 89 ml, ≥ 90 ml/min/1,73 m²), geografie (Noord-Amerika + Australia + Nieuw-Zeeland versus Latijns-Amerika, Europa, Afrika of Azië)
- vanaf 12 weken na randomisatie mocht de glucoseverlagende behandeling aangepast worden om glykemiecontrole te bekomen en tijdens de volledige studieduur werd de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals hypertensie en dyslipidemie) volgens de lokaal geldende richtlijnen aangemoedigd
- mediane behandelingsduur was 2,6 jaar en mediane follow-up was 3,1 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaten: primaire uitkomstmaat plus hospitalisatie voor onstabiele angor, globale mortaliteit, ongewenste effecten
- **modified-intention- to-treat-analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat kwam voor bij 10,5% van de patiënten in de empagliflozine- versus bij 12,1% in de placebogroep (HR 0,86 met 95% BI van 0,74 tot 0,99; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit en $p = 0,04$ voor superioriteit); geen statistisch significant verschil in HR tussen 10 mg empagliflozine versus placebo en 25 mg empagliflozine versus placebo
- primaire uitkomstmaat + hospitalisatie voor onstabiele angor kwam voor bij 12,8% van de patiënten in de empagliflozine- versus bij 14,3% in de placebogroep (HR 0,89 met 95% BI van 0,78 tot 1,01; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit en $p = 0,08$ voor superioriteit)
- in vergelijking met placebo hadden de patiënten onder empagliflozine statistisch significant minder risico op cardiovasculaire mortaliteit (HR 0,62 met 95% BI van 0,49 tot 0,77), op globale mortaliteit (HR 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,82) en op hospitalisatie door hartfalen (HR 0,65 met 95% BI van 0,50 tot 0,85)
- geen statistisch significant verschil in voorkomen van myocardinfarct en CVA
- het verschil in HbA1c versus placebo was -0,54 (95% BI van -0,58 tot -0,49) voor 10 mg empagliflozine en -0,60 (95% BI van -0,64 tot -0,55) voor 25 mg empagliflozine na 12 weken en was -0,24 (95% BI van -0,40 tot -0,08) voor 10 mg empagliflozine en -0,36 (95% BI van -0,51 tot -0,20) voor 25 mg empagliflozine na 206 weken
- geen verschil in het aantal patiënten met ongewenste effecten, ernstige ongewenste effecten en ongewenste effecten die leidden tot een stopzetting van de studie tussen empagliflozine en placebo; meer genitale infecties (zowel bij mannen als bij vrouwen) met empagliflozine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van empagliflozine versus placebo aan de standaardbehandeling bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico leidt tot een daling van de primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat en van de globale mortaliteit.

Financiering van de studie

Boehringer Ingelheim, Eli Lilly.

Belangenconflicten van de auteurs

De studie werd opgezet en begeleid door een stuurgroep van academici en werknemers van Boehringer Ingelheim.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze **fase III**, internationale, multicenter, gerandomiseerde parallelgroepen, dubbelblinde gecontroleerde studie is van goede methodologische kwaliteit. De gerandomiseerde en gestratificeerde toewijzing aan de studiegroepen gebeurde door een computergestuurd systeem. Het feit dat bij aanvang van de studie de demografische en klinische kenmerken van de placebo- en de behandelgroepen goed waren uitgebalanceerd, bewijst dat de randomisatie correct is uitgevoerd. Hoe de blinding na randomisatie precies verliep, staat nergens expliciet vermeld, noch in het oorspronkelijke protocol (6), noch in de supplementaire appendix bij het artikel. De studie werd opgezet vanuit de industrie, maar de relatie met de sponsor was transparant. Zo verliep de analyse van de studiegegevens door één van de sponsors, maar werd er daarnaast ook een onafhankelijke

statistische analyse van de cardiovasculaire uitkomsten uitgevoerd door onderzoekers van de Universiteit van Freiburg. Men gebruikte een modified-intention-to-treat-analyse waarbij patiënten minstens één dosis van de studiemedicatie hadden ingenomen, wat neerkwam op 99,2% van de totale studipopulatie. In eerste instantie wilden de onderzoekers non-inferioriteit in de primaire uitkomstmaat tussen empagliflozine en placebo aantonen. In tweede instantie wilden ze ook de superioriteit onderzoeken, wat duidelijk vermeld staat in het oorspronkelijke protocol (6).

Interpretatie van de resultaten:

De primaire uitkomstmaat kwam 14% minder vaak voor in de empagliflozine- versus de placebogroep. De non-inferioriteit is duidelijk aangetoond maar voor superioriteit is de p-waarde maar net significant. Strikt genomen had men ook een intention-to-treat-analyse moeten uitvoeren om de superioriteit aan te tonen (7). Daarnaast is het moeilijk om dit resultaat te interpreteren. Van de samengestelde uitkomstmaat is alleen de cardiovasculaire sterfte statistisch significant lager in de empagliflozine-groep en geldt dit niet voor het aantal niet-fatale myocardinfarcten, noch voor het aantal niet-fatale beroertes. Omdat men met beide dosissen apart geen effect zag (vermoedelijk door een tekort aan power), kunnen we evenmin bepalen welke dosis de voorkeur geniet. Ook is het niet mogelijk om deze resultaten te extrapoleren naar alle patiënten met type 2-diabetes omdat het gaat om een hoog-risico populatie die reeds goed behandeld werd met RAAS-inhibitoren, statines en acetylsalicylzuur. Een RRR van 32% in algemene sterfte voor de gepoolde empagliflozine- versus de placebogroep betekent dat 39 patiënten (41 in de 10 mg groep, 38 in de 25 mg groep) gedurende 3 jaar behandeld moet worden om 1 overlijden te voorkomen. Daling van sterfte (cardiovasculair en algemeen) vatte reeds aan 3 tot 6 maanden na opstart van de studie, wat erg kort is en doet vermoeden dat het effect niets te maken heeft met een invloed op atherosclerose in cardiale en cerebrale bloedvaten. Tevens is er slechts een ‘matige’ daling in HbA1c wat de rol van glykemiecontrole in vraag stelt. Wellicht is het mechanisme achter het cardiovasculair voordeel dan ook eerder multi-dimensioneel. Zo heeft empagliflozin mogelijk een gunstig effect op hartfalen via het diuretische effect van de molecule. Het feit dat er een statistisch significante daling van 35% bestond in hospitalisatie door hartfalen ondersteunt deze hypothese (8).

Ongewenste effecten

Genitale infecties kwamen vaker voor in de behandelde groep. Hoewel uitzonderlijk kwam urosepsis ook vaker voor in de behandelde groep (0,4% versus 0,1%). Er was echter geen verschil in het aantal urineweginfecties, gecompliceerde urineweginfecties of pyelonefritis. In deze studie kan de bezorgdheid voor renale schade en voor diabetische ketoacidose niet weerhouden worden.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologisch kwaliteit besluit dat er na mediaan 3 jaar opvolging met empagliflozine versus placebo een statistisch significante reductie optreedt van een samengesteld cardiovasculair eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico. Een vergelijking van empagliflozine met andere antidiabetica bij een minder geselecteerde groep patiënten met type 2-diabetes is echter nodig om de plaats van deze molecule te kunnen bepalen.

Voor de praktijk

De huidige aanbeveling (9) raadt aan om te starten met metformine wanneer de HbA1c-streefwaarde niet bereikt is (na een periode van drie maanden) door aanpassingen in de levensstijl (GRADE 1A). Een tweede peroraal antidiabeticum (sulfonylureum/glinide, DPP4-inhibitor, glitazone of SGLT2-inhibitor) wordt toegevoegd wanneer onder monotherapie met metformine, de individuele

streefwaarden niet bereikt zijn na een periode van drie maanden (GRADE 1C). Bij de keuze voor een bepaalde klasse dienen we rekening te houden met het profiel van de patiënt en de eigenschappen van het antidiabeticum (comorbiditeit, financiële overwegingen, aanwezigheid van overgewicht of obesitas, contra-indicaties, bijwerkingen en onderbouwde evidentie) (GRADE 1C). Sulfonylurea zijn goedkoop, kunnen rekenen op een lange en uitgebreide ervaring maar hebben een groter risico van hypoglycemie en gewichtstoename. SGLT2-inhibitoren (= inhibitoren van de natrium-glucose-transporter 2) hebben het voordeel geen hypoglycemie te veroorzaken en geven een bijkomende gewichts-daling en bloeddrukdaling. Belangrijkste bijwerking is een verhoogd risico van genitale schimmelinfecties. De hoger beschreven studie toont bij diabetes type 2-patiënten met hoog cardiovasculair risico aan dat empagliflozine na een mediane observatie van drie jaar, ook een betere cardiovasculaire uitkomst en een lagere mortaliteit geeft dan placebo. Het is niet duidelijk of dit gunstige resultaat ook verwacht kan worden bij diabetes type 2-patiënten met een minder hoog cardiovasculair risico. Ook is het momenteel nog niet duidelijk wat de precieze plaats is van deze klasse binnen het arsenaal van hypoglykemiërende middelen. SGLT2-inhibitoren zijn bovendien duur (in België afgerond € 600/jaar of € 70.000 om in een periode van 3 jaar 1 overlijden te voorkomen) in vergelijking met metformine en sulfonylurea. Ook de veiligheid op lange termijn is nog niet bekend.

Referenties

1. Vanhaeverbeek M. Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes. *Minerva* 2015;14(5):53-4.
2. Vanhaeverbeek M. Type 2-diabetes: dapagliflozine versus andere moleculen. *Minerva bondig* 15/02/2016.
3. Merker L, Häring HU, Christiansen AV, et al; EMPA-REG EXTEND™ MET investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015;32:1555-67.
4. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-9.
5. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:3396-404.
6. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:102.
7. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
8. Prescrire rédaction. Empagliflozine (Jardiance®). *Diabète de type 2 : pas d'emballement. Rev Prescrire* 2016;36:168-73.
9. Koeck PH, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.

Nicotinamide (vitamine B₃) als chemopreventie voor huidkanker?

Referentie

Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373:1618-26.

Duiding

Isabelle Hoorens en Lieve Brochez, Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van nicotinamide (vitamine B₃) versus placebo voor de preventie van basaalcelcarcinomen, spinocellulaire carcinomen en actinische keratosen bij patiënten met een verhoogd risico van huidkanker?

Achtergrond

De belangrijkste oorzaak van basaalcelcarcinomen (BCC), spinocellulaire carcinomen (SCC) en actinische keratosen (AK) is blootstelling aan ultraviolette (UV) straling (1). Het effect van zonnecrème ter preventie van spinocellulaire carcinomen en actinische keratosen is aangetoond (2,3), maar door de lage therapietrouw is het nuttig om te zoeken naar alternatieve preventieve middelen. Nicotinamide (vitamine B₃), dat een beschermend effect heeft tegen de door UV uitgelokte DNA-schade (4), komt hiervoor in aanmerking.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 386 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 66,4 (SD 11,8) jaar); 63% mannen; met minstens twee histologisch bevestigde niet-melanoom huidkankers in de voorbije 5 jaar
- exclusiecriteria: immuunsuppressie, zwangerschap of borstvoeding, verminderde lever- of nierfunctie, maagulcera, recent myocardinfarct, hypotensie, genetische voorbeschiktheid voor huidkanker, grote confluërende zones met huidkanker, eerder gebruik van nicotinamide of orale retinoïden of van een lokale behandeling (zoals fluorouracil) voor actinische keratosen in de voorbije 4 weken, voorgeschiedenis van invasief melanoom of metastatische kanker in de voorbije 5 jaar.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek met twee gelijke groepen

- 500 mg nicotinamide (n=193) of placebo (n=193) tweemaal daags gedurende 12 maanden
- stratificatie volgens voorgeschiedenis (< 6 en ≥ 6 BCC's of SCC's), geslacht en studiecentrum
- follow-up: driemaandelijks gedurende 18 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal nieuwe histologisch bevestigde niet-melanoom huidkankers (zoals BCC en SCC in alle stadia) na 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: aantal nieuwe BCC, SCC en AK tijdens de 12 maanden behandeling; aantal nieuwe niet-melanoom huidkankers tijdens de 6 maanden opvolging na behandeling; aantal ongewenste effecten
- **intention-to-treat-analyse**
- **sensitiviteitsanalyse** met correctie voor studiecentrum en voorgeschiedenis.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het gemiddelde aantal niet-melanoom huidkankers per persoon na 12 maanden was statistisch significant lager in de nicotinamide- versus de placebogroep (1,8 versus 2,4; relatief verschil van 23% met 95% van 4% tot 38%; $p=0,02$)
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante daling van het aantal BCC en SCC per persoon met nicotinamide versus placebo na 12 maanden; 13% minder actinische keratose met nicotinamide versus placebo na 12 maanden ($p=0,001$); geen statistisch significante daling van het aantal niet-melanoom huidkankers per persoon tijdens de 6 maanden opvolging na behandeling; geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen de nicotinamide- en placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat oraal gebruik van nicotinamide veilig en effectief was om het aantal nieuwe niet-melanoom huidkankers, alsook het aantal actinische keratosen te doen dalen bij hoogrisicopatiënten.

Financiering van de studie

National Health and Medical Research Council; Blackmores Pharmaceuticals leverde de studiemedicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed in de studie-opzet, de verzameling van de resultaten en het schrijven van het artikel.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie. De randomisatie gebeurde centraal en gestratificeerd volgens voorgeschiedenis van huidkanker, geslacht en studiecentrum.

Concealment of allocation is echter niet duidelijk beschreven. Toch waren bij de start van de studie de demografische kenmerken vergelijkbaar tussen beide groepen. Om blinding te bekomen kregen zowel de placebogroep als de nicotinamidegroep dezelfde gecoate tabletten toegediend. Twee auteurs monitorde de therapietrouw door bij elk bezoek de overgebleven tabletten te tellen. De gemiddelde therapietrouw was 88 tot 89%, niet verschillend tussen beide studiegroepen maar toch iets lager dan de vooropgestelde therapietrouw die men gebruikte voor de powerberekening. Dermatologen die niet op de hoogte waren van de studietoewijzing controleerden driemaandelijks de aanwezigheid van huidkanker. Elke nieuwe diagnose van huidkanker werd telkens door twee onafhankelijke anatomopathologen bevestigd en geclassificeerd. Evaluatie van het aantal actinische keratosen op gelaat, scalp, voorarmen en handen gebeurde door klinische inspectie en palpatie, wat deze uitkomstmaat sterk onderhevig maakt aan **interobservervariatie**. Er was een ongelijke studie-uitval (4 in de placebo- en 10 in de nicotinamidegroep) wat de intention-to-treat-analyse vertekend kan hebben (5). Voor elke vergelijking tussen de nicotinamide- en de placebogroep deed men een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met studiecentrum en voorgeschiedenis van huidkanker.

Interpretatie van de resultaten:

In deze studie zag men bij hoogrisicopatiënten na één jaar toediening van 500 mg nicotinamide tweemaal daags versus placebo 23% minder nieuwe niet-melanoom huidkankers ontstaan. Belangrijk is hierbij op te merken dat het verschil niet meer significant was wanneer we het aantal BCC's en SCC's apart beschouwen. Waarschijnlijk is er te weinig power voor deze subgroepanalyse. Tijdens de 12 maanden behandeling zag men ook statistisch significant minder (precancereuze) actinische keratosen in de nicotinamidegroep. Dit gunstige effect van nicotinamide werd eerder al aangetoond bij patiënten met actinische keratosen. In twee RCT's zag men na vier maanden een statistisch significante daling in actinische keratosen (primaire uitkomstmaat), alsook in basaalcel- en spinocellulaire carcinomen (secundaire uitkomstmaat) (6).

Het gaat om een Australische studie met patiënten die gemiddeld 8 huidkankers in de voorbije 5 jaar ontwikkelden. Deze resultaten zijn bijgevolg niet te extrapoleren naar populaties met een lager risico. Zes maanden na het stopzetten van de behandeling zag men geen statistisch significant verschil meer in het voorkomen van niet-melanoomkankers tussen beide groepen. Dit doet vermoeden dat de behandeling levenslang zal moeten voortgezet worden. Verder onderzoek naar het effect en de veiligheid op lange termijn is dus noodzakelijk.

Besluit van Minerva

Op basis van deze studie kunnen we besluiten dat tweemaal daags 500 mg nicotinamide veilig en werkzaam is voor de chemopreventie van huidkanker bij hoogrisicopatiënten. Verder onderzoek naar het effect en de veiligheid van deze molecule op lange termijn bij patiënten met een lager risico van huidkanker is dus noodzakelijk.

Voor de praktijk

De Duodecim-richtlijn beveelt aan om als preventie voor basocellulaire en spinocellulaire carcinomen onder meer blootstelling aan de zon te vermijden, bv. door het gebruik van zonwering, beschermende kledij en een hoed met brede rand (7). Deze studie toont aan dat hoogrisicopatiënten met een belangrijke voorgeschiedenis van huidkanker of actinische keratose baat kunnen hebben bij een dagelijkse inname van 2x500 mg nicotinamide. Dit vitamine B₃-supplement is vrij te verkrijgen en relatief goedkoop.

Referenties

1. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001;63:8-18.
2. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-51.
3. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:723-9. Erratum in: *Lancet* 1999;354:1038.
4. Park J, Halliday GM, Surjana D, Damian DL. Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. *Photochem Photobiol* 2010;86:942-8.
5. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
6. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012;132:1497-500.
7. Maligne epidermale huidtumoren (basocellulair carcinoom en plaveiselcelcarcinoom). *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 24/9/2013; laatste review: 24/10/2014.



Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Minerva bespreekt zelden case-control-studies. Ze worden vooral ingezet voor epidemiologisch onderzoek en meer bepaald voor onderzoek naar zeldzame aandoeningen. Het zijn observationele studies en ze worden beschouwd als een zwak onderzoeksdesign met tal van tekortkomingen waardoor extrapolatie naar de klinische praktijk moeilijk is.

Typisch voor een case-control-studie is dat men vertrekt van cases (zieken) en niet van personen die een bepaald risico vertonen om de ziekte te krijgen (1). Daarom is dit onderzoeksdesign niet geschikt voor onderzoek naar zeldzame risicofactoren. Evenmin wordt de totale populatie als controle gebruikt, maar alleen een beperkt aantal controles (zij die de ziekte niet hebben) uit de algemene populatie. Het belangrijkste probleem dat kan optreden, is selectiebias van de controlepersonen (2). Als de selectie niet at random uit een grote populatie gebeurt, kunnen de controles verschillen van de algemene populatie en kunnen de gevonden verschillen tussen cases en controles te wijten zijn aan deze foute selectie. Een tweede groot probleem is **recall bias** (3). Meestal heeft men meer achtergrondinformatie verzameld over de cases dan over de controles of ontbreekt de achtergrondinformatie en moet ze worden opgevraagd via een vragenlijst die peilt naar factoren uit het verleden. Hierbij kan het zijn dat de cases zich meer herinneren dan de controles met vertekening tot gevolg. Een case-control-studie laat niet toe om de incidentie of de prevalentie van een aandoening te bepalen. Hierdoor kan de relatieve impact van risicofactoren op het ziekerisico niet berekend worden. Om de relatie tussen risicofactoren en ziekte aan te geven mag men in een case-control-studie enkel odds ratio's (OR) en geen relatieve risico's (RR) gebruiken. Wel kan men via multivariate regressieanalyse rekening houden met bekende confounders. Maar, meestal zijn niet alle confounders bekend, wat de werkelijke relatie tussen de onderzochte risicofactoren en de ziekte kan verstoren. Een deel van de ongelijkheid tussen cases en controles kan geneutraliseerd worden door de controles te matchen voor een aantal factoren zoals bijvoorbeeld geslacht, leeftijd en regio, maar dit kan maar in zoverre deze factoren op voorhand bekend zijn (4). Ten slotte laat deze studieopzet evenmin toe om oorzaak en gevolg aan te geven: het opzet is altijd retrospectief en associatief.

Ondanks al deze tekortkomingen die inherent verbonden zijn aan een case-control-studie, bespreken we deze maand bondig in Minerva een studie die het verband onderzoekt tussen de inname van een anticonceptiepil en het optreden van trombo-embolie (5,6). Het is een nested-case-control-studie (7). 'Nested' betekent hier dat de cases (patiënten met een trombo-embolie) en de controles (patiënten zonder trombo-embolie) uit twee grote databanken (cohortes) geëxtraheerd zijn. Hierdoor omzeilen de onderzoekers een aantal tekortkomingen van een klassieke case-control-studie. De databanken 'Clinical Practice Research Datalink' en 'QResearch primary care database' zijn prospectief opgebouwd met gegevens van patiënten uit eerstelijnspraktijken in het VK. Hieruit definieerde men een afgelijnde cohorte van vrouwen tussen 15 en 49 jaar die tussen 2001 en 2013 geregistreerd waren in één van de deelnemende eerstelijnspraktijken. Men extraheerde de cases en voor elke case zocht men 5 controles waarbij gematcht werd voor leeftijd en praktijk. Een indexdatum werd bepaald op basis van de datum van optreden van trombo-embolie in de gematchte indexcase. Tegelijk verzamelde men gegevens over anticonceptiepilvoorschriften in het laatste jaar vóór de indexdatum bij cases en controles. Men zocht naar factoren die het voorschrijfgedrag voor anticonceptie en factoren die de kans op trombo-embolie beïnvloed konden hebben. Omdat de cases en controles werden geëxtraheerd uit een grote cohorte, die als representatief beschouwd wordt voor de algemene populatie in het VK, is het risico op selectiebias klein.

Ondanks de prospectieve opbouw van deze databanken blijft de (nested-case-control-)analyse retrospectief. Het voordeel van de prospectieve gegevensverzameling zit in het neutraliseren van de recall bias: de gegevens over pilgebruik en beïnvloedende factoren zijn prospectief en op gelijke wijze verzameld voor cases en controles. Dit liet ook toe om het voorschrijven van anticonceptie te evalueren vóór het optreden van trombo-embolie. Niettemin kan men met deze studieopzet geen causaal verband aantonen omdat voor onbekende confounders (die invloed hebben op deze relatie) niet gecorrigeerd kan worden. We kunnen dus enkel spreken over een verband tussen gebruik van de anticonceptiepil en het optreden van trombo-embolie. Enkel een gerandomiseerde studie, die onbekende confounders gelijk verdeelt of een (theoretische) prospectieve cohortstudie (8), die alle confounders zou kennen en in rekening brengt, kan de oorzaak-gevolgrelatie juist inschatten.

Besluit

Een nested-case-control-studie is een retrospectieve observationele studie die gebruikmaakt van de prospectieve gegevens van een bestaand cohortonderzoek. Hierdoor kan men de recall bias van een case-control-studie uitschakelen.

Referenties

1. Sedgwick P. Case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014;348:f7707.
2. Sedgwick P. Selection bias versus allocation bias. *BMJ* 2013;346:f3345.
3. Sedgwick P. What is recall bias? *BMJ* 2012;344:e3519.
4. Sedgwick P. Why match in case-control studies? *BMJ* 2012;344:e691.
5. Peremans L. De pil en trombo-embolie? *Minerva* bondig 18/05/2016.
6. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135.
7. Sedgwick P. Nested case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2014;348:g1532
8. Sedgwick P. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2013;347:f6726.