



# Minerva

## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

**Editoriaal** Generieken in de praktijk - Tussen utopie en prozaïsme 57  
P. Chevalier

**Minerva** Omega-3 vetzuren en chronisch hartfalen 58  
(GISSI-HF-studie)  
C. Brohet

Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol  
na cerebrovasculair accident? 60  
M. Bogaert, L. Kaufman

Voorkomt rosuvastatine cardiovasculaire aandoeningen  
bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP? 62  
M. Lemiengre

Ademtherapie bij astma 64  
P. Chevalier

Vitamine D-analogen voor chronisch nierlijden 66  
G. A. Verpooten

Het effect van een slaapinterventie  
bij baby's met slaapproblemen 68  
E. Van Hoecke

### Vervolg op...

- B-blokkers in de primaire preventie van hartfalen 70  
bij patiënten met hypertensie
- Acné: benzoylperoxide, clindamycine of beide? 70
- Dipyridamol en aspirine na CVA of TIA 71
- Is er nog een plaats voor rosiglitazon? 71
- Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten 72
- Oefeningen als preventie van valpartijen bij ouderen 72

### Verklarende woordenlijst

**Juni 2009**

volume 8 ~ nummer 5



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



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

### • Redactiecomité

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

### • Redactieraad

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

### • 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, Kris Soenen

### • Grafische vormgeving

Kris Soenen

### • Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

### • Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### • Electronische versie

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

### Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



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



### Werkten mee aan dit nummer:

- M. Bogaert, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie en Universiteit Gent
- C. Brohet, Service de Pathologie cardiovasculaire, Université Catholique de Louvain
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- L. Kaufman, Eenheid Biostatistiek en Medische Informatica, Vrije Universiteit Brussel
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- E. Van Hoecke, Kinderpsychologische dienst, Universitair Ziekenhuis Gent
- G.A. Verpooten, Dienst Nefrologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen

### Generieken en stofnaam: niet verwarren

Een generiek is een geneesmiddel geregistreerd als specialiteit met een individuele fantasienaam, die vaak aangeeft dat het om een generiek gaat. In een vorig editoriaal beschreven we de wettelijke voorwaarden voor de erkenning (registratie) van een generiek<sup>1</sup>. Indien de arts een bepaalde generiek voorschrijft, is de apotheker verplicht dit als dusdanig af te leveren, net zoals bij elke specialiteit. Indien de arts echter een geneesmiddel voorschrijft op stofnaam (INN - International Nonproprietary Name), kan de apotheker in zekere mate kiezen tussen meerdere generieken. In wat volgt maken we een onderscheid tussen enerzijds voorschrijven op stofnaam en afleveren van een generiek en anderzijds voorschrijven en afleveren van een generiek.

### Het gebruik van generieken

Het concept van een generiek en het gebruik ervan in de praktijk na het al of niet voorschrijven op stofnaam, doet denken aan het beroemde duo uit de zogenaamde eerste moderne roman: Don Quichot, een dolende ridder, idealist maar onvoorspelbaar en Sancho Panza, zijn nuchtere schildknaap, meer uit op eten en drinken. Het karikaturale aspect van deze personages kan aanzetten tot reflectie over generieken. Enerzijds is er de utopie van Don Quichot op zoek naar een ideale, maar helaas illusoire wereld. Anderzijds is er de nuchterheid van Sancho Panza, die de geïdealiseerde werkelijkheid nog schimmiger maakt. Bekijken we het gebruik van een generiek vanuit deze twee perspectieven, ... maar zonder er een roman van te maken.

### Een lans breken

Zijn de problemen in de praktijk te wijten aan het feit dat het over een generiek gaat? Tussen utopie en prozaïsme?

#### · Vergissingen bij het afleveren

Een enquête bij 419 Australische apothekers toonde aan dat er wel degelijk problemen zijn bij de aflevering<sup>2</sup>: 71% van de apothekers had weet van vergissingen die gebeurden in hun apotheek (of ziekenhuis) tijdens de afgelopen zes maanden (gemiddeld 3 vergissingen per apotheek, niet opgemerkt bij de aflevering). De belangrijkste factoren die aanleiding gaven tot vergissingen waren gelijkenissen in specialiteitsnamen en gelijkenissen in verpakkingen. Het probleem van sterk op elkaar lijkende verpakkingen beperkt zich niet tot generieken, maar komt ook voor bij de aflevering van verpakkingen met merknamen van bedrijven die enkel niet-generische geneesmiddelen commercialiseren<sup>2</sup>.

#### · Niet steeds een keuze voor het goedkoopste?

Wettelijk gezien moet de apotheker kijken naar het maximale belang van de patiënt bij het kiezen van de generische specialiteit die werkelijk zal afgeleverd worden. De apotheker zal dus rekening houden met de financiële maar ook met de therapeu-

“In een dorpje van La Mancha, waarvan ik me de naam niet wens te herinneren, leefde niet lang geleden één van die edellieden die een lans in een wapenrek, een antiek lederen schild, een mager paard en een snelle hazewind bezitten”. Deze edelman had een grote verzameling riddersromans en koos voor zichzelf de naam Don Quichotte. Miguel de Cervantes. *El ingenioso hidalgo don Quixote de la Mancha*. 1605.

tische situatie van de patiënt. Uit een Belgische enquête<sup>3</sup> blijkt dat de apotheker meestal niet de goedkoopste generiek aflevert (in 16% van de gevallen werd het goedkoopste captopril afgeleverd en in 45% van de gevallen het goedkoopste fluconazol, beiden voorgeschreven op stofnaam).

#### · Overaanbod nieuwe generieken

Eén van de belangrijke problemen is het grote aantal beschikbare generieken van hetzelfde geneesmiddel (dezelfde moleculen). Op het economische vlak is het een vergissing van de overheid om, in het kader van haar besparingen, een dergelijk volume toe te laten. Er is vastgesteld dat hoe meer specialiteiten van eenzelfde geneesmiddel beschikbaar zijn op de markt, hoe groter de markt wordt van dit geneesmiddel<sup>4</sup>. Het grote aantal specialiteiten van eenzelfde geneesmiddel houdt ook potentiële risico's in voor de patiënt die hetzelfde geneesmiddel per vergissing twee maal kan innemen, omdat het beschikbaar is onder verschillende specialiteitsnamen<sup>2</sup>.

#### · Aandacht voor de driehoeksverhouding

Luong suggereert een specifieke aanpak voor het voorschrijven op stofnaam<sup>5</sup>. Om te beginnen wijst hij op het placebo-effect van elk geneesmiddel. Vervolgens benadrukt hij het effect van het rechtstreeks promoten van de merknaam bij de voorschrijver. Luong beschrijft hoe patiënten spreken over hun voorschrift. Dit gebeurt in zeer duidelijke tot zeer vage termen, zowel op het vlak van de voorschrijvende arts als op het vlak van het geneesmiddel. “Mijn arts (naam) heeft me *Anafranil* voorgeschreven” of “Men heeft me *clomipramine* voorgeschreven”, of “Men heeft me *Anafranil* voorgeschreven” of “Mijn arts (naam) heeft me *clomipramine* voorgeschreven”

De duidelijkheid waarmee een arts een geneesmiddel voorschrijft aan een welbepaalde patiënt en de precisie waarmee de apotheker dit welbepaalde geneesmiddel aflevert aan die welbepaalde patiënt zijn dus belangrijke kwalitatieve elementen waarmee men in de dagelijkse praktijk best rekening houdt. Een gebrek aan vertrouwen in een generiek vanwege de arts of apotheker (expliciet of gesuggereerd) heeft het risico dat het middel therapeutisch minder werkzaam zal zijn bij de patiënt. De driehoek bestaat uit drie peilers waarbinnen het geneesmiddel zich situeert als bron van genezing: de patiënt, de voorschrijvende arts en de afleverende apotheker. Bij het voorschrijven op stofnaam dient elk van deze peilers zich te bekommeren over het therapeutische belang en de veiligheid van het voorschrift. Het gaat er dus om aan de patiënt goed uit te leggen dat het gaat over een degelijk product en niet over een ‘wit product’, dat door om het even wie gefabriceerd is, zonder garantie over de kwaliteit en waarvan de enige bedoeling is goedkoper te zijn, zonder rekening te houden met andere overwegingen op het vlak van veiligheid en werkzaamheid.

1. Bogaert M, Chevalier P. De klinische equivalentie van generieken [Editoriaal]. *Minerva* 2009;8(4):41.

2. *Eviter l'évitable*. *Rev Prescr* 2005;25(267) (Supplément).

3. De Rijck V, Lievens A, Van Laere A. Voorschrift op stofnaam. Nog meer besparen kan. *Test Gezondheid* 2009;16:10-4.

4. Monnet DL, Ferech M, Fridodt-Møller N, Goossens H. The more antibacterial trade names, the more consumption of antibacterials: a European study. *Clin Infect Dis* 2005;41:114-7.

5. Luong C. Noms de marque et DCI n'ont pas la même signification. *Revue Praticien Med Gen* 2001;15:1569-71.

# Omega-3 vetzuren en chronisch hartfalen (GISSI-HF-studie)

- **Klinische vraag** Kunnen omega-3 vetzuren de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met symptomatisch hartfalen door eender welke oorzaak reduceren?
- **Achtergrond** In sommige studies is een gunstig effect aangetoond van omega-3 vetzuren op atherotrombotische cardiovasculaire aandoeningen: na myocardinfarct verminderden de cardiovasculaire mortaliteit en het aantal gevallen van plotse dood<sup>1,2</sup>. Omega-3 vetzuren hebben een gunstig effect op de inflammatoire processen, de plaatjesaggregatie, de bloeddruk, de hartfrequentie en de sympathische tonus<sup>3</sup>. In een systematisch literatuuroverzicht is er echter geen preventief (primair en secundair samen) effect aangetoond op het vlak van mortaliteit en het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen<sup>4</sup>. Wat is het effect op de morbi-mortaliteit bij patiënten met symptomatisch hartfalen?

**Analyse**  
C. Brohet

## Referentie

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223–30.

## Bestudeerde populatie

- 7046 personen (≥18 jaar) gerandomiseerd na rekrutering in medische centra in Italië; analyse van 6975 deelnemers (22% vrouwen); gemiddelde leeftijd 67 jaar (42% >70 jaar)
- inclusie: symptomatisch hartfalen (**NYHA-klasse II tot IV**, 37% klasse III of IV), eender welke oorzaak van hartfalen (ongeveer 50% van ischemische aard, 29% gedilateerde cardiomyopathie), eender welke linkerventrikel-ejectiefraction (gemiddelde ejectiefraction: 33%; 9,4% >40%); gebruik van ACE-inhibitor of sartaan (94%), β-blokker (65%) en spironolacton (39%)
- exclusie: o.a. specifieke indicaties of contra-indicaties voor de toediening van omega-3 vetzuren, korte levensverwachting (kanker, leveraandoening), acuut coronair syndroom of revascularisatieprocedure tijdens de afgelopen maand of hartchirurgie gepland binnen drie maanden na de randomisatie.

## Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met **factorieel opzet** (voor de behandeling met rosuvastatine: zie andere publicatie<sup>5</sup>)
- interventie: omega-3 vetzuren (n=3494) 1 g per dag (850 tot 882 mg eicosapentaenzuur en docosahexaenzuur) versus placebo (n=3481)
- opvolging: na één, drie, zes en twaalf maanden; nadien om de zes maanden; gemiddelde opvolging van 3,9 jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: tijd tot overlijden en tijd tot overlijden of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie, plotse dood, hospitalisatie om eender welke reden, hospitalisatie voor hartfalen of om cardiovasculaire redenen, myocardinfarct en CVA
- **intention to treat-** en **per protocolanalyse**

- stratificatie volgens leeftijd, linkerventrikelfunctie, oorzaak van hartfalen, functionele capaciteit, diabetes en initiële totale cholesterolwaarde.

## Resultaten

- stopzetten van de behandeling: 29% in de actieve interventiegroep en 30% in de placebogroep (p=0,45 voor het verschil; in beide groepen stopten evenveel patiënten (3%) omwille van ongewenste effecten, in hoofdzaak gastro-intestinale)
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil voor totale mortaliteit, noch voor totale mortaliteit of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak; na correctie voor drie variabelen (hospitalisatie voor hartfalen gedurende het voorbije jaar, gebruik van pacemaker en aanwezigheid van aortastenose), zijn beide uitkomstmaten significant gedaald in de groep behandeld met omega-3 vetzuren in vergelijking met placebo
- secundaire uitkomstmaten: alleen een significant verschil voor het aantal hospitalisaties omwille van ventriculaire aritmie: 3% in de omega-3 vetzurengroep versus 4% in de placebogroep (gecorrigeerde HR 0,72; 95% BI van 0,55 tot 0,93; p=0,013)
- per protocolanalyse voor totale mortaliteit: gecorrigeerde HR 0,86; 95% BI van 0,77 tot 0,95; p=0,004.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat omega-3 vetzuren een eenvoudige en veilige behandeling zijn. Ze bieden een geringe winst op het vlak van mortaliteit en hospitalisatie door een cardiovasculaire oorzaak bij patiënten met hartfalen die hiervoor reeds optimaal behandeld worden.

**Financiering:** SPA (Società Prodotti Antibiotici), Pfizer, Sigma Tau en AstraZeneca, die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

**Belangenvermenging:** de meeste auteurs ontvingen van verschillende firma's financiering voor onderzoek en honoraria voor lezingen.

1. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.  
2. Marchioli R, on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Treatment with polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Eur Heart J* 2001;3:D85-96.  
3. London B, Albert C, Anderson ME, et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research. *Circulation* 2007;116:e-320-35.

4. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-60.  
5. Lemiengre M. Effect van rosuvastatine bij patiënten met chronisch hartfalen. *Minerva* 2009;8(1):4-5.  
6. Poelman T. Bevordert een mediterrane voedingspatroon de gezondheid? *Minerva* 2009;8(4):48-9.

## Methodologische beschouwingen

Het effect op de primaire uitkomstmaten is slechts aangegeven na correctie voor drie variabelen. Deze waren na randomisatie niet helemaal gelijk verdeeld tussen beide groepen ( $p < 0,1$ ). We kunnen dit echter niet verifiëren omdat de auteurs in hun tabel met initiële patiëntkenmerken geen p-waarden vermelden. Enerzijds erkennen de auteurs zelf dat correctie voor initieel ongelijk verdeelde co-variabelen geen aanbevolen statistische techniek is. Anderzijds verantwoorden ze deze correctie door te stellen dat er geen consensus bestaat over de prognostische factoren van deze pathologie. Deze verantwoording lijkt ons onvoldoende om conclusies te kunnen trekken die niet louter hypothesevormend zijn.

## Resultaten in perspectief

Het effect van de behandeling met omega-3 vetzuren is minder groot dan wat voorzien was bij de opzet van de studie. De werkhypothese was gebaseerd op een relatieve risicoreductie (RRR) van 15% voor totale mortaliteit in de groep behandeld met omega-3 vetzuren. Deze RRR bedraagt in de studie slechts 9%. Bij de interpretatie van dit matige en lager dan voorziene effect moeten we rekening houden met meerdere elementen, zoals het feit dat de geïncludeerde patiënten reeds alle aanbevolen behandelingen kregen. Het effect blijft aanwezig in de verschillende vooraf vastgelegde subgroepen en wordt bevestigd door de resultaten van de per protocolanalyse. Bij deze analyse hadden omega-3 vetzuren meer effect bij patiënten die 100% therapietrouw waren.

Na correctie voor drie variabelen (hospitalisatie voor hartfalen gedurende het voorbije jaar, gebruik van pacemaker en aanwezigheid van aortastenose), bedraagt met omega-3 vetzuren de absolute risicoreductie voor mortaliteit 1,8% (95% BI van 0,3 tot 3,9) en voor mortaliteit of hospitalisatie 2,3% (95% BI van 0,0 tot 4,6). De auteurs berekenen een NNT van 56 voor mortaliteit en een NNT van 44 voor mortaliteit of hospitalisatie, maar geven geen betrouwbaarheidsintervallen. Dit betrouwbaarheidsinterval zou tot in het oneindige uitmonden voor mortaliteit en hospitalisatie, waardoor elk klinisch relevant voordeel verdwijnt.

De auteurs betwisten de meerwaarde van een dosis omega-3 vetzuren hoger dan 1 g. Ze verantwoorden hun keuze van 1 g door het feit dat deze dosis effectief bleek in een vroegere studie<sup>1</sup> en omdat ze met deze dosis de therapietrouw konden verbeteren (één inname per dag). Dat er geen

significant verschil was in plotse dood hadden de auteurs niet verwacht. Eén van de belangrijkste werkingsmechanismen van de omega-3 vetzuren is immers het anti-aritmische effect met reductie van potentieel fatale ventriculaire ritmestoornissen. Dat is reeds aangetoond in talrijke experimentele studies en in de GISSI-PREVENZIONE-studie bij patiënten die een myocardinfarct doormaakten<sup>1,2</sup>.

Hieruit zouden we kunnen veronderstellen dat het actiemechanisme waarop het klinische nut van de omega-3 vetzuren gebaseerd is, verschilt naargelang het type pathologie. Tijdens een periode van cellulaire elektrische instabiliteit, zoals na een acuut coronair syndroom, speelt vooral het anti-aritmische effect een rol. In andere gevallen vervult het effect op de factoren die leiden tot verergering van hartfalen een prominente rol, zoals bij de patiënten van de hier besproken studie<sup>3</sup>. Dat zou ook kunnen verklaren waarom de overlevingscurves pas na twee jaar uiteen begonnen te lopen. In tegenstelling tot slachtoffers van een infarct, is er bij patiënten met hartfalen geen verhoogde vroegtijdige mortaliteit door ventriculaire aritmie. Ook al was er geen reductie in mortaliteit door ventriculaire aritmie, toch verminderde de toediening van omega-3 vetzuren het aantal hospitalisaties omwille van ventriculaire aritmie.

Bij de patiënten van deze studie, die reeds optimaal behandeld worden met meerdere geneesmiddelen, is enerzijds het positieve effect van 1 g omega-3 vetzuren matig, maar zijn er anderzijds geen ongewenste effecten. Voor de indicatie van chronisch hartfalen beschikken we niet over een vergelijking met het effect van een mediterrane voedingspatroon. Een dergelijk voedingspatroon heeft een bewezen preventief effect op het cardiovasculaire gebied (en ook op andere vlakken)<sup>6</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met symptomatisch hartfalen, het gebruik van 1 g omega-3 vetzuren slechts een matig effect heeft op de primaire uitkomstmaten (enerzijds mortaliteit en anderzijds mortaliteit of hospitalisatie door cardiovasculaire oorzaak). Deze resultaten sluiten aan bij de resultaten van een meta-analyse over zowel primaire als secundaire cardiovasculaire preventie.



# Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident?

- **Klinische vraag** Is er een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen clopidogrel (CLO) en de combinatie aspirine + dipyridamol (ASA-DIP) als secundaire preventie na een cerebrovasculair accident?
- **Achtergrond** Gewoonlijk wordt na een cerebrovasculair accident gestart met aspirine om recidieven te voorkomen. De laatste jaren zijn er een aantal studies verschenen die het nut van andere anti-aggregantia of de combinatie van andere anti-aggregantia met aspirine onderzochten. Voor het gebruik van CLO alleen of gecombineerd met aspirine was er weinig overtuigend bewijs van enige meerwaarde, terwijl men voor de combinatie ASA-DIP een matig effect versus aspirine kon aantonen. Of er een verschil bestaat tussen CLO en de combinatie ASA-DIP was nog niet onderzocht.

## Analyse

M. Bogaert  
L. Kaufman

## Referentie

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROfESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.

## Bestudeerde populatie

- 20332 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66 (SD 8,5) jaar, 64% mannen, gerekruteerd in 695 klinieken in 35 landen
- inclusiecriteria:  $\geq 55$  jaar (later aangepast tot  $\geq 50$  jaar), recent ischemisch CVA (<90 dagen, later aangepast tot <120 dagen vóór randomisatie), met neurologische symptomen >24 uur (of <24 uur mits bewijs van recent herseninfarct op NMR of CT), neurologische stabilisatie vóór randomisatie
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor anti-aggregantia, ongeschikt voor randomisatie.

## Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie; vooreerst non-inferioriteitstudie (delta 1,075), daarna superioriteitstudie met factorieel opzet\*
- combinatie ASA (25 mg) + DIP (200 mg met vertraagde vrijstelling) tweemaal daags (n=10181) versus CLO (75 mg) eenmaal daags (n=10151)
- follow-up: gemiddeld 2,5 jaar; na één, drie en zes maanden, daarna om de zes maanden
- centrale registratie van gebeurtenissen.

\* de resultaten van telmisartan versus placebo werden reeds besproken in Minerva<sup>1</sup>.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief cerebrovasculair accident (CVA)
- secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van CVA, myocardinfarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaak
- tertiaire uitkomstmaten: onder andere majeure bloedingen
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: recidief CVA: 9% in de ASA-DIP-groep versus 8,8% in de CLO-groep (HR 1,01; 95% BI van 0,92 tot 1,11), dus geen non-inferioriteit
- secundaire uitkomstmaat: 13,1% in beide groepen (HR 0,99; 95% BI van 0,92 tot 1,07)
- majeure bloeding: 4,1% in de ASA-DIP- vs 3,6% in de CLO-groep (HR 1,15; 95% BI van 1,00 tot 1,32).

## Besluit van de auteurs

De vooraf gedefinieerde criteria voor non-inferioriteit werden niet bereikt. De incidentie van recidief CVA met ASA-DIP en CLO was gelijklopend. Het is niet aangetoond dat één van deze behandelingen superieur is aan de andere voor de preventie van recidief CVA.

**Financiering:** Boehringer Ingelheim

**Belangenvermenging:** de meeste auteurs hadden banden met verschillende farmaceutische firma's, waaronder Boehringer Ingelheim.

1. Chevalier P. Telmisartan na CVA? *Minerva* 2008;7(10):154.
2. Van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? [Editoriaal] *Minerva* 2005;4(10):154.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
7. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
8. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:331-7.
9. Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.
10. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1665-73.
11. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
12. Juurlink DN, Comes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CAMJ* 2009;180:713-8.

## Methodologische beschouwingen

Tijdens het verloop van de studie stelde men vast dat het aantal recidieven van CVA lager uitviel dan verwacht. Om toch nog voldoende power te bereiken, besloot men om uiteindelijk 20 000 (i.p.v. 15 500) patiënten te rekruteren. De inclusiecriteria werden daarom tijdens de studie verruimd, zodat ook jongere patiënten (vanaf 50 i.p.v. vanaf 55 jaar) en ook patiënten met een minder recent CVA (binnen de 120 dagen i.p.v. 90 dagen) konden worden geïncludeerd. Deze ingreep maakt het moeilijker om de resultaten te extrapoleren. Bovendien zouden de resultaten interessanter geweest zijn, mocht een bijkomende studie-arm met alleen aspirine zijn toegevoegd.

## Resultaten in perspectief

Het aantal recidieven van CVA was niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen. De afwezigheid van een statistisch significant verschil betekent echter niet dat de vergeleken behandelingen evenwaardig zijn. In een non-inferioriteitsstudie wil men immers niet aantonen dat het nieuwe geneesmiddel 'even werkzaam' is als de controlebehandeling, maar dat het 'niet minder werkzaam' is<sup>2</sup>. Op basis van resultaten uit vroegere studies werd gesteld dat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens (delta) van 1,075 niet mocht overschrijden om te kunnen besluiten dat ASA-DIP niet inferieur is aan CLO (de nulhypothese). De bovengrens van het 95% BI bedroeg 1,11 en was dus groter dan de delta van 1,075. Men kan dus niet besluiten dat ASA-DIP niet minder werkzaam is dan CLO.

## Andere studies

Uit de meta-analyse van de Antithrombotic Trialist's Collaboration besloten we dat aspirine in een dosering van 75 tot 150 mg per dag de eerste keuze anti-aggregerende behandeling is voor secundaire preventie na doorgemaakt TIA of CVA<sup>3,4</sup>. In de CAPRIE-studie leek clopidogrel effectiever dan aspirine maar dit effect bleef beperkt tot een subgroep met perifeer arterieel lijden<sup>5</sup>. In de CHARISMA-studie zag men dat de combinatie van clopidogrel + aspirine niet meer bescherming gaf dan aspirine alleen, maar dat daarmee wel het bleedingsrisico toenam<sup>6,7</sup>. Ook ten opzichte van clopidogrel alleen stelde men met de combinatie clopidogrel

+ aspirine een hoger bleedingsrisico zonder risicoreductie vast (MATCH-studie<sup>8,9</sup>). Over de rol van dipyridamol alleen in de secundaire preventie na CVA bestaat er geen evidentie. In de ESPRIT-studie gaf de combinatie ASA-DIP in vergelijking met aspirine een beperkte daling van het risico van recidief CVA zonder toename van het aantal majeure bloedingen. Enkele belangrijke methodologische onvolkomenheden zoals een open label protocol en geen informatie over co-medicatie, beperken echter de validiteit van deze resultaten. Evenmin zijn de resultaten klinisch relevant (NNT 104; 95% BI van 55 tot 1006)<sup>10,11</sup>.

## Interacties en ongewenste effecten

In deze studie veroorzaakte de combinatie ASA-DIP meer majeure bloedingen dan clopidogrel. Meer patiënten die de combinatiebehandeling kregen hadden last van hoofdpijn. In diezelfde groep was ook de studie-uitval wegens ongewenste effecten het grootst. Momenteel is er in de literatuur discussie over de mogelijkheid dat het gelijktijdige gebruik van een PPI het beschermende effect van clopidogrel zou tenietdoen (zie o.a. referentie 12). Dit vraagt om verder onderzoek.

## Voor de praktijk

Voor de secundaire preventie na CVA wisten we reeds uit andere studies dat clopidogrel misschien iets beter is dan aspirine, maar dat combineren van clopidogrel en aspirine niet zinvol is, en dat de combinatie ASA-DIP misschien iets beter is dan aspirine alleen. Men kan zich afvragen of het wel zinvol was om de combinatie ASA-DIP te vergelijken met clopidogrel. Clopidogrel is inderdaad alleen aanbevolen bij contra-indicaties voor het gebruik van aspirine en logischerwijs is bij patiënten waarbij aspirine niet kan gebruikt worden, dus ook de combinatie aspirine-dipyridamol niet bruikbaar.

## ● Besluit Minerva

Deze studie kan niet aantonen dat de combinatie van 25 mg aspirine + 200 mg dipyridamol met vertraagde vrijstelling tweemaal per dag niet minder werkzaam is dan 75 mg clopidogrel eenmaal per dag voor de preventie van recidieven van CVA. Er wordt niet vergeleken met aspirine alleen, waarvan het voordeel goed is gedocumenteerd. In de secundaire cardiovasculaire preventie na een CVA of TIA zijn, naast de toediening van aspirine, ook leefstijladviezen, zoals dieet en rookstop, en de behandeling van andere risicofactoren belangrijk.



### Produktnamen

- dipyridamol (DIP): Coronair®, Persantine®
- aspirine + dipyridamol (ASA-DIP): Aggrenox®
- clopidogrel (CLO): Plavix®

# Voorkomt rosuvastatine cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van 20 mg rosuvastatine versus placebo op de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met een LDL-cholesterol dat lager is dan de aanbevolen behandelingsdrempel, maar met een verhoogde hooggevoelige CRP?
- **Achtergrond** Observatoneel onderzoek heeft aangetoond dat een toegenomen hooggevoelige CRP (hg-CRP) leidt tot een verhoogd cardiovasculair risico en dat die stijging onafhankelijk is van de hoogte van het LDL-cholesterol<sup>1</sup>. Ook is aangetoond dat statines het hg-CRP doen dalen<sup>2</sup>.

**Analyse**  
M. Lemiengre

## Referentie

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

## Bestudeerde populatie

- 17 802 (van de 89 890 gescreeende) patiënten met een mediane leeftijd van 66 jaar (mannen  $\geq 50$  jaar en vrouwen  $\geq 60$  jaar); 38,2% vrouwen; zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis; LDL-cholesterol  $< 130$  mg% (gemiddeld 108 mg%); hg-CRP  $\geq 2$  mg/l; triglyceriden  $< 500$  mg%
- andere kenmerken: gemiddelde totale cholesterol 186 mg%, HDL-cholesterol 49 mg%; 15,8% rokers; 25,2% zwart of hispanic; 16,6% aspirinegebruikers; 41,4% met metabool syndroom
- exclusiecriteria: o.a. hypolipemiërende behandeling nu of vroeger, diabetes, systolische BD  $> 190$  mm Hg, diastolische BD  $> 100$  mm Hg.

## Onderzoeksopzet

- multicenter (1 315 centra in 26 landen), dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 1/1 randomisatie
- interventie: 20 mg rosuvastatine (n= 8901) versus placebo (n= 8901)
- follow-up: na dertien weken en vervolgens halfjaarlijks tot vijf jaar na inclusie
- vroegtijdige stopzetting na eerste doeltreffendheidsanalyse; wel verder geblindeerd onderzoek naar ongewenste effecten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor onstabiele angor, arteriële revascularisatieprocedure, bevestigde sterfte door een cardiovasculaire aandoening
- secundaire uitkomstmaten: elk onderdeel van het samengestelde eindpunt afzonderlijk en totale mortaliteit
- subgroepanalyse in functie van het cardiovasculaire risico
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- mediane follow-up: 1,9 jaar
- primaire uitkomstmaat: 0,77 per 100 persoonjaren in de rosuvastatine- versus 1,36 per 100 persoonjaren in de placebogroep; HR 0,56 (95% BI van 0,46 tot 0,69;  $p < 0,00001$ ); NNT 95 voor twee jaar behandeling (geschat op basis van Kaplan Meier curve)
- secundaire uitkomstmaten: significante winst in de rosuvastatinegroep voor elk onderdeel van het samengestelde eindpunt, behalve voor 'hospitalisatie voor onstabiele angor'; totale sterfte: 1,00 per 100 persoonjaren met rosuvastatine versus 1,25 per 100 persoonjaren met placebo (HR 0,80; 95% BI van 0,67 tot 0,97;  $p = 0,02$ )
- geen verschil in primaire uitkomstmaat tussen de verschillende subgroepen (mannen, vrouwen, laagrisicogroep, hoogrisicogroep)
- ongewenste effecten: geen verschillen voor de ongewenste klinische effecten voorzien in het studieprotocol; statistisch significante toename van gemiddelde HbA1c (0,1%) met rosuvastatine wat correleert met een significante toename van het aantal nieuwe gevallen van diabetes in de rosuvastatinegroep (270 versus 216 in de placebogroep,  $p = 0,01$ ).

## Besluit van de auteurs

Bij schijnbaar gezonde personen zonder hyperlipidemie maar met een verhoogd hoog-gevoelig CRP verlaagt rosuvastatine significant de incidentie van belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen.

**Financiering:** AstraZeneca verzamelde de data en coachte de centra maar speelde geen rol bij de analyse van de gegevens of bij de publicatie. Tot na de publicatie van het manuscript kregen ze geen toegang tot de geblindeerde gegevens.

**Belangenvermenging:** alle onderzoekers hebben banden met de farmaceutische industrie. De eerste onderzoeker zou mede-patenthouder zijn van de methode voor CRP-bepaling gebruikt in dit onderzoek<sup>3</sup>.

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-5.
3. Lubsen J. Jupiter-studie over rosuvastatine en risico op hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:216-7.
4. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(4):55-7.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment

to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;299:3007.

7. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008;337:1182-3.
8. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention—moving beyond JUPITER. [Comment]. *N Engl J Med* 2008;359:2280-3.
9. Koopmans PR. Jupiter-studie: voorlopig geen reden om meer mensen een statine te geven. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:218-9.
10. De JUPITER-studie over het gebruik van rosuvastatine in primaire preventie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:5-7.
11. Vandenbroucke JP. Dwalingen in de methodologie. XIV. Het voortijdig beëindigen van een gerandomiseerde trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1305-8.



## Methodologische beschouwingen

Methodologisch is er op het eerste zicht weinig op te merken. Het vertrekpunt is een hypothese, door observationeel onderzoek<sup>1</sup> onderbouwd en met een klinisch experiment als volgende logische stap. Men definieerde een onderzoekspopulatie die volgens de criteria van bestaande richtlijnen niet in aanmerking kwam voor statinetherapie (geen cardiovasculaire antecedenten, geen diabetes, geen hypertensie, laag cholesterol). Binnen deze onderzoeksgroep selecteerde men personen met een verhoogd hooggevoelig CRP. De randomisatie gebeurde correct. Voor het samengestelde eindpunt is per onderdeel een aparte analyse uitgevoerd zodat we kunnen uitmaken welk onderdeel het zwaarst doorweegt op het primaire eindpunt. Ook is er een analyse van de verschillende subgroepen. Het voorkomen van ongewenste effecten wordt opgevolgd.

## Resultaten kritisch doorlicht

### Statinestudie?

Er was sowieso een positief resultaat te verwachten. Het risico op hart- en vaatziekten neemt continu toe van lage tot hoge waarden van LDL-cholesterol en een behandeling met statines in standaarddosis verlaagt dit risico met ongeveer 25%. Deze procentuele daling zien we zowel in de primaire als in de secundaire preventiestudies<sup>4</sup>. De dosis die in deze studie gebruikt werd, is hoger dan de standaarddosis (10 mg). Niemand uit de placebogroep nam een statine. Daarin verschilt deze studie met eerdere statine-studies, waar 17% van de placebogroep tijdens de studie toch een statine nam waardoor de resultaten enigszins verdunden<sup>5,6</sup>. Deze studie geeft zeker niet aan in welke mate de verlaging van of het LDL-cholesterol of de CRP een risicoverlaging voorspelt. Er werd enkel aangetoond dat rosuvastatine zowel het LDL-cholesterol als de CRP, als het risico van hart- en vaatziekten verlaagt zonder verduidelijking van enige samenhang<sup>3,7</sup>.

### Patiënten<sup>7-9</sup>

Nogal wat commentatoren plaatsen vraagtekens bij de patiëntenpopulatie en merken op dat een belangrijk deel van de populatie wel in aanmerking zou komen voor behandeling. Zo had 41% van de patiëntengroep een 'metabool syndroom'. Dit 'metabool syndroom' kan men echter niet gebruiken voor de berekening van het cardiovasculaire risicoprofiel. 17% van de geïncludeerde patiënten gebruikte 'profylactisch' aspirine. De auteurs geven hier geen uitleg over. Omwille van het ontstekingswerend effect was een vergelijking met aspirine misschien zinvol geweest. Het absolute risico van een 'hard' eindpunt bestaande uit myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire mortaliteit was bijzonder laag in de placebogroep (0,85 per 100 patiëntjaren). Nochtans had 50% van de onderzoekspopulatie een Framingham risicoscore van >10%, wellicht als gevolg van de hogere leeftijd (gemiddeld 66 jaar). Alleen de patiënten die

tijdens een run-in periode van vier weken minstens 80 procent van de medicatie correct hadden genomen, werden uiteindelijk geïncludeerd. Dit zorgde ervoor dat 1 521 (2%) patiënten werden uitgesloten, wat kan wijzen op selectiebias.

## Interpretatie van de resultaten

'The primary outcome was the occurrence of a first major cardiovascular event'. Deze zin laat er geen twijfel over bestaan dat deelname aan het onderzoek werd beëindigd op het ogenblik dat zich een primaire uitkomst voordeed. Eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen die zich voordeden na de primaire uitkomst werden dus niet meer geregistreerd. We kunnen dus bijvoorbeeld niet nagaan of er zich toch nog een infarct voordeed na een revascularisatieprocedure<sup>3</sup>. Hebben we op die manier een correct zicht op de sterfte binnen de populatie?

Het voortijds beëindigen van de studie omdat het voordeel voor de behandelde groep te overtuigend was, is om ethische redenen te rechtvaardigen maar er blijft een risico van overschatting van het effect<sup>10,11</sup>.

Voor de subgroepanalyse publiceert men enkel de HR en geen absolute incidentiecijfers. Als gevolg hiervan kunnen we niet uitmaken hoe belangrijk het risico is per gestratificeerde subgroep. Hadden vrouwen een hoger risico dan mannen, of hoe groot was nu het risico bij de patiënten met een metabool syndroom<sup>2,3</sup>?

De berekening van een NNT van 25 voor het primaire eindpunt voor een gemiddelde studieduur van vijf jaar is eerder een flatterende hypothese. Er is trouwens voor geen enkel voorgesteld NNT een betrouwbaarheidsinterval berekend waardoor we geen idee hebben van de spreiding van de resultaten. Dit gunstige resultaat wegen we best af tegen de eventuele ongewenste effecten. Zo is het zeker wenselijk het aantal nieuwe diagnoses van diabetes type-2 op te volgen, zelfs na het stopzetten van de studie.

## Voor de praktijk

De hoge NNT's voor harde eindpunten (zonder vermelding van het betrouwbaarheidsinterval) laten toe te berekenen dat het momenteel 112.600 euro zou kosten om één eindpunt te vermijden, zonder rekening te houden met de grote screeningskost<sup>8</sup>. Dit is maatschappelijk gezien niet verdedigbaar. Bovendien geeft deze studie geen antwoord op de volgende vragen: moeten hoog sensitieve CRP-bepalingen het cardiovasculaire risico mee bepalen bij patiënten met lage lipidemie en zonder hypertensie of diabetes? Behandelen we patiënten met een dergelijk profiel met rosuvastatine aan de studiedosis of kunnen we eenzelfde effect verwachten met een andere statine in een analoge dosis? De bestaande aanbevelingen blijven dus ongewijzigd.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een hg-CRP >2, een normaal lipidenprofiel en zonder hypertensie of diabetes, een behandeling met rosuvastatine (20 mg per dag) een 1,2% daling geeft van het absolute risico van een eerste incident (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor onstabiele angor, arteriële revascularisatieprocedure of overlijden door een cardiovasculaire aandoening). Het gaat hier om een eerste studie die dit onderzoekt. De absolute risico's in de bestudeerde populatie zijn zeer klein en de ongewenste effecten van de interventie op lange termijn zijn onvoldoende bekend.

# Ademtherapie bij astma

- **Klinische vraag** Wat is het effect van het (opnieuw) aanleren van ademhalingstechnieken in vergelijking met een educatief programma bij astmapatiënten in de eerste lijn met een minder goede gezondheid?
- **Achtergrond** Ademhalingstechnieken (opnieuw) aanleren bij astmapatiënten gebeurt niet systematisch (er zijn geen aanbevelingen voor). Deze interventie had in een aantal studies een positief effect op de kwaliteit van leven en/of kon het gebruik van bronchodilatoren doen dalen. Toch was het volgens een systematische review van de Cochrane Collaboration niet mogelijk om betrouwbare conclusies te formuleren over het effect van ademtherapie<sup>1</sup>.

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Thomas M, McKinley RK, Mellor S, et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:55-61.

## Bestudeerde populatie

- 183 astmapatiënten (op 3 139 potentiële, schriftelijk uitgenodigde deelnemers) uit 10 huisartsenpraktijken in Leicester (U.K.) met een matige verslechtering van hun gezondheidstoestand op het vlak van astma (<5,5 punten op de **Asthma Quality of Life Questionnaire score - AQLQ**)
- exclusie: rokers.

## Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, enkelblinde studie
- interventie: drie sessies (met een interval van twee tot vier weken) ademtherapie onder begeleiding van een kinesitherapeut (n=94); controle: drie sessies educatief astmaprogramma onder begeleiding van een verpleegkundige, gespecialiseerd op het vlak van astma (n=89)
- ademtherapie: theoretische uitleg, aanleren van nasale en buikademhalingstechnieken en aanmoediging om deze dagelijks gedurende minstens tien minuten uit te voeren
- gegevensverzameling en analyse gebeurden door personen blind voor de interventie
- evaluatie bij aanvang en na één maand op basis van vragenlijsten en testen; evaluatie na zes maanden op basis van (met de post verstuurd) vragenlijsten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: AQLQ-score
- secundaire uitkomstmaten: spirometrie, bronchiale hyperreactiviteit, fractie uitgeademde stikstofmonoxide, eosinofilie bepaald in sputum, ACQ (Asthma Control Questionnaire), HAD (Hospital Anxiety and Depression) en NVL (Nijmeegse Vragenlijst) voor hyperventilatie
- **intention to treat-** en **per protocolanalyse**.

## Resultaten

- geen significant verschil in studie-uitval tussen beide groepen: 12% bij aanvang, 4,9% na één maand; 12,6% beantwoordde na zes maanden de vragenlijsten niet
- primaire uitkomstmaat: na één maand in beide groepen evenveel verbetering ten opzichte van de initiële waarden; na zes maanden meer verbetering in de interventiegroep met ademtherapie (*zie tabel*); in de per protocolanalyse meer verbetering na zes maanden in de interventiegroep; geen verschil in effect naargelang de hyperventilatiescore
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide groepen na één maand; voor sommige secundaire uitkomstmaten een beter effect met ademtherapie na zes maanden (*zie tabel*)
- respiratoire fysiologie, inflammatie of hyperreactiviteit: geen verschil ten opzichte van de initiële waarden.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het aanleren van ademhalingstechnieken de gezondheidstoestand op het vlak van astma en andere subjectieve patiëntparameters verbetert, zonder echter een invloed uit te oefenen op de fysiopathologie van astma. Bij patiënten met een slechtere kwaliteit van leven door astma kan ademtraining nuttig zijn, maar deze zal de nood aan ontstekingsremmers niet verminderen.

**Financiering:** *Asthma UK; de eerste auteur kreeg een onderzoeksbours van Asthma U.K.*

**Belangenvermenging:** *de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.*

Tabel. Significante veranderingen bij intention to treat analyse in de primaire uitkomstmaten na zes maanden voor ademtherapie en controle-interventie in vergelijking met de initiële waarden (gemiddelde verandering met 95% BI) en verschil tussen beide groepen (95% BI met p-waarde).

Uitkomstmaat	Ademtherapie gemiddelde verandering; 95% BI	Controlegroep gemiddelde verandering; 95% BI	Verskil tussen beide groepen 95% BI; p-waarde
<b>Primair</b>			
AQLQ	1,12; 0,92 tot 1,32	0,74; 0,51 tot 0,97	0,38 (NTT 5,6); 0,08 tot 0,68; 0,01
<b>Secundair</b>			
Angst (HAD)	-1,07; -1,64 tot -0,51	-0,02; -0,72 tot 0,68	-1,05; -1,94 tot -0,16; 0,02
Depressie (HAD)	-0,31; -0,72 tot 0,10	0,44; -0,08 tot 0,94	-0,75; -1,40 tot -0,10; 0,03
Hyperventilatie (NVL)	-6,70; -8,25 tot -5,15	-3,54; -5,11 tot -1,97	-3,16; -5,35 tot -0,97; 0,005

## Methodologische beschouwingen

De initiële hypothese van de auteurs was dat het (opnieuw) aanleren van ademhalings technieken de gezondheidstoestand en de controle op het vlak van astma zou verbeteren, zonder een invloed te hebben op de objectieve fysiologische en inflammatoire parameters. Ze kozen dus hun uitkomstmaten in functie van deze doelstelling. De rekrutering van de patiënten gebeurde op vrijwillige basis. Het is dus niet zeker dat deze steekproef representatief is voor de algemene populatie. Misschien waren de deelnemers patiënten die meer openstonden voor de voorgestelde aanpak. De evaluatie gebeurde op basis van subjectieve uitkomstmaten en was niet dubbelblind. Dat kan leiden tot bias, maar er is geen procedure om de kwaliteit van leven te meten bij een interventie zonder placebo als controle. De studie-uitval tijdens de interventie was gelijklopend in beide groepen en aanvaardbaar (9% na één maand; 12,6% beantwoordde de vragenlijsten niet na zes maanden). In de publicatie vermelden de auteurs niets over een eventuele powerberekening.

## Interpretatie van de resultaten

De AQLQ is het meetinstrument voor de primaire uitkomstmaat. Een verandering van minstens 0,5 punten wordt beschouwd als klinisch relevant. In de twee groepen is er een significante verbetering voor dit criterium, maar naar onze mening is dit verschil tussen de twee groepen klinisch niet relevant (een verschil van 0,38 punten en dus niet minstens 0,5 punten). De auteurs vermelden dit in hun discussie. Ze argumenteren dat de drempel voor een klinisch relevant verschil tussen twee groepen niet vastligt. Dit is voor ons moeilijk aanvaardbaar. In deze context een NNT berekenen van 6 (zonder het betrouwbaarheidsinterval te vermelden) lijkt ons geen betrouwbare manier om het klinische nut van een interventie voor te stellen.

De auteurs gaan uitgebreid in op het belang van de spontane evolutie van astma en het placebo-effect bij de patiënt door de aandacht van een zorgverlener. Dat zou kunnen verklaren waarom er na één maand geen verschil was. De auteurs wijzen er op dat er na zes maanden echter wel een verschil was en dat de interventie dus een eigen specifiek effect heeft, bovenop het placebo-effect. Ook al gaan we akkoord met de auteurs over hun analyse van de resultaten na zes maanden, toch hebben we vragen bij hun analyse van de resultaten na één maand. Het gebrek aan verschil in resultaten ten opzichte van de initiële hyperventilatiescore (NVL) toont aan dat deze vragenlijst weinig instructief is om het potentiële nut van een interventie te evalueren. We willen ook wijzen op het gebrek aan verbetering van de

fysiopathologische parameters van astma na één maand. Na zes maanden zijn hierover geen gegevens beschikbaar (net zomin als voor het gebruik van geneesmiddelen voor astma). Ten slotte is het besluit van de auteurs in de tekst veel genuanceerder dan in het abstract van de publicatie. Op het einde van hun discussie stellen ze dat ademtraining een mogelijke plaats heeft bij patiënten met licht tot matig, onvoldoende gecontroleerd astma, maar dat dit moet samengaan met patiëntinformatie over de noodzaak om de anti-inflammatoire, medicamenteuze behandeling verder te zetten.

## Andere studies

Een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration (tot september 2003) naar gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies kon slechts zeven studies includeren van de 42 gevonden publicaties<sup>1</sup>. Het gaat zowel om gehospitaliseerde patiënten als om eerstelijnspatiënten met de diagnose van astma, gebaseerd op internationale criteria of op de diagnose van de arts. De geïncludeerde studies moesten resultaten bevatten over kwaliteit van leven. De auteurs merken van meetaf aan op dat de definities van adem oefeningen en het (opnieuw) aanleren ervan sterk uiteenlopen. In enkele studies is het nut van ademtherapie aangetoond doordat patiënten minder beroep deden op bronchodilatoren (twee studies), door het verminderen van het aantal acute exacerbaties (drie studies, maar met verschillende uitkomstmaten) of door een verbetering van de kwaliteit van leven (twee studies). Men vergeleek hier met 'geen actieve controle' of met een educatief programma. Omwille van de heterogeniteit was het volgens de auteurs niet mogelijk uit het geheel van deze studies betrouwbare conclusies te trekken. Er was een gunstige tendens op het vlak van kwaliteit van leven voor sommige uitkomstmaten. Slechts twee studies onderzochten echter specifiek de kwaliteit van leven. In één studie gebeurde dit aan de hand van de vragenlijst van **Marks, Dunn en Woolcock**<sup>2</sup> en in de andere studie op basis van de AQLQ en de NVL<sup>3</sup>. De hoofdauteur van deze Cochrane review toonde reeds eerder het nut aan van de combinatie van ademtherapie en relaxatie (Papworth) bij een kleine groep astmapatiënten ( $n=85$ )<sup>4</sup>. Dit voordeel situeerde zich op het vlak van respiratoire symptomen (**St George's Respiratory Symptoms Questionnaire - SGRQ**). Deze drie studies die de kwaliteit van leven onderzoeken, met elkaar vergelijken is dus moeilijk, vermits ze elk een verschillende uitkomstmaat hanteren.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat ademtherapie mogelijk een voordeel heeft bij licht tot matig, slecht gecontroleerd astma. Dit was reeds eerder aangetoond. Het bewijs blijft echter zwak en de klinische relevantie staat niet vast. De basisbehandeling van astma blijft een anti-inflammatoire en bronchodilaterende behandeling in functie van de symptoomcontrole en het stadium van de aandoening.

## Referenties

1. Holloway E, Ram FS. Breathing exercises for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
2. Bowler SD, Green A, Mitchell CA, et al. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust* 1998;169:575-8.
3. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. Breathing retraining for dysfunctional breathing in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:110-5.
4. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007;62:1039-42.

# Vitamine D-analogen voor chronisch nierlijden

- **Klinische vraag** Wat is het effect van vitamine D-sterolen en nieuwe analogen op de biochemische merkers van het botmetabolisme en op de cardiovasculaire en totale mortaliteit bij patiënten met chronisch nierlijden in vergelijking met placebo en andere behandelingen?
- **Achtergrond** De stoornissen in de huishouding van de botmineralen (hypocalcemie, hyperfosfatemie, hyperparathyroïdie) bij patiënten met chronisch nierlijden veroorzaken niet alleen botziekten, maar zijn ook geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire en globale mortaliteit<sup>1</sup>. Vitamine D-sterolen (calcitriol of alfacalcidol) en nieuwe analogen (oxacalcitriol, doxercalciferol, paricalcitol, falecalcitriol) worden gebruikt om hyperparathyroïdie te behandelen.

## Analyse

G. A. Verpooten

## Referentie

Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (januari 1966 tot juli 2007), EMBASE (januari 1980 tot juli 2007), Cochrane Renal Group Renal Health Library en Cochrane Central Register of Controlled Trials.

### Geselecteerde studies

- 76 gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies met vergelijking van vitamine D versus placebo, van verschillende vormen van vitamine D onderling en van verschillende doses of toedieningsschema's van vitamine D
- met surrogaat biochemische eindpunten en harde patiëntgebonden eindpunten
- exclusie: studies met uitsluitend patiënten met niertransplantatie of parathyroïdectomie, studies met vitamine D voor osteoporose.

### Bestudeerde populatie

- 3667 patiënten met chronisch nierlijden in om het even welk stadium
- 6 tot 266 patiënten per studie; 79% van de studies inclusie minder dan 60 patiënten.

## Uitkomstmeting

- verschil tussen vitamine D en placebo, tussen verschillende vormen van vitamine D onderling en tussen verschillende doses of toedieningsschema's van vitamine D in:
  - biochemische parameters (calcemie, fosfatemie, calcium x fosforproduct, serumactiviteit van alkalische fosfatase en serumconcentratie van het parathyroïd hormoon (PTH))
  - patiëntgebonden uitkomstmaten (globale en cardiovasculaire mortaliteit, fracturen, parathyroïdectomie en botpijn)
- relatief risico (RR) voor dichotome en gewogen gemiddeld verschil (WMD) voor continue variabelen
- analyse volgens random effects model.

## Resultaten

- geen enkel significant verschil voor patiëntgebonden uitkomstmaten (mortaliteit, botpijn, vasculaire verkalking of parathyroïdectomie) tussen vitamine D en placebo, verschillende vormen van vitamine D onderling en verschillende toedieningsschema's van vitamine D (8 studies)
- vitamine D-sterolen versus placebo: verhoogd risico van hypercalcemie (RR 2,37; 95% BI van 1,16 tot 4,85) en hyperfosfatemie (RR 1,77; 95% BI van 1,15 tot 2,74) zonder daling van PTH-serumconcentratie
- nieuwe vitamine D-analogen versus placebo: verhoogd risico van hypercalcemie (RR 5,15; 95% BI van 1,06 tot 24,97) maar niet van hyperfosfatemie; significante daling van PTH-serumconcentratie (WMD -10,77 pmol/l; 95% BI van -20,51 tot -1,03)
- geen significante verschillen in biochemische eindpunten tussen vitamine D-sterolen en nieuwe vitamine D-analogen (5 studies)
- geen significante verschillen in biochemische eindpunten tussen dagelijkse of intermitterende toediening van vitamine D
- significant grotere daling van PTH met intraveneuze toediening van hogere doses versus orale toediening van lagere doses vitamine D (WMD -9,47 pmol/l; 95% BI van -18,14 tot -0,80).

## Besluit van de auteurs

Vitamine D doet de serumconcentratie van PTH niet op een consistente manier dalen en de winst op het vlak van klinische uitkomstmaten is onduidelijk. Voor patiënten met een chronische nierziekte blijft de waarde van een behandeling met vitamine D onzeker.

**Financiering:** partiële financiering door de Cochrane Renal Group die niet is tussengekomen in de opzet of het verloop van de studie.

**Belangenvermenging:** één van de auteurs was werknemer bij Diavrum; een andere deed 'consultancies' en ontving honoraria van Abbott.

1. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
2. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
3. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168:397-403.
4. Spasovski CB, Bervoets AR, Behets CJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1159-66.

5. Couttenye MM, D'Haese PC, Deng JT, et al. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2144-50.
6. Bushinsky DA. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: *Primer on Kidney Diseases, 4th edition*. Greenberg A (editor); National Kidney Foundation, Elsevier Saunders 2005, p. 120-130.
7. Drüeke TB, Lacour B. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. In: *Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edition*. Freehally J, Floege J and Johnson RJ (editors); Mosby 2007, p. 123-140.
8. *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, guideline 7.*
9. *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, guideline 14.3d.*



## Methodologische beschouwingen

De zoektocht in de literatuur, data-extractie en meta-analyse van de resultaten gebeurden op een correcte manier. Voor alle uitkomstmaten werd de statistische heterogeniteit tussen de studies onderzocht met de  $\text{Chi}^2$ - en de  $\text{I}^2$ -test. In het geval van heterogeniteit voerden de onderzoekers een meta-regressieanalyse uit. De reden van heterogeniteit kon echter niet altijd gevonden worden. Selectiebias is niet onderzocht.

## Resultaten in perspectief

De onderzoekers kozen terecht voor mortaliteit als voorname patiëntgebonden uitkomstmaat. Na pooling was er geen winst van vitamine D op het vlak van mortaliteit. Slechts drie van de in totaal 76 geïncludeerde studies onderzochten dit eindpunt. De RCT's waren bovendien te beperkt in aantal deelnemers en de follow-up was te kort om mortaliteit te kunnen evalueren. In observationele studies met dialysepatiënten is daarentegen wel een gunstig effect van vitamine D op de mortaliteit aangetoond<sup>2</sup>. Ook een recente observationele studie bij 520 patiënten met chronisch nierlijden toonde na twee jaar een winst in overleving en een daling in het risico van dialyse bij de groep die calcitriol ( $n=258$ ) had gekregen<sup>3</sup>.

Deze meta-analyse levert geen bijkomende informatie op over het effect van vitamine D op het botmetabolisme bij patiënten met chronisch nierlijden. Het gebruik van biochemische surrogaateindpunten om het effect van vitamine D op het bot na te gaan is weinig relevant. Ook de relatie tussen fosfatemie en mortaliteit is niet lineair. Zowel hypocalcemie als hyperfosfatemie zijn geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. De relatie tussen de concentratie parathyroïd hormoon (PTH) en het botmetabolisme is complex. De hypothese dat botziekte bij nierfalen steeds wordt veroorzaakt door een versnelde bot turn-over (botaafbraak + botopbouw) als gevolg van hyperparathyroïdie, is meermaals door goed uitgevoerde studies weerlegd<sup>4,5</sup>. Een laag PTH bij een patiënt met chronisch nierlijden kan een teken zijn van adynamische botziekte, waarbij zowel botaafbraak als botopbouw zijn stilgevallen. Studies met botbiopsie toonden aan dat adynamische botziekte en osteomalacie (verminderde botmineralisatie door vitamine D-deficiëntie) bij patiënten met chronisch nierlijden zeer frequent zijn<sup>4</sup>.

De belangrijkste bevinding van deze meta-analyse is dat hypercalcemie een belangrijk ongewenst effect is van elke vorm van vitamine D. Hypercalcemie is niet ongevaarlijk: naast de effecten op het vaatstelsel kan hypercalcemie aanleiding geven tot stoornissen in het centrale zenuwstelsel en tot hartritmestoornissen<sup>6,7</sup>.

## Voor de praktijk

In het licht van de huidige gegevens is de rol van vitamine D voor de behandeling van stoornissen in de botmineraalhuishouding bij patiënten met chronisch nierlijden beperkt, vooral wegens het gevaar van hypercalcemie. In het geval van ernstige hypocalcemie door hypovitaminose D, vastgesteld door meting van het 25(OH)-vitamine D, kan ook bij nierpatiënten 'gewone' vitamine D3 (colecalfiferol) gebruikt worden<sup>8</sup>. In het geval van ernstige hypocalcemie na parathyroïdectomie worden best vitamine D-analogen gebruikt<sup>9</sup>. In België zijn de intraveneuze vormen van vitamine D-analogen echter niet beschikbaar.

### ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse onderlijnt dat bij chronische nierinsufficiëntie het systematische gebruik van vitamine D-sterolen en nieuwe analogen geen winst oplevert op het vlak van mortaliteit en gepaard gaat met een toegenomen risico van hypercalcemie.



# Het effect van een slaapinterventie bij baby's met slaapproblemen

- **Klinische vraag** Wat is bij kinderen van acht maanden met slaapproblemen na twee jaar het effect op de psychische gezondheid van moeder en kind van gedragstherapie in vergelijking met standaardzorg?
- **Achtergrond** De prevalentie van slaapproblemen bij kinderen bedraagt ongeveer 45% in het eerste levensjaar en daalt tot ongeveer 15% op de leeftijd van twee jaar. Depressie en angst bij de moeder zijn nauw verbonden met slaapproblemen bij jonge kinderen. Een eerste publicatie van de 'Infant Sleep Study' bij kinderen van acht maanden met slaapproblemen toonde aan dat gedragstherapie slaapproblemen bij het kind en depressieve symptomen bij de moeder op korte termijn (na tien en twaalf maanden) verbetert<sup>1</sup>. Of deze resultaten behouden blijven op lange termijn (na twee jaar) wordt in deze publicatie verder onderzocht. Daarnaast willen de auteurs nagaan wat het effect is op de moeder-kind relatie en op de mentale gezondheid van het kind.

## Analyse

E. Van Hoecke

## Referentie

Hiscock H, Bayer JK, Hampton A, et al. Long-term mother and child mental health effects of a population-based infant sleep intervention: cluster-randomised, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:621-7.

## Bestudeerde populatie

- rekrutering: 739 kinderen van vier maanden oud, opgevolgd door een Maternal and Child Health (MCH) verpleegkundige in zes regio's van Melbourne
- inclusie: 328 kinderen van zeven maanden oud met een slaapprobleem gerapporteerd door de moeder
- exclusiecriteria: kinderen geboren vóór 32 weken zwangerschapsduur en moeders die onvoldoende Engels spreken
- geen significant verschil in basiskarakteristieken tussen de onderzoeksgroepen.

## Onderzoeksopzet

- **clustergerandomiseerd**, gecontroleerd onderzoek
- gedragsinterventie (n=174) versus standaardzorg (n=154), uitgevoerd door een MCH-verpleegkundige
- gedragsinterventie: 'graduated extinction' (steeds langer wachten om te reageren op het huilende kind) of 'adult fading' (steeds minder lang bij het kind blijven vooraleer het inslaapt); MCH-verpleegkundige opgeleid door pediater en kinderpsycholoog in twee sessies van 2,5 uur
- standaardzorg: gewone opvolging; geen specifieke opleiding van de MCH-verpleegkundige
- vragenlijst door de moeder ingevuld op tien en twaalf maanden en op twee jaar (of zeventien maanden na randomisatie).

## Uitkomstmeting

- depressie bij de moeder (Edinburgh Postnatal Depression Scale; met afkappunt >9 voor depressie in de gemeenschap en >12 voor depressie in studieverband); opvoedingsstijl (Parent Behavior Checklist); mentale gezondheid van het kind (Child Behavior Checklist for Children); aanwezigheid van slaapproblemen bij het kind (ja of nee); kwaliteit moeder-kind relatie (VAS)
- **intention to treat analyse**
- correctie van de resultaten voor confounders.

## Resultaten

- studie-uitval: 31 kinderen (18%) in de interventie- en 25 (16%) in de controlegroep
- na twee jaar: significant minder depressie bij moeders in de interventie- versus de controlegroep (voor EPDS >9: 15,4% vs 26,4%; **odds ratio** 0,41 (95% BI van 0,20 tot 0,86); voor EPDS >12: 4,2% vs 13,2%; **odds ratio** 0,20 (95% BI van 0,07 tot 0,60))
- na twee jaar: geen significante verschillen tussen beide groepen voor opvoedingsstijl, mentale gezondheid van het kind, aanwezigheid van slaapproblemen (27,3 % in de interventiegroep versus 32,6% in de controlegroep)
- na twee jaar: 46 op 55 moeders vermeldden een positief effect van de interventie op de moeder-kind relatie.

## Besluit van de auteurs

De gedragsinterventie door getrainde verpleegkundigen bij ouders met kinderen met slaapproblemen op de leeftijd van acht maanden, resulteerde in een blijvend positief effect op depressie bij de moeder. Op lange termijn kon men geen ongewenste effecten aantonen op de opvoedingsstijl van de ouders of op de mentale gezondheid van het kind. Deze interventie toonde aan dat het mogelijk is om binnen een goed functionerende eerstelijnsgezondheidszorg aan iedereen effectieve secundaire preventie te bieden.

**Financiering:** Pratt Foundation, National Health and Medical Research Council Capacity Building Grant en Australian Rotary Health Research Fund

**Belangenvermenging:** de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

1. Hiscock H, Bayer J, Gold L, et al. Improving infant sleep and maternal mental health: a cluster randomised trial. *Arch Dis Child* 2007;92:952-8.  
2. *International Classification of Sleep Disorders. Second Edition*, Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.  
3. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of post natal depression: development of a 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-86.

4. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *An American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep* 2006;29:1263-75.  
5. Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, et al. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep* 2006;29:1277-80.

## Methodologische beschouwingen

Deze studie is interessant omdat ze de langetermijneffecten van een interventie onderzocht binnen een algemene populatie. Toch zijn er enkele beperkingen: de informatie zowel over het slaappatroon van het kind als over de gemoedstoestand van de moeder, werd door de moeder zelf gerapporteerd, wat tot bias kan leiden. Het is namelijk mogelijk dat depressieve moeders de slaap van hun kind vlugger als een probleem ervaren, waardoor het moeilijk wordt om de percentages slaapproblemen correct te interpreteren. Bovendien is de bevraging van het slaapprobleem dichotoom (wel of niet aanwezig). Het zou zinvol geweest zijn om objectievere criteria te gebruiken zoals frequentie (vb. aantal keer wakker per nacht of per week), ernst (vb. duur van wakkere periodes) en chroniciteit (vb. weken of maanden). De auteurs berekenden de power van de studie op basis van slaapproblemen bij het kind, terwijl ze in deze publicatie depressie bij de moeder als primaire uitkomstmaat voorstellen.

## Interpretatie van de resultaten

Er is meer uitval in de interventiegroep dan in de controlegroep, maar dit zou de resultaten niet beïnvloed hebben. Op korte termijn (tien en twaalf maanden) zag men een positief effect van de gedragsinterventie op het slaapprobleem van het kind<sup>1</sup>. Na twee jaar bleef dit positief effect behouden, maar was er geen significant verschil meer tussen de interventie- en de controlegroep. Volgens de 'International Classification of Sleep Disorders'<sup>2</sup> is er een duidelijk onderscheid tussen het 'sleep onset association type', een slaapprobleem waarbij het kind de ouderlijke aanwezigheid nodig heeft om in slaap te vallen en het 'limit-setting type', een slaapprobleem waarbij het kind weigert om te gaan slapen en ouders moeite hebben om dit te begrenzen. Het eerste type komt vooral voor in het eerste levensjaar en uit zich door veelvuldig wakker worden in de nacht en wenen tot de ouders komen, het tweede type zien we vooral rond de leeftijd van 2 jaar<sup>2</sup>. Het zou kunnen dat er zich tijdens het verloop van dit longitudinaal onderzoek een wijziging heeft voorgedaan in het type slaapprobleem met als gevolg dat het significante verschil tussen de interventie- en de controlegroep verdween.

Na twee jaar rapporteerden moeders in de interventiegroep significant minder depressieve symptomen dan moeders in de controlegroep. Ongeveer 40% van de moeders die bij aanvang van de studie een slaapprobleem bij hun kind rapporteerde had een EPDS-score >9. Door het kiezen van een sensitief afkappunt is het mogelijk dat het aantal vals-positieven toenam en het aantal moeders met depressieve symptomen overschat werd<sup>3</sup>. Bovendien kunnen we uit deze studie niets besluiten over een rechtstreeks verband tussen de aanpak van het slaapprobleem bij het kind en de daling van depressieve symptomen bij de moeder.

## Andere studies

In twee overzichtsartikels rapporteerde 94% van de artikels (49/52) over gedragsinterventies voor slaapproblemen (vooral psycho-educatie en graduele extinctie) bij kinderen van 0 tot 5 jaar een klinisch significante verbetering van het slaapprobleem<sup>4,5</sup>. Bij gemiddeld 82% (range 10% tot 100%) van de kinderen verbeterde het slaapprobleem na drie tot zes maanden. Er zijn weinig gegevens over resultaten na meer dan één jaar opvolging.

Dezelfde literatuurstudies besloten dat de aanpak van het slaapprobleem positieve effecten had op het algemeen welbevinden van de ouders: minder symptomen van depressie, efficiëntere ouderschapsstijl, verbeterde huwelijks-satisfactie en verminderde ouderlijke stress.

## Voor de praktijk

De literatuur en de praktijk leren ons dat een gedragsaanpak voor slaapproblemen bij jonge kinderen zeer efficiënt is en de secundaire gevolgen zoals het algemeen welbevinden bij de ouders, kan beperken. Het zou zinvol zijn dat eerstelijnsgezondheidswerkers op de hoogte zijn van deze gedragsaanpak en dit na de nodige vorming toepassen binnen hun praktijk.

### ● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat gedragsinterventies voor slaapproblemen bij kinderen van zes maanden efficiënt zijn op korte en op lange termijn, en ook positieve effecten hebben op depressieve gevoelens bij de moeder.



## ● $\beta$ -blokkers in de primaire preventie van hartfalen bij patiënten met hypertensie

P. De Cort

Minerva besprak recent drie meta-analyses die argumenteren dat het gebruik van een hydrofiele  $\beta$ -blokker in geval van essentiële hypertensie bij 60-plussers niet langer eerste keuze is<sup>1</sup>. Messerli was de eerste die in dit verband een waarschuwende vinger opstak<sup>2</sup>. Aanleiding hiervoor was dat men tot op heden in de V.S. nog steeds zeer veel  $\beta$ -blokkers voorschrijft als primaire preventie van CVA en totale mortaliteit bij niet-gecompliceerde hypertensiepatiënten.

Daarom springt hij terug op de barricades als mede-auteur van een nieuw literatuuronderzoek<sup>3</sup>. De auteurs focussen deze keer op de eventuele preventie van hartfalen door middel van  $\beta$ -blokkers (primaire uitkomstmaat). Deze degelijke meta-analyse includeerde 12 RCT's met 112 177 hypertensiepatiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 52 tot 76 jaar en gemiddelde systolische bloeddruk van 172 mmHg (149-197) en gemiddelde diastolische bloeddruk van 96 mmHg (86-108). Resultaat: het bloeddrukverlagende effect van de  $\beta$ -blokkers is gelijkaardig aan dat van alle andere middelen. Dit resulteert in een gelijke reductie van hartfalen, zowel bij jongere als bij oudere patiënten. In 66% van de gevallen is de gebruikte  $\beta$ -blokker het hydrofiele atenolol. Bij patiënten jonger dan 60 jaar behandeld met een  $\beta$ -blokker was er een significante reductie van het aantal CVA's (secundaire eindpunt) (RR 0,78; 95% BI van 0,65 tot 0,94), maar bij ouderen was er een toename (RR 1,19; 95% BI van 1,11 tot ,28). Voor de andere secundaire eindpunten (totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, fataal plus niet-fataal hartinfarct en beroerte) waren er geen verschillen, noch met de verschillende geneesmiddelen, noch bij jongere of oudere patiënten. Eerder verwarrend zijn de plots die de correlatie weergeven tussen RRR van hartfalen en bloeddruk en duur van follow-up. De significanties en de grootte van de correlatiecoëfficiënten zijn niet vermeld. Nochtans vermoedt de aandachtige lezer met één oogopslag dat ze niet significant zullen zijn.

Deze meta-analyse toont geen meerwaarde aan van  $\beta$ -blokkers voor hartfalen ten opzichte van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen. In de praktijk is het echter zo dat  $\beta$ -blokkers als eerste keuze voor de behandeling van hypertensie, beter voorzichtig gebruikt worden bij ouderen.

### Referenties

1. De Cort P.  $\beta$ -blokkers bij hypertensiepatiënten jonger of ouder dan 60 jaar. *Minerva* 2007;6(3):36-8.
2. De Cort P. Zijn  $\beta$ -blokkers nog eerste keus bij primaire hypertensie? *Minerva* 2006;5(4):53-5.
3. Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1062-72.

## ● Acne: benzoylperoxide, clindamycine of beide?

P. Chevalier

Minerva besprak een studie over het effect van verschillende lokale behandelingen voor acné (twee maal per dag), met of zonder lokale of orale antibiotica (oxytetracycline, minocycline)<sup>1</sup>. Bij patiënten met een lichte tot matige vorm van acné (Leeds-score van 0 tot 12) had toevoeging van erythromycine aan benzoylperoxide (5%) geen meerwaarde als lokale behandeling. Het effect van de associatie was niet superieur aan het effect van elke afzonderlijke behandeling.

In 2008 verscheen een publicatie van twee identieke, dubbelblinde RCT's<sup>2</sup>. Hierin werd het effect van de vaste combinatie clindamycinefosfaat (1,2%) + benzoylperoxide (2,5%) vergeleken met het effect van de afzonderlijke middelen en van alleen het excipiënt bij 2 813 patiënten van minstens 12 jaar oud met een matige tot ernstige vorm van acné bepaald aan de hand van de Evaluator Global Severity Score (EGSS). Deze scorelijst varieert van 0 (gezonde huid) tot 5 (zeer ernstige vorm van acné). De methodologie van dit onderzoek was correct. De studie duurde twaalf weken. De vaste associatie had meer effect op de evolutie van de inflammatoire en niet-inflammatoire letsels en op de ernst van de acné. Zowel de onderzoeker als de patiënten evalueerden deze beide eindpunten. In deze studie werd de behandeling slechts één maal per dag toegepast en de concentratie benzoylperoxide was lager dan in de vroegere studies. Volgens de auteurs veroorzaakt benzoylperoxide 5% meer irritatie en tonen enkele studies aan dat de concentraties van 2,5%, 5% en 10% even effectief zijn. Het gebruik van verschillende classificaties voor acné bemoeilijkt de vergelijking van de resultaten van dit onderzoek met de resultaten van vroegere studies<sup>1</sup>. In *Clinical Evidence*<sup>3</sup> vinden we geen informatie over het effect van de vaste associatie van benzoylperoxide met antibiotica.

Deze studie toont aan dat de associatie van clindamycine 1,2% met benzoylperoxide 2,5% een gunstig effect heeft bij de behandeling van acné. In andere studies is het nut van de associatie van een antibioticum met benzoylperoxide niet aangetoond.

### Referenties

1. Chevalier P. Antibacteriële behandeling van acné. *Minerva* 2005;4(8):133-5.
2. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, et al. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:792-800.
3. Purdy S, DeBerker D. Acne vulgaris. *Clinical Evidence*, 2008. Search date June 2007.



In 2006 publiceerde Minerva een bespreking over het nut van de associatie van dipyridamol met aspirine na een mineur CVA of TIA (ESPRIT-studie)<sup>1</sup>. Deze studie had een aantal methodologische beperkingen: het was een open label studie en de co-behandelingen waren niet bekend. Door het toevoegen van dipyridamol met vertraagde vrijstelling aan aspirine bleek dat een waarschijnlijk beperkt aantal patiënten met mineur CVA of TIA, een bijkomend, maar gering voordeel had op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit, maar niet op het vlak van cardiovasculaire of totale mortaliteit. De auteurs van de ESPRIT-studie voerden ook een meta-analyse uit, gebaseerd op een systematische zoektocht naar vergelijkingen tussen dipyridamol + aspirine versus alleen aspirine.

Dezelfde auteurs publiceerden in 2008 een nieuwe meta-analyse van dezelfde studies, maar nu met individuele patiëntgegevens<sup>2</sup>. Hiermee wilden ze het voordeel van de behandeling onderzoeken in functie van het initiële risico. Ze stellen (opnieuw) vast dat de therapeutische associatie een meerwaarde heeft ten opzichte van aspirine alleen (HR 0,82; 95% BI van 0,72 tot 0,92) voor de samengestelde uitkomstmaat van vasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Dit gunstige effect wordt vastgesteld in alle subgroepen op basis van leeftijd ( $\geq 65$  jaar), geslacht, initieel CVA, hypertensie, diabetes, myocardischemie, dosis aspirine, type vasculair letsel en vorm van dipyridamol.

Deze resultaten doen geen afbreuk aan onze terughoudendheid over de meerwaarde van de associatie boven aspirine alleen. Wanneer we de resultaten van de subgroepenanalyses nader bekijken, stellen we vast dat, in tegenstelling tot wat de auteurs suggereren, er geen statistisch significante meerwaarde is van de associatie in de volgende situaties: dosis aspirine  $\geq 75$  mg, vrouwen, post TIA, geen hypertensie, wel diabetes of myocardischemie en gebruik van dipyridamol met onmiddellijke vrijstelling. Gelijktijdige andere behandelingen zijn nog steeds niet in rekening genomen.

In deze nieuwe meta-analyse met individuele patiëntgegevens is bij post CVA-patiënten niet in alle vastgelegde subgroepen aangetoond dat de associatie van dipyridamol met aspirine superieur is aan aspirine alleen. De meta-analyse verandert niets aan onze vroegere terughoudendheid tegenover een duidelijke meerwaarde van de associatie bij alle patiënten na een mineur CVA of TIA.

### Referenties

1. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? Minerva 2006;5(7):104-6.
2. Halkes PH, Cray LJ, Bath PM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1218-23.

## Is er nog een plaats voor rosiglitazon?

Minerva bracht de cardiovasculaire risico's van rosiglitazon reeds verschillende malen onder de aandacht van de lezers. Een eerste meta-analyse was gebaseerd op gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies. Deze toonde aan dat bij diabetes type-2 patiënten rosiglitazon een groter risico gaf voor myocardinfarct en waarschijnlijk ook voor cardiovasculaire sterfte dan placebo of een ander oraal antidiabeticum<sup>1</sup>. Een tweede meta-analyse met een striktere methodologie bevestigde deze resultaten en toonde eveneens aan dat het risico van hartfalen stijgt (RR 2,09; 95% BI van 1,52 tot 2,88;  $p < 0,001$ )<sup>2</sup>. Minerva besprak in 2008 de ACCORD-studie<sup>3</sup>. Met een intensieve behandeling (voor 90% met rosiglitazon) was het overlijdensrisico groter dan met een minder intensieve behandeling. Voornamelijk op basis van deze laatste studie vermelden de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD) in hun laatste consensusstuk dat rosiglitazon geen plaats meer heeft bij de aanpak van diabetes type-2. Volgens deze consensus is de baten/risicoverhouding niet gunstig en zijn er andere therapeutische keuzes beschikbaar<sup>4</sup>. Voor pioglitazon is dit risico niet aangetoond<sup>5</sup>.

In 2008 verscheen een cohortonderzoek bij Amerikaanse 65-plussers<sup>6</sup> waaruit blijkt dat ook het risico van mortaliteit door eender welke oorzaak groter is met rosiglitazon dan met pioglitazon (15% meer mortaliteit; 95% BI van 5 tot 26%). Hetzelfde geldt voor het risico van congestief hartfalen (13% meer risico; 95% BI van 1 tot 26%). De auteurs vermelden

Een consensus van internationale diabetesverenigingen beveelt aan om niet langer rosiglitazon voor te schrijven omwille van de risico's en de beschikbare alternatieven. Dit bevestigt de conclusies van vroegere Minervabesprekingen en andere recent gepubliceerde gegevens.

dat de resultaten gecorrigeerd werden voor talrijke patiëntkenmerken, zonder te specificeren over welke van de onderzochte kenmerken het hier precies gaat (diabetescomplicaties, andere pathologieën, cardiovasculaire procedures, gebruik van cardiovasculaire geneesmiddelen of van antidiabetica).

### Referenties

1. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. Minerva 2007;6(8):126-7.
2. Chevalier P. Rosiglitazon: bevestiging van het cardiovasculaire risico. Minerva 2008;7(3):48.
3. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio-(micro- en macro-)vasculair risico. Minerva 2008;7(7):108-9.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193-203.
5. Chevalier P. Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica. Minerva 2008;7(1):2-3.
6. Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. Arch Intern Med 2008;168:2368-75.

## ● Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten

P. Chevalier

Het probleem van de cardiovasculaire veiligheid van orale antidiabetica kwam reeds herhaaldelijk ter sprake in Minerva, vooral naar aanleiding van talrijke publicaties over de risico's van rosiglitazon<sup>1-5</sup>. Voor rosiglitazon is het toegenomen cardiovasculaire risico duidelijk bewezen. Voor pioglitazon is het verhoogde cardiovasculaire risico niet aangetoond en is er zelfs een voordeel gesuggereerd ten opzichte van andere orale antidiabetica (o.a. van rosiglitazon!) behalve op het vlak van hartfalen. Deze resultaten zijn echter gebaseerd op weinig betrouwbare gegevens<sup>4</sup>.

Hoe zit het met de andere orale antidiabetica? Een systematisch overzicht van peer-reviewed en gepubliceerde studies onderzoekt deze vraag<sup>6</sup>. De auteurs excluseren de oudere hypoglykemiërende sulfamiden en de alfa-glucosidase-inhibitoren. Bijna alle studies zijn van korte duur en nemen cardiovasculaire accidenten niet op als uitkomstmaat. De auteurs kunnen op 142 RCT's toch 40 studies vinden die melding maken van cardiovasculaire accidenten (vooral infarct en CVA) en/of overlijden; slechts in acht studies zijn cardiovasculaire accidenten opgenomen in de primaire of secundaire uitkomstmaten. De auteurs excluseren congestief hartfalen. Voor metformine is bevestigd dat de cardiovasculaire mortaliteit daalt in vergelijking met alle andere orale antidiabetica en met placebo (OR 0,74; 95% BI van 0,62 tot 0,89). Er is echter geen statistisch significant voordeel op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit. Geen enkel ander oraal antidiabeticum heeft een gunstig effect op het cardiovasculaire vlak. Rosiglitazon is het enige orale antidiabeticum met een groter risico (maar statistisch niet significant) op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (OR 1,68; 95% BI van 0,92 tot 3,06).

Dit onderzoek bevestigt het bewezen voordeel van metformine en het mogelijke risico van rosiglitazon wat betreft cardiovasculaire accidenten. Behalve voor metformine voldoen de gegevens in de RCT's echter niet voor een degelijke evaluatie.

Voor een correcte evaluatie van ongewenste effecten zijn er echter enkele beperkingen aan dit literatuuroverzicht. Zo includeerden de auteurs alleen gepubliceerde RCT's, waarbij nieuwe cardiovasculaire accidenten zelden als uitkomstmaat gekozen waren en waarbij hartfalen bovendien uitgesloten was.

### Referenties

1. Chevalier P. Is er nog een plaats voor rosiglitazon? *Minerva* 2009;8(5):71.
2. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.
3. Chevalier P. Rosiglitazon: bevestiging van het cardiovasculaire risico. *Minerva* 2008;7(3):48.
4. Chevalier P. Pioglitazon: cardiovasculair risico vergeleken met rosiglitazon en andere orale antidiabetica. *Minerva* 2008;7(1):2-3.
5. Chevalier P. De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon. *Minerva* 2007;6(8):126-7.
6. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.

## ● Oefeningen als preventie van valpartijen bij ouderen

P. Chevalier

Valpreventie bij ouderen is een populair onderwerp in Minerva. Enerzijds was er in een literatuuroverzicht van RCT's (6397 personen) twijfel over het preventieve effect van programma's met multifactoriële evaluatie en correctie voor risicofactoren<sup>1</sup>. Anderzijds bleek uit een zeer groot observationeel onderzoek (95433 zeventigplussers) dat evaluatie van het valrisico én opzetten van preventieve strategieën (verminderen van geneesmiddelen, evenwichtsoefeningen en stappen) wel nuttig kunnen zijn<sup>2</sup>.

In 2008 publiceerden Sherrington et al. een meta-analyse van zeer goede methodologische kwaliteit<sup>3</sup>. Zij includeerden 44 RCT's met in het totaal 9603 ouderen, waarvan de meerderheid thuis woonde en de overigen in een RVT verbleven. De belangrijkste interventie van de studie bestond uit een oefenprogramma. In de controlegroep waren geen oefeningen voorzien. De rate ratio voor vallen bedroeg 0,83 (95% BI van 0,75 tot 0,91;  $p < 0,001$ ; test  $I^2$  62%, wat wijst op grote heterogeniteit). De verdienste van deze meta-analyse was dat de auteurs de factoren analyseerden die de heterogeniteit in de studies verklaarden. Ze stellen vast dat het preventieve effect het hoogst was bij programma's die minstens 50 uur duurden (of twee wekelijkse sessies gedurende 25 weken), en evenwichtsoefeningen includeerden (oefeningen recht-opstaande, waarbij iemand met de voeten dicht bij elkaar of op één voet staat, daarbij vermijdt om de handen als hulp te gebruiken, en gecontroleerd beweegt rond het zwaartepunt) maar eveneens 'stappen' als interventie excludeerden. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat stappen gepaard ging met een groter valrisico (niet echt gerapporteerd in de studies)

Minstens twee maal per week gedurende 25 weken oefeningen doen met inbegrip van evenwichtsoefeningen, vermindert het valrisico bij ouderen.

of dat het meer tijdrovende stappen vervangen werd door evenwichtsoefeningen wanneer de voorziene tijd beperkt was. Voor interventies die rekening hielden met de optimale oefenduur en -intensiteit, evenwichtsoefeningen includeerden en stappen als interventie excludeerden, was de HR 0,58 (95% BI van 0,48 tot 0,69). Bij ouderen met een groter valrisico was het effect minder groot.

### Referenties

1. Chevalier P. Valpreventie: multifactoriële evaluatie en doelgerichte interventie. *Minerva* 2008;7(3):46-7.
2. Chevalier P. Betere valpreventie door toepassing op ruime schaal van interventies met bewezen effect? *Minerva* 2008;7(10):155.
3. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234-43.

### Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ

De Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) is een specifiek meetinstrument om de kwaliteit van leven te meten bij volwassenen met astma. De vragenlijst gaat over vier domeinen: symptomen, emotionele aspecten, blootstelling aan uitlokkende factoren in de omgeving, beperking van activiteiten. De resultaten worden gescoord op een zevenpunten Likert-schaal en opgeteld. Een evolutie van een half punt betekent een geringe verandering, een evolutie van één punt betekent een matige verandering en een evolutie van twee punten betekent een belangrijke verandering.

### Chi<sup>2</sup>-toets

De Chi<sup>2</sup>-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid.

### Cluster randomisatie (Eng: cluster randomisation)

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

### Factorieel opzet (Eng: factorial design)

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

### Hazard Ratio/Rate - HR

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

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

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I<sup>2</sup> <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

### Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

### Marks, Dunn and Woolcock questionnaire

Deze vragenlijst wordt ingevuld door de patiënt en bestaat uit 20 items over dyspnee, stemmingsstoornissen, sociale contacten en gezondheidstoestand. De antwoorden worden gescoord op een Likert-schaal. De score varieert van 1 tot 10 (beste).

### New York Heart Association (NYHA) classificatie voor hartfalen

#### NYHA-klasse I

Geen symptomen of beperkingen: geen vermoeidheid, kortademigheid of pijn op de borst bij normale fysieke inspanning.

#### NYHA-klasse II

Enige beperking van de fysieke activiteiten: bij rust geen symptomen, maar normale activiteiten veroorzaken kortademigheid, vermoeidheid of pijn op de borst.

#### NYHA-klasse III

Belangrijke beperking van de inspanningscapaciteit: geen symptomen bij rust, maar een minieme inspanning kan reeds symptomen uitlokken.

#### NYHA-klasse IV

De patiënt kan geen enkele inspanning uitvoeren zonder symptomen. De symptomen zijn reeds aanwezig bij rust en bij de minste inspanning nemen deze toe in ernst.

### Nijmeegse vragenlijst - NVL

De NVL wordt door de patiënt ingevuld en bevat 16 items over de frequentie van klachten. De scores variëren van nooit (0), zelden, soms, dikwijls tot zeer dikwijls (4). De globale score wordt berekend op 64 punten.

### NNT - Number Needed to Treat

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

### Odds ratio - OR

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

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

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

### St George's Respiratory Questionnaire - SGRQ

Deze vragenlijst bevat 50 vragen (76 items) en is ingedeeld in drie categorieën: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (beperkingen door dyspnee) en impact op het dagelijkse leven van de zieke. De score varieert van 0 tot 100.

### Visueel analoge schaal (Eng: visual analogue scale - VAS)

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, enzovoort).