

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's body forms a vertical line, and its wings and tail are integrated into the overall shape. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Wat doen we met onze stalen? M. De Jonghe	97
Minerva	Orale antibiotica en nasale corticosteroiden voor acute rhinosinusitis? A. De Sutter	98
	Veroorzaakt cannabisgebruik psychose en depressie? D. Avonts	100
	Urine-incontinentie bij vrouwen: niet-chirurgische behandelingen P. Chevalier	102
	Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht J. Donders, T. Poelman	104
	Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes J. Wens	106
	Intensiteit van glykemiecontrole en cardio-(micro- en macro-)vasculair risico P. Chevalier, J. Wens	108
	Vervolg op ...	
	• Aspirine voor de ziekte van Alzheimer (AD-2000-studie)	110
	• Effect van Rotarix® bij Europese zuigelingen	110
	• Rimonabant: risico's bevestigd	111
	• Korset als behandeling van recidiverende lagerugpijn	111
	EBM-begrippen	
	• Wel of geen LOCF ? Wanneer gegevens ontbreken...	112

Verklarende woordenlijst

September 2008

volume 7 ~ nummer 7



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

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

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman,
Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Carine Deceulaer (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- D. Avonts, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- J. Donders, apotheker te Merchtem
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- J. Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Laten we het nu even niet hebben over de beïnvloeding via medische vertegenwoordigers, maar stilstaan bij de manier waarop wij omgaan met stalen van voorschriftplichtige geneesmiddelen.

Aan wie en wanneer geven we ze? Welke geneesmiddelenstalen worden het meest verspreid?

Geven we stalen aan mensen met een laag inkomen? De meeste artsen en ook de farmaceutische wereld zijn overtuigd van wel¹. Een commercieel directeur van de farmaceutische industrie schreef onlangs in de *New York Times*²: "Stalen zijn nuttig voor veel patiënten zonder verzekering en voor patiënten met een laag inkomen en dienen vaak als vangnet". Men moet weten dat de handelswaarde van gratis verdeelde geneesmiddelen in de VS gestegen is van 4,9 miljard dollar in 1996 tot 16,4 miljard dollar in 2004. Het bedrag voor België is ons niet bekend.

In februari 2008 verscheen een studie van hoge methodologische kwaliteit met 32 681 patiënten, representatief voor de algemene Amerikaanse bevolking³. In 2003 ontving 12% van de Amerikanen of 18,7% van de patiënten met een geneesmiddelenvoorschrift minstens één staal. Wat blijkt? Van de patiënten met een doorlopende verzekering gedurende het hele jaar kreeg 12,9% een staal tegenover slechts 9,9% van de patiënten zonder verzekering of met een verzekering beperkt tot een deel van het jaar ($p < 0,001$). De stalen gingen slechts in 28,1% van de gevallen naar zorgbehoevende gezinnen met twee kinderen en in 71,9% van de gevallen naar gezinnen met een toereikend inkomen. Ten slotte had 10,8% van de mensen met een laag inkomen één staal ontvangen tegenover 12,8% van de mensen met een hoog inkomen ($p < 0,001$).

Ook de resultaten bij subpopulaties zijn verrassend: niet-blanken, personen van Spaanse herkomst, niet-Engelstaligen en personen buiten de VS geboren, ontvingen significant minder stalen. Hetzelfde geldt voor patiënten die dikwijls naar een ziekenhuis moeten of voor patiënten zonder vaste zorgverlener in vergelijking met patiënten die een welbepaalde gezondheidsstructuur raadplegen ($p < 0,001$). Ook vrouwen en 65-plussers ontvingen minder stalen.

De meest frequent gegeven stalen waren (in afnemend belang): atorvastatine, fexofenadine, fluticason/salmeterol, celecoxib, isomeprazol, rofecoxib, metoprolol, lansoprazol, amlodipine en sertraline. Het gaat dus om recente en vaak duurdere geneesmiddelen die weinig worden gebruikt in een urgente situatie.

Gezien de veiligheidsproblemen met enkele van deze geneesmiddelen, kunnen we akkoord gaan met de AAMC TASK Force die de universitaire stagemeeesters en alle begeleiders van geneeskundestudenten aanspoort om niet te licht om te springen met het uitdelen van stalen aan patiënten. Gratis wil niet zeggen zonder gevaar! Het is niet omdat we over 'gratis' stalen beschikken dat we het geneesmiddel niet kritisch moeten evalueren en de aanbevelingen voor goede praktijkvoering naast ons mogen neerleggen⁴.

Het belangrijkste is echter wat achter de resultaten van de hoger geciteerde studie schuilt. We willen de ernstige inspanningen van artsen die proberen om stalen te geven aan de minstbegoeden, niet in twijfel trekken. Uit deze studie bleek echter dat de niet-verzekerde en de meest achtergestelde patiënten eerder moeten terugvallen op een ziekenhuis of een spoedgevallendienst, terwijl patiënten die regelmatig een beroep doen op een eerstelijnscentrum (namelijk blanke, verzekerde Amerikanen), het meest kunnen genieten van stalen. Eén van de belangrijke tekortkomingen van deze studie is dat we niet kunnen inschatten in welke mate de minstbegoeden zich ongemakkelijk of zelfs beschaamd voelden om toe te geven stalen te hebben ontvangen. Ondanks deze tekortkoming brengt deze studie een moeilijk te vatten en schromelijk onderwerp aan het licht: de toegang tot de gezondheidszorg en de opvolging van de gezondheid.

Net zoals de auteurs van deze studie stellen ook wij vast dat artsen jammer genoeg de grootste obstakels van de zorgtoegankelijkheid niet kunnen opheffen, ondanks hun reële inspanningen om bij het verdelen van stalen de minstbegoeden te begunstigen. Wanneer we kijken naar welke stalen verdeeld worden, kunnen we ons bovendien de vraag stellen of ze uiteindelijk niet louter dienen als supplementair marketingmiddel.

1. Maguire P. *Samples: cost-driver or safety net?* ACP Observer (online); 2001. http://www.acponline.org/clinical_information/journals_publications/acp_internist/jan01/drugsamples.htm. Geraadpleegd op 13 augustus 2008.

2. Johnson K. *Drug samples to doctors.* New York Times. February 9, 2006:A26.

3. Cutrona SL, Woolhandler S, Lasser KE, et al. *Characteristics of recipients of free prescription drug samples: a nationally representative analysis.* Am J Public Health 2008;98:284-9.

4. Association of American Medical Colleges. *Industry Funding of Medical Education. Report of an AAMC Task Force.* June 2008.

Orale antibiotica en nasale corticosteroiden voor acute rhinosinusitis?

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van budesonide intranasaal, amoxicilline peroraal of de combinatie van beide versus placebo bij patiënten met klinische tekens van acute maxillaire sinusitis?

Duiding

A. De Sutter

Bespreking van

Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis. *JAMA* 2007;298:2487-96.

Achtergrond

De meeste studies die werden uitgevoerd in de huisartspraktijk bij patiënten met klinische tekens van acute sinusitis, tonen aan dat antibiotica niet effectiever zijn dan placebo¹. Het gebrek aan effectiviteit wordt vaak toegeschreven aan het feit dat deze studies te weinig patiënten met bacteriële sinusitis includeerden.

Niet alleen het behandelen van de infectie maar ook het onderdrukken van de ontsteking zou kunnen leiden tot een verbetering van de klachten. Een recente Cochrane review² toonde aan dat intranasale corticosteroiden effectief zijn bij acute sinusitis, maar men includeerde vooral studies die niet werden uitgevoerd in de huisartspraktijk.

Bestudeerde populatie

- 240 patiënten, ouder dan 16 jaar (mediane leeftijd 44 jaar), drie vierde vrouwen, gerekruteerd in 58 huisartspraktijken
- acute sinusitis met \geq twee criteria van Berg en Carenfelt³: purulente rhinorree erger aan één kant, gelokaliseerde pijn erger aan één kant, bilaterale purulente rhinorree, purulent secreet in de neusholte bij inspectie
- exclusie: recidiverende sinusitis (\geq twee episodes van acute sinusitis in de afgelopen twaalf maanden); slecht gecontroleerde diabetes of hartfalen; zwangerschap en borstvoeding; allergie; voorgeschiedenis van ongewenste effecten met nasale corticosteroiden of antibiotica.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met **factorial design**
- vier behandelingsgroepen: amoxicilline + budesonide (n=53); amoxicilline + placebo (n=60); placebo + budesonide (n=64); placebo + placebo (n=63)
- orale toediening van amoxicilline gedurende zeven dagen aan een dosis van 500 mg tid en nasale toediening van budesonide gedurende tien dagen aan een dosis van 200 μ g qd
- dagelijkse evaluatie door de patiënt van de ernst van elf symptomen (neusverstopping rechts en links, neusloop rechts en

links, onaangename smaak en reuk, gelaatspijn rechts en links, hoofd-, kaak- of tandpijn bij buigen, beperking van dagelijkse activiteiten, welbevinden en hoofdpijn) op een 7-punten Likertschaal.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten zonder klachten na tien dagen (score ≤ 1 voor elk symptoom)
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de klachten, duur van de klachten
- intention to treat analyse.

Resultaten

- 29% van de met amoxicilline behandelde groep versus 33,6% van de groep die niet behandeld werd met amoxicilline had nog klachten na tien dagen: OR 0,99 (95% BI 0,57 tot 1,73)
- 31,4% van de met budesonide behandelde groep versus 31,4% van de groep die niet behandeld werd met budesonide had nog klachten na tien dagen: OR 0,93 (95% BI 0,54 tot 1,62)
- subgroepanalyse: budesonide was voordelig voor patiënten met minder ernstige klachten en schadelijk voor patiënten met meer ernstige klachten
- geen ernstige ongewenste effecten na zes weken follow-up.

Besluit van de auteurs

Noch antibiotica noch nasale corticosteroiden in mono- of combinatietherapie zijn effectief voor de behandeling van acute sinusitis bij patiënten in de huisartspraktijk.

Financiering: UK Department of Health, die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenvermenging: één van de auteurs ontving vergoedingen van Abbott Pharmaceuticals voor 'consultancy'.

1. De Sutter A, Gordts F, Van Lierde S. Acute rhinosinusitis. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. *Huisarts Nu* 2005;34(5):234-57.
2. Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.
3. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
4. Hansen JC, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
5. Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008;371:908-14.
6. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.

7. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, et al; Cefdinil and Flonase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. *The CAFFS Trial: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2001;286:3097-105.
8. Nayak AS, Settupane CA, Pedinoff A, et al; Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:271-8.
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is methodologisch goed uitgevoerd: correcte randomisering en blindering, en onderling goed vergelijkbare groepen bij inclusie. Het aantal geïncludeerde patiënten per behandelingsgroep was echter laag en de studieuitval bedroeg gemiddeld 14%, waardoor de power van deze studie in vraag gesteld kan worden. Om acute sinusitis te identificeren maakten de onderzoekers gebruik van de criteria van Berg en Carenfelt. Berg en Carenfelt³ includeerden in hun studie patiënten die zich op spoedgevallen aanmeldden met klachten van sinusitis (soms langer dan één maand). Met als gouden standaard bacterieel secreet bij sinuspunctie konden ze vier criteria voor de diagnose van bacteriële sinusitis onderscheiden: wanneer twee van de vier criteria aanwezig waren, bleek de sensitiviteit 81%, de specificiteit 88% en de positief voorspellende waarde 86% te zijn. Of deze diagnostische waarde ook geldt voor een huisartspopulatie, werd echter nooit onderzocht. In de studie van Hansen⁴, wél uitgevoerd bij een eerstelijnspopulatie, werd geen enkele correlatie vastgesteld tussen bepaalde symptomen en bacterieel secreet in de sinussen.

Bespreking van de resultaten

Deze studie wou twee belangrijke vragen beantwoorden:

1. Zullen patiënten met duidelijke klachten van sinusitis baat hebben bij antibiotica?

Voor deze studiepopulatie bestaande uit patiënten met suggestieve tekens van bacteriële sinusitis is geen effect van antibiotica aangetoond. Omdat de gebruikte criteria van Berg en Carenfelt niet zijn gevalideerd in de eerste lijn (zie hoger), weten we echter niet of alle onderzochte patiënten bacteriële sinusitis hadden. Zoals bij vroegere studies, uitgevoerd in de huisartspraktijk, zou men ook hier het gebrek aan effectiviteit van antibiotica kunnen wijten aan ondervertegenwoordiging van patiënten met bewezen bacteriële sinusitis. In de onlangs gepubliceerde IPDMA ('Individual Patient Data Meta-analysis') van tien placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met sinusitisklachten werd aangetoond dat het niet mogelijk is om een subgroep te identificeren van patiënten met klachten van acute maxillaire sinusitis die wel baat heeft met antibiotica⁵.

2. Zijn intranasale corticosteroiden effectief bij acute sinusitis?

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat intranasale corticosteroiden niet effectief zijn voor de behandeling van acute sinusitis bij een eerstelijnspopulatie. Dit resultaat is tegenstrijdig met de resultaten van een recente meta-analyse met vier placebogecontroleerde RCT's. Uit deze meta-analyse² bleek immers dat de NNT om met intranasale corticosteroiden na 15 tot 21 dagen symptoomvrij te zijn, zeven bedraagt. In drie studies⁶⁻⁸ werden de patiënten geïncludeerd na bevestiging van de diagnose via een technisch onderzoek (CT, RX of endoscopie) en werden nasale corticosteroiden of placebo toegediend als adjuvans bij antibiotica. In de vierde studie⁹ bleek intranasaal mometason bid (niét qd) effectiever te zijn dan 500 mg amoxicilline tid of placebo. Men gebruikte klinische inclusiecriteria en patiënten met ernstigere sinusitisklachten werden blijkbaar uitgesloten. De resultaten van deze studie bevestigen dus enkel het feit dat intranasale corticosteroiden wel effectief kunnen zijn bij mensen met minder ernstige klachten van sinusitis. Meer onderzoek naar de effectiviteit van monotherapie met intranasale corticosteroiden bij patiënten met ongecompliceerde acute sinusitis is dus noodzakelijk.

Voor de praktijk

Deze studie stelt de huidige richtlijnen over de aanpak van acute sinusitis niet in vraag: bij ongecompliceerde acute rhinosinusitis (zonder hoge koorts, zonder verminderde afweer) schrijven we in de eerste plaats een symptomatische behandeling voor, namelijk paracetamol, neusspray met oxymethazoline of xylomethazoline en inhalatie van warme vochtige dampen. Antibiotica zijn in dit stadium niet geïndiceerd¹. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het effect van monotherapie met intranasale corticosteroiden bij ongecompliceerde acute rhinosinusitis.

● Besluit Minerva

Uit deze studie in de huisartspraktijk blijkt dat bij patiënten met klachten van acute rhinosinusitis, amoxicilline, intranasaal budesonide of de combinatie van beide niet effectiever zijn dan placebo. De bestaande richtlijnen blijven dus geldig: in dit stadium wordt enkel een symptomatische behandeling aanbevolen met paracetamol, decongestieve neusspray en inhalatie van warme vochtige dampen, zonder gebruik van antibiotica.



Veroorzaakt cannabisgebruik psychose en depressie?

Klinische vraag

Leidt het gebruik van cannabis tot chronische psychotische en affectieve stoornissen die blijven bestaan na een voorbijgaande episode van intoxicatie?

Duiding

D. Avonts

Bespreking van

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.

Achtergrond

Uit experimenteel onderzoek en ondervraging van gebruikers blijkt dat intoxicatie met cannabis een psychotisch toestandsbeeld kan uitlokken. Tevens werd vastgesteld dat ontwenning van cannabis kan leiden tot affectieve stoornissen. Het blijft echter onduidelijk of cannabisgebruik leidt tot chronische psychotische en affectieve stoornissen zoals schizofrenie en depressie. Eerdere reviews gebeurden niet systematisch, includeerden cross-sectionele gegevens of onderzochten een breed gamma van psychosociale uitkomstmaten.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- verschillende databanken: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, ISI Web of Knowledge, ISI Proceedings, ZETOC, BIOSIS, LILACS, MEDCARIB
- literatuurlijsten van geïncludeerde studies
- experts in het domein.

Geselecteerde studies

- cohortstudies en case-controlstudies, ingebed in longitudinale studies
- exclusie van RCT's met cannabis voor medisch gebruik
- inclusie: 35 studies van de in totaal 4804 gevonden referenties.

Bestudeerde populatie

- exclusie: gekende mentale aandoening, verslavingsproblematiek, gevangenen
- leeftijd, verhouding man/vrouw en andere specifieke demografische gegevens zijn niet vermeld in het artikel.

Uitkomstmeting

- incidentie van psychose: hallucinaties, wanen en stoornissen in het denken (al dan niet in het kader van schizofrenie)
- incidentie van affectieve stoornissen: depressie, bipolaire stoornis, suïcidale gedachten, suïcidepogingen, angststoornissen, neurose en manische gedachten
- analyse volgens random effects model.

Resultaten

- incidentie van psychose werd onderzocht in zeven cohortstudies: gecorrigeerde OR is 1,41 (95 % BI 1,20 tot 1,65) voor 'ooit' versus 'nooit' cannabisgebruik (N=7) en 2,09 (95% BI 1,54 tot 2,84) voor 'zeer frequent' versus 'nooit' cannabisgebruik (N=6)
- incidentie van depressieve symptomen werd onderzocht in vijftien cohortstudies: gecorrigeerde OR is 1,49 (95% BI 1,15 tot 1,94) voor 'zeer frequent' versus 'nooit' cannabisgebruik (N=8)
- gegevens over suïcidegedachten of -pogingen en angstsymptomen konden niet gepoold worden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat cannabisgebruik het risico van psychotische symptomen verhoogt, terwijl een verband tussen cannabisgebruik en affectieve stoornissen minder sterk is aangetoond.

Financiering: Department of Health (VK)

Belangenvermenging: vijf van de zeven auteurs kregen om verschillende redenen vergoedingen van de farmaceutische industrie.

1. Schizofrenie, omvang van het probleem. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven, 2008.
2. Statistics Belgium http://www.statbel.fgov.be/figures/d361_nl.asp#5
3. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005;3:608-12.
4. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.

5. Potvin S, Amar MB. Review: Cannabis use increases the risk of psychotic outcomes. *Evid Based Ment Health* 2008;11:28.
6. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review werd nauwkeurig opgezet en zorgvuldig uitgevoerd. Zonder taalrestrictie werd er uitvoerig gezocht in meerdere databanken. Alle literatuur werd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, beoordeeld. Bij onduidelijkheden werden de oorspronkelijke onderzoekers gecontacteerd voor bijkomende informatie. Demografische en socio-economische parameters worden echter niet vermeld waardoor we de klinische heterogeniteit niet kunnen beoordelen. Statistische heterogeniteit werd wel onderzocht (**I²-test van Higgins**) en was groot voor sommige uitkomstmaten. Om publicatiebias op te sporen gebruikte men **funnel plots** en de **Egger's test**, maar gezien het kleine aantal geïncludeerde studies, is het resultaat hiervan moeilijk interpreteerbaar.

Bespreking van de resultaten

In de studies die de incidentie van psychose onderzochten, bedroeg de studieuitval 4 tot 32%. Een sensitiviteitsanalyse toonde echter aan dat dit de resultaten weinig beïnvloedde. De odds ratio's voor incidentie van psychose (niet van depressie) werden gecorrigeerd voor 60 confounders (o.a. gebruik van andere middelen, sociodemografische kenmerken, intellectuele mogelijkheden) en vergeleken met de niet-gecorrigeerde odds ratio's. Door de correctie daalden de incidentiecijfers voor psychose met 45% (10 tot 80%) maar de resultaten bleven wel statistisch significant.

De incidentie van schizofrenie in de huisartspraktijk wordt geschat op 1 tot 1,3 per 10000 patiënten per jaar¹. Een toename met 50% als gevolg van sporadisch cannabisgebruik zal in absolute cijfers leiden tot een beperkte toename van het individuele risico van psychotische symptomen. Een verdubbeling van het risico door intensief cannabisgebruik voelt echter wel aan als klinisch relevant. Bovendien moeten we vermelden dat het gebruik van cannabis bij jongeren steeds toeneemt², wat op bevolkingsniveau tot een belangrijke toename van psychose zou kunnen leiden.

Andere studies

Een grootschalige RCT waarbij het gebruik van cannabis at random wordt toegewezen, is niet mogelijk. Van een gezonde en 'cleane' populatie vertrekken, deze nauwgezet opvolgen en strenge diagnostische criteria voor mentale stoornissen gebruiken, is het maximaal haalbare om confounders te elimineren eigen aan observationeel onderzoek. In tegenstelling tot eerdere systematische reviews^{3,4} berekende deze meta-analyse wel gecorrigeerde odds ratio's⁵. De vraag van sommige auteurs of cannabisgebruik slechts een surrogaatparameter is voor het gebruik van andere psychotrope stoffen of voor mentaal kwetsbare personen, kan met deze meta-analyse niet beantwoord worden.

Zoals de auteurs in hun besluit aanhalen, is het onwaarschijnlijk dat toekomstige observationele studies bij de algemene bevolking meer licht zullen werpen op het pathogenetische verband tussen cannabisgebruik en psychose. Waarschijnlijk zullen studies over cannabisgebruik bij psychotische personen hier meer duidelijkheid over kunnen geven⁵. In één studie zag men meer herhal bij psychotische patiënten die cannabis gebruikten⁶.

Implicaties voor de praktijk

Zoals andere studies levert ook deze studie argumenten om mensen te waarschuwen dat cannabisgebruik het risico verhoogt om later in het leven een psychotische ziekte te ontwikkelen. In de huisartspraktijk verdient cannabis daarom dezelfde aandacht als alcohol of roken. Counseling over het gebruik van cannabis is zeker noodzakelijk bij personen met een verhoogde vatbaarheid voor psychotische aandoeningen⁶.

● Besluit Minerva

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat het gebruik van cannabis, onafhankelijk van het voorbijgaand intoxicerende effect, het risico van psychotische symptomen in het latere leven verhoogt. Verder observationeel onderzoek is echter nodig om een oorzakelijk verband tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen aan te tonen. De bewering dat cannabis later ook affectieve stoornissen uitlokt, kan door deze studie niet onderbouwd worden.



Urine-incontinentie bij vrouwen: niet-chirurgische behandelingen

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van niet-chirurgische behandelingen van urine-incontinentie bij vrouwen in vergelijking met placebo of met gewone zorgen?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008;148:459-73.

Achtergrond

Urine-incontinentie is een veel voorkomende klacht bij vrouwen en de frequentie neemt toe met de leeftijd (19% tussen 19 en 44 jaar tot 30% vanaf 65 jaar). Verschillende chirurgische en niet-chirurgische behandelingen met nieuwe technieken en nieuwe geneesmiddelen zijn momenteel beschikbaar. Een systematische review van alle behandelingen was dan ook welkom en werd hier beperkt tot niet-chirurgische behandelingen.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en CINAHL (1990-2007), Cochrane Library
- International Continence Society en experts.

Geselecteerde studies

- RCT's gepubliceerd in het Engels
- exclusie: secundaire analyses, case-reports of patiëntenseries, studies zonder objectieve, klinisch relevante uitkomstmaten, studies met urodynamische uitkomstmaten
- geïnccludeerde studies: 96 RCT's en drie systematische reviews.

Bestudeerde populatie

- niet-geinstitutionaliseerde vrouwen met urine-incontinentie (definitie voor incontinentie overgenomen uit de originele studies)
- urge-incontinentie, stressincontinentie, gemengde incontinentie, met wisselende verhouding in voorkomen in de verschillende originele studies, zonder dat andere types van incontinentie duidelijk worden uitgesloten.

Uitkomstmeting

- aantal gevallen van incontinentie, prevalentie van incontinentie, verbetering van incontinentie, urinecontinentie na interventie

- primaire uitkomstmaat: méér dan zes maanden continent na interventie
- risicoverschil (ARR of ARI)
- intention to treat analyse en random effects model.

Resultaten

- uitkomstmaat urinecontinentie
 - significante resultaten voor de studies die deze uitkomstmaat vermelden (zie tabel)
 - tegenstrijdige resultaten voor bekkenbodemspieroefeningen met of zonder biofeedback, periurethrale injectie van bulkmiddelen, medische apparaten, transdermale of vaginale hormonale behandeling
 - geen winst voor elektrische stimulatie
 - geen meerwaarde versus placebo voor adrenerge medicatie en duloxetine
- andere uitkomstmaten
 - duloxetine is beter dan placebo in geval van urge-incontinentie voor de uitkomstmaat 'verbetering van incontinentie en levenskwaliteit': risicoverschil 0,11 (95% BI 0,07 tot 0,14).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining bewezen effectief zijn (met een matig niveau van overeenstemming) voor de genezing van urine-incontinentie bij vrouwen. Dit geldt ook voor anticholinerge medicatie (oxybutynine of tolterodine). Duloxetine brengt een verbetering met zich mee zonder genezing. De effectiviteit van elektrostimulatie, medische apparaten, periurethrale injectie van bulkmiddelen en lokale oestrogene behandeling is niet duidelijk.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenvermenging: de initiële vragen zijn door het AHRQ gesteld maar deze instantie is vervolgens niet meer tussengekomen in de studie; één van de auteurs is 'consultant' voor twee farmaceutische bedrijven.

Tabel: Significante resultaten voor de uitkomstmaat 'verbetering van incontinentie' * (risicoverschil met 95% BI), met verschillende interventies versus andere behandelingen.

Interventie	Vergelijking (aantal studies)	Risicoverschil	95% BI	Opmerkingen
Bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining	gewone zorgen (4)	0,36	0,10 tot 0,61	ook meer gevallen van continentie: 0,13 (0,07 tot 0,20)
Orale hormonale behandeling	placebo of alleen progesteron (17)	1,5	1,1 tot 2,2	toegenomen risico van incontinentie
Oxybutynine / tolterodine	placebo of geen behandeling (5)	0,18	0,13 tot 0,22	voor de uitkomstmaat genezing

Producten

- Duloxetine: Yentreve® (voor deze indicatie)
- Oxybutynine: Ditropan®, Kentera®, Merck-Oxybutynine HCl®, Oxybutynine EG®, Oxybutynine Sandoz®
- Tolterodine: Detrusitol®

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgevoerd volgens een correct protocol. De zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch, maar beperkte zich tot Engelstalige publicaties. De auteurs deden een kwalitatieve analyse en stelden vast dat voor een groot deel van de studies geen adequate **concealment of allocation** gebeurde. Ze bepaalden niveaus van bewijskracht volgens de GRADE-classificatie, onderzochten de heterogeniteit (**I²-test van Higgins**) en gebruikten een random effects model voor hun analyse. Ze stelden vast dat de studies klinisch heterogeen waren als gevolg van verschillen in populaties, interventies en meetinstrumenten. Continentie werd duidelijk gedefinieerd (langer dan zes maanden na de interventie). Incontinentie echter niet: de auteurs gebruikten de definities van de originele studies. Personen met 'verbetering' werden vaak niet meegeteld bij het aantal personen met incontinentie. Ook de definitie van 'verbetering van incontinentie' varieerde: subjectieve perceptie of daling van het aantal episodes van incontinentie met 50 tot 75% volgens een dagboek. Het is verbazingwekkend dat de auteurs als primaire uitkomstmaat urinecontinentie langer dan zes maanden vermelden maar in hun meta-analyse ook studies met drie maanden follow-up includeren. Deze primaire uitkomstmaat is evenmin bruikbaar om de effectiviteit van een geneesmiddel te evalueren, waarbij de winst verdwijnt wanneer de medicatie wordt stopgezet.

Resultaten in perspectief

Naargelang de studie worden verschillende vormen van incontinentie geïncludeerd. Andere vormen van incontinentie worden echter niet uitgesloten, waardoor het zelden mogelijk is om aan te nemen dat het in één studie om één enkel type van incontinentie gaat. Aan de hand hiervan besluiten de auteurs van deze systematische review dat de behandelingseffecten kunnen gelden voor vrouwen met een gemengde urine-incontinentie. Dit lijkt ons een misleidende conclusie omdat behandelingen kunnen verschillen in effectiviteit naargelang het soort incontinentie¹. Kunnen we uit dergelijke systematische review praktische richtlijnen halen voor de behandelingskeuze die we moeten voorstellen aan een bepaalde patiënt? Men moet meteen onderlijnen dat er geen factoren werden geïdentificeerd die voor een be-

paalde behandeling een beter resultaat kunnen voorspellen. Voor anticholinergica vonden de auteurs slechts vijf studies waarbij enkel vrouwen geïncludeerd werden. Het is eigenaardig dat de auteurs de resultaten van één enkele studie met oxybutynine versus placebo (met statistisch grenssignificante resultaten) optellen bij deze van twee studies met tolterodine (met gunstige resultaten) en twee studies die verschillende galenische vormen van anticholinergica vergelijken. Het lijkt ons moeilijk om uit dergelijke analyse te concluderen dat oxybutynine effectief is voor urine-incontinentie bij vrouwen. De auteurs van deze systematische review vermelden ook dat de kwantitatieve resultaten van de originele studies (niet vermeld in deze publicatie) minder goed zijn dan de kwalitatieve verbetering die hier wordt gerapporteerd. De resultaten van deze systematische review komen niet overeen met de inhoud van het hoofdstuk 'Stress incontinence' in *Clinical Evidence*².

Klinische relevantie

Deze systematische review leert ons evenmin iets over de klinische relevantie van een verbetering van urine-incontinentie. In een vroegere meta-analyse die de effectiviteit onderzocht van anticholinergica bij urge-incontinentie bij volwassenen³, werd een statistische verbetering aangegeven (RR van verbetering/genezing 1,41; 95% BI 1,29 tot 1,54) die overeenkomt met slechts één onvrijwillige mictie per 48 uur minder voor personen die er 5 per 12 uur of 8 per 24 uur hebben. Bovendien zijn de effecten op lange termijn niet gekend, is er een belangrijk placebo-effect (effectiviteit van 45% voor placebo) en wordt geen rekening gehouden met ongewenste effecten. Voor anticholinergica komt vooral monddroogte frequent voor (driemaal méér dan met placebo) zonder dat dit evenwel tot studieuitval leidt. In de studies met duloxetine stopt één vrouw op vijf de studie omwille van ongewenste effecten (nausea, monddroogte, vermoeidheid, insomnia, constipatie, hoofdpijn, evenwichtsstoornissen, somnolentie, diarree). Men moet eveneens de resultaten vermelden die niet voorkomen in de samenvatting en de forest plots van deze systematische review: ook een verandering van leefstijl gericht op het behoud van gewichtsverlies en matig intensieve fysieke activiteit leidt bij vrouwen met prediabetes tot een vermindering van stressincontinentie.

Besluit Minerva

Deze systematische review toont het belang aan van bekkenbodemspieroefeningen + blaastraining bij het herstel en het behoud van urinecontinentie bij vrouwen. Ook enkele geneesmiddelen kunnen bijdragen tot het verminderen van het aantal episodes met incontinentie, maar voor elk middel moet de klinische winst nog afgewogen worden tegen de eventuele ongewenste effecten. De studies leveren té weinig gegevens om algemene aanbevelingen te formuleren, vooral wat de combinatie van behandelingen betreft. De keuze moet in samenspraak met de patiënte gemaakt worden.

1. Chevalier P. Drie vragen om urge- van stressincontinentie te onderscheiden. *Minerva* 2007;6(3):41-3.
2. Onwude JL. Stress incontinence. *Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Jun 2007 (based on December 2006 search).

3. Hay-Smith J, Herbison P, Ellis C, Moore K. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.

Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op lange termijn van geneesmiddelen tegen obesitas op het vlak van gewichtsverlies en de verbetering van de gezondheidstoestand bij personen ouder dan 18 jaar?

Duiding

J. Donders
T. Poelman

Bespreking van

Rucker D, Padwal R, Li SK. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.

Achtergrond

De huidige richtlijnen bevelen aan om geneesmiddelen tegen obesitas als adjuvans te overwegen vanaf een BMI ≥ 30 of van 27 tot 29,9 in geval van co-morbiditeit. Studies met orlistat¹, sibutramine² en rimonabant³ werden eerder besproken in Minerva. Het is onbekend of deze geneesmiddelen voordelig zijn op het vlak van morbiditeit.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register, metaregister of controlled trials van december 2002 tot december 2006
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- farmaceutische firma's voor informatie over niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met een duur van minstens één jaar
- effect van geneesmiddelen tegen obesitas op gewichtsverlies, cardiovasculaire risicofactoren, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en globale mortaliteit bij volwassenen (≥ 18 jaar) met overgewicht of obesitas
- exclusie: quasi-gerandomiseerde, open label, cross-over studies, geen intention to treat analyse, abstracts van studies
- uiteindelijke selectie: zestien studies met orlistat (n=10631), tien met sibutramine (n=2623) en vier met rimonabant (n=6635).

Bestudeerde populatie

- volwassenen (2/3 tot 3/4 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50 jaar en een gemiddelde BMI van 35 tot 36 kg/m²
- inclusie van patiënten met type 2-diabetes in acht studies en van personen met minstens één cardiovasculaire risicofactor in tien studies
- exclusie in de meeste studies van personen met onder andere obesitas van endocriene oorsprong, ongecontroleerde hypertensie, psychiatrische of andere medische stoornissen, bariatrische heekkunde.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewichtsverlies versus placebo, uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van type 2-diabetes, buikontrek, BMI, systolische en diastolische bloeddruk, nuchtere glykemie en HbA_{1c} bij diabetici, lipidenwaarden
- beperkt tot resultaten met de aanbevolen doses (voor orlistat 3 x 120 mg per dag, voor sibutramine 15 mg per dag en voor rimonabant 20 mg per dag).

Resultaten

- geen gegevens over mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit
- gemiddeld gewichtsverlies versus placebo: zie tabel; verschil in gewichtsverlies met placebo bleef behouden wanneer orlistat (N= vier studies) of rimonabant (N= één studie) gedurende twee jaar ingenomen werd
- incidentie van type 2-diabetes: gedaald van 9% naar 6,2% na vier jaar behandeling met orlistat (HR 0,63; 95% BI 0,46 tot 0,86), vooral bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie bij inclusie
- naargelang het geneesmiddel werd een verbetering vastgesteld van verschillende biologische markers of van de bloeddrukwaarden
- ongewenste effecten naargelang het geneesmiddel: gastro-intestinale met orlistat; bloeddrukstijging, insomnia, nausea, droge mond en constipatie met sibutramine; psychiatrische stoornissen (angst, depressie, prikkelbaarheid, agressie) met rimonabant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orlistat, sibutramine en rimonabant leiden tot een matig gewichtsverlies, met verschillende effecten op het cardiovasculaire risicoprofiel en met elk hun specifieke ongewenste effecten.

Financiering: 27 originele studies werden gefinancierd door de geneesmiddelenindustrie. Deze meta-analyse werd niet gesponsord.

Belangenvermenging: één van de auteurs ontving vergoedingen voor 'consultancy' en spreekbeurten en kreeg studiefondsen en reisvergoedingen van verschillende producenten van geneesmiddelen tegen obesitas.

Tabel: Gemiddeld gewichtsverlies (kg) (met 95% BI) en gemiddeld aantal personen (%) met 5% en 10% gewichtsverlies versus placebo na één jaar behandeling met orlistat, sibutramine en rimonabant (N: aantal studies per geneesmiddel).

Uitkomstmaat	Orlistat	Sibutramine	Rimonabant
Gewichtsverlies na één jaar	2,9 (2,5-3,2) kg (N=15)	4,2 (3,6-4,7) kg (N=8)	4,7 (4,1-5,3) kg (N=4)
Gewichtsverlies na één jaar bij diabetici	2,3 (1,6-3,0) kg (N=4)	4,9 (3,6-6,2) kg (N=3)	3,9 (3,2-4,6) kg (N=1)
5% gewichtsverlies	54% versus 33% (N=14)	55% versus 27% (N=7)	51% versus 18% (N=4)
10% gewichtsverlies	26% versus 14% (N=13)	28% versus 10% (N=7)	26% versus 7% (N=4)

Producten

Sibutramine: Reductil®

Rimonabant: Acomplia®

Orlistat: Xenical®

Methodologische beschouwingen

De inclusiecriteria voor dit literatuuronderzoek waren voldoende strikt omschreven om op een adequate manier het langetermijneffect (langer dan één jaar) van geneesmiddelen tegen obesitas te kunnen onderzoeken. Er was weinig variatie in de resultaten van de literatuurzoektocht, die werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (Kappa 0,95). Omdat bijna alle geïncludeerde studies een positief resultaat hebben, is volgens de auteurs publicatiebias mogelijk. Deze redenering is methodologisch onjuist. Wel moeten we opmerken dat de meeste studies door de farmaceutische industrie gefinancierd zijn, wat de kans verhoogt dat alleen de gunstige resultaten werden gepubliceerd. Alleen met orlistat waren er voldoende studies om een funnel plot uit te voeren; deze toonde de afwezigheid aan van kleinere studies met neutraal of ongunstig resultaat. De methodologische kwaliteit van de studies werd enkel kwalitatief beschreven met de **Verhagen Delphi lijst** en werd door de onderzoekers niet gescoord. In de meeste studies werden het randomisatieproces en de **concealment of allocation** niet beschreven. In geen enkele studie is vermeld of de effectbeoordelaars blind waren voor de interventie. Omwille van een belangrijke **attrition bias** (studieuitval 30% voor orlistat tot 40% voor rimonabant en sibutramine) is een vertekening van het werkelijke effect van de behandeling mogelijk.

Interpretatie van de resultaten

Het gemiddelde gewichtsverlies versus placebo was voor alle onderzochte geneesmiddelen na één jaar lager dan 5 tot 10%, dus lager dan de streefwaarde die wordt vooropgesteld door de huidige richtlijnen⁴. Gezien de BMI bij inclusie gemiddeld 35 kg/m² bedroeg, zullen de meeste patiënten dus obees blijven ondanks een bijkomende medicamenteuze behandeling. Uit de absolute cijfers, weergegeven in de forest plots, blijkt bovendien dat een kwart tot meer dan de helft van het uiteindelijke gewichtsverlies na één jaar het gevolg was van het hypocalorische dieet alleen. Slechts van vijf van de dertig studies zijn er resultaten na twee jaar bekend. Uit vier studies met orlistat en één met rimonabant bleek dat het gewichtsverlies versus placebo alleen behouden bleef als beide producten gedurende

twee jaar verder gegeven werden. Voor rimonabant bleek bovendien dat men in het tweede jaar bijkomend slechts 1,1 kg afviel tegenover 2,2 kg met placebo³. Het is onduidelijk hoe de verschillende veranderingen in het cardiovasculaire risicoprofiel de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op lange termijn zullen beïnvloeden. De klinische relevantie van een verminderde incidentie van type 2-diabetes met orlistat is onduidelijk. Er zouden 17 patiënten met gestoorde glucosetolerantie gedurende vier jaar met orlistat behandeld moeten worden om bij één patiënt diabetes te voorkomen⁵.

Ongewenste effecten

Het optreden van ongewenste effecten (verschillend voor de drie geneesmiddelen) was één van de voornaamste redenen waarom patiënten vroegtijdig de studie verlieten. De bloeddrukstijging met sibutramine spoort aan tot voorzichtigheid. De SCOUT-studie, die recent werd opgezet om het uiteindelijke effect van sibutramine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te onderzoeken, leverde echter tegenstrijdige resultaten op⁶. We moeten de definitieve resultaten van deze studie nog afwachten. Ook het optreden van psychiatrische stoornissen met rimonabant mag niet onderschat worden. In de meeste studies met rimonabant werden personen met psychiatrische aandoeningen uitgesloten. In de dagelijkse praktijk zal het aantal gevallen waarschijnlijk nog hoger uitvallen dan in studieverband.

Zie ook "Rimonabant: risico's bevestigd" op blz. 110.

Voor de praktijk

Het effect van geneesmiddelen werd enkel onderzocht bij gemotiveerde obese patiënten die tevens bereid waren om te starten met een hypocalorisch dieet. Slechts in de helft van de gevallen werd ook beweging aangemoedigd en slechts bij vier studies werden gedragsadviezen gegeven via een folder of video. De meta-analyse laat dus niet toe om de precieze plaats van medicatie binnen een multidisciplinaire aanpak te bepalen. Evenmin laat ze toe om een subgroep van patiënten af te lijnen die wel baat kan hebben bij een medicamenteuze behandeling⁵. In de NICE-richtlijn werd gekozen voor een gewichtsdaling van 5% na drie maanden als limiet om nog langer medicatie te geven⁷.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat sibutramine, orlistat of rimonabant kunnen bijdragen tot gewichtsverlies bij obese patiënten met een gemiddelde BMI van 35 bij wie een dieet niet volstaat. Het gewichtsverlies is echter gering, niet blijvend en moet worden afgewogen tegen de ongewenste effecten zoals bloeddrukstijging met sibutramine en psychiatrische problemen met rimonabant. Het effect op diabetes is onvoldoende onderzocht en het effect op harde eindpunten zoals cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is onbekend.

1. Van Royen P. Behandeling van obesitas met orlistat. *Minerva* 1999;28(1):39-41.
2. Van Royen P. Sibutramine en leefstijlverandering bij obesitas. *Minerva* 2006;5(9):141-3.
3. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? *Minerva* 2006;5(9):138-40.
4. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartspraktijk. *Huisarts Nu* 2006;35(3):118-140.

5. Behandeling van obesitas. *Transparantiefiche*. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, juli 2007.
6. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al; SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2915-23.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity. *Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children*. NICE Clinical Guideline 43, December 2006.

Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes

Klinische vraag

Is er een verschil in mortaliteit wanneer type 2-diabetespatiënten met microalbuminurie worden behandeld met multifactoriële versus conventionele zorg?

Duiding

J. Wens

Bespreking van

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;358:580-91.

Achtergrond

De Steno-2-studie, eerder besproken in *Minerva*¹, toonde aan dat een intensieve multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij type 2-diabetespatiënten met microalbuminurie het risico van cardiovasculair lijden met de helft doet afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar kon men echter geen uitspraken doen over een effect op mortaliteit. Een bijkomende opvolgstudie was nodig om de uiteindelijke winst op het gebied van mortaliteit (globaal en cardiovasculair) en micro- en macrovasculaire complicaties na te gaan.

Bestudeerde populatie

- voor de RCT includeerde het Steno Diabetes Center van Copenhagen aanvankelijk 160 type 2-diabetespatiënten met blijvende microalbuminurie
- na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar waarbij 27 mensen stierven en er drie vroegtijdig de studie verlieten, werden 130 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62,5 jaar verder opgevolgd in een observationele studie.

Onderzoeksoepzet

- observationele studie
- in de oorspronkelijke RCT werden de deelnemers gerandomiseerd in:
 - een interventiegroep: gedragsverandering (dieet, lichaamsbeweging, rookstop) en stapsgewijze medicamenteuze aanpak volgens strikte streefdoelen (HbA_{1c} <6,5%, nuchtere totale cholesterol <175 mg/dL, nuchtere triglyceriden <150 mg/dL, systolische bloeddruk <130 mmHg en diastolische bloeddruk <80 mmHg) door een team (arts, verpleegkundige en diëtiste)
 - en een controlegroep: gewone zorg door de huisarts conform de nationale Deense diabetesaanbeveling
- na afloop van de RCT werd bij de patiënten en de artsen van zowel de interventie- als de controlegroep het belang van een intensieve multifactoriële aanpak benadrukt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit (overlijden door om het even welke oorzaak)
- secundaire uitkomstmaten: overlijden door cardiovasculaire oorzaak, samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, niet-fataal CVA, niet-fataal myocardinfarct, CABG, PTCA, perifere revascularisatie, amputatie door ischemie)
- tertiaire uitkomstmaten: diabetische nefropathie, retinopathie en neuropathie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- alle cardiovasculaire risicofactoren bleven tijdens de opvolgperiode van 5,5 jaar constant voor de oorspronkelijke interventiegroep (behalve de systolische bloeddruk) en verbeterden voor de oorspronkelijke controlegroep
- na een totale follow-up van 13,3 jaar was er significant minder sterfte in de interventiegroep dan in de controlegroep (ARR= 20% of NNT= 5) (zie tabel)
- ook het aantal cardiovasculaire overlijdens en alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen was significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep (zie tabel).

Besluit van de auteurs

Na een intensieve behandeling met de combinatie van verschillende geneesmiddelen en gedragsmodificatie bij hoogrisico type 2-diabetespatiënten blijft na de interventieperiode het gunstige effect op globale en cardiovasculaire mortaliteit en op het voorkomen van vasculaire complicaties behouden.

Financiering: Danish Health Research Council

Belangenvermenging: twee auteurs vermelden financiële banden met één of meerdere farmaceutische firma's.

Tabel: Aantal overlijdens, cardiovasculaire overlijdens en cardiovasculaire gebeurtenissen (n met % van de groep) in de interventiegroep versus de controlegroep met ARR en HR (95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde).

	Interventiegroep (n=80)	Controlegroep (n=80)	ARR	HR (95% BI; p-waarde)
Primaire uitkomstmaat				
Aantal overlijdens (%)	24 (30)	40 (50)	20	0,54 (0,32 tot 0,89; 0,02)
Secundaire uitkomstmaten				
Aantal cardiovasculaire overlijdens (%)	9 (11)	19 (24)	13	0,43 (0,19 tot 0,94; 0,04)
Aantal cardiovasculaire gebeurtenissen	51	158		0,41 (0,25 tot 0,67; < 0,001)

1. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3(1):11-4.
2. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva* 2002;31(1):45-7.
3. Lindström J, Louheranta A, Mannelín M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle

- intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;12:3230-6.
4. Wens J. Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'. *Minerva* 2006; 5(2):23-6.

Methodologische beschouwingen

Er gebeurde reeds een belangrijke selectie bij de start van de Steno-2-studie: van de 315 gerekruteerde patiënten werden er 160 geïncludeerd in de RCT. Na het beëindigen van de RCT werd de interventie volledig gestaakt en kregen beide groepen dezelfde informatie over het nut van een multifactoriële aanpak van type 2-diabetes. Vanaf dan ging het om een zuiver observationeel onderzoek zonder verdere inmenging van de onderzoekers. Tijdens de opvolgperiode werden 84% van de deelnemers uit de interventiegroep en 87% uit de controlegroep verder behandeld in gespecialiseerde diensten voor diabetes. Het gaat dus om een sterk geselecteerde studiepoulatie. De doodsoorzaak werd bepaald aan de hand van officiële overlijdensattesten. De registratie van andere gebeurtenissen gebeurde door een onafhankelijk comité. Dankzij onlineregistratie kon de observationele studie worden afgesloten wanneer minstens zestig mensen overleden waren. Zestig overlijdens waren immers nodig om een verschil tussen beide groepen te kunnen aantonen. Dankzij een voldoende lange follow-up (in totaal 13,3 jaar) en het hoge risico van de deelnemers, werd dit quatum bereikt.

Interpretatie van de resultaten

Na afloop van de observationele studie werd dus wel een significant verschil duidelijk in de cumulatieve incidentie van overlijden tussen beide onderzoekarmen. Ook de cumulatieve incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (al significant verschillend na de interventie) nam toe tijdens de opvolgstudie. Hierbij moet wel vermeld worden dat deze studiepoulatie een hoger cardiovasculair risico had dan de doorsnee diabetespatiënt. Samen met de sterke selectie van de poulatie (zie hoger) laat dit (sterk) verhoogde risico niet toe om de resultaten van deze studie te extrapoleren naar de hele poulatie van patiënten met type 2-diabetes. Zeker is dat de grootte van het gemiddelde effect kleiner zal zijn in een minder geselecteerde poulatie.

Op het einde van de observatieperiode werden van alle overlevende deelnemers ook intermediaire variabelen verzameld (demografische gegevens, leefstijlgevoonten, biochemische waarden en geneesmiddelengebruik). Er bleek hierbij een significant verschil te bestaan in geneesmiddelengebruik. Zo kregen mensen uit de aanvankelijke controlegroep significant minder metformine (37% versus 66%), minder hypoglykemiërende sulfamiden (16% versus 40%), globaal minder orale antidiabetica (47% versus 84%) en minder insuline gecombineerd met een oraal antidiabeticum (42% versus 83%) dan mensen uit de interventie-

groep. Ook wat medicatie betreft die niet bedoeld is om de glykemie te controleren, is er variatie: minder aspirine (76% versus 85%), maar meer bètablokkers (32% versus 15%) en alle antihypertensiva samen (100% versus 93%). Omdat we van de patiënten die overleden tijdens de follow-up (ongeveer de helft van de oorspronkelijke studiepoulatie!) deze gegevens niet hebben, kunnen we de betekenis van deze verschillen in behandeling onmogelijk interpreteren. Het verloop van de risicofactoren tijdens de opvolgperiode illustreert zeer goed het belang van een multifactoriële aanpak: in de controlegroep daalde de diastolische bloeddruk verder (reeds gedaald tijdens de interventieperiode) en kenden ook andere risicofactoren een gunstig verloop (nuchtere glykemie, HbA_{1c}, totale cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden en albuminesecretie). De auteurs wijten deze verbetering aan een verhoogde aandacht voor risicofactoren tijdens de observatieperiode.

Andere studies

Het protocol van deze studie laat niet toe om de waarde van de verschillende deelcomponenten uit deze complexe interventie afzonderlijk te berekenen om zo een prioriteitenlijst voor de behandeling van hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes te kunnen opmaken. Het belang van leefstijladviezen werd vooral onderzocht in de preventie van diabetes²⁻⁵, maar is minder duidelijk bij de aanpak van hoogrisicopatiënten. De UKPDS-studie berekende dat er 88 patiënten gedurende tien jaar een intensieve diabetesbehandeling moeten volgen om één sterfgeval ten gevolge van type 2-diabetes te voorkomen en dat er 38 patiënten moeten worden behandeld om in dezelfde tijdsperiode één hartinfarct te voorkomen⁶. Recent kreeg de intensieve behandeling van hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes enige kritiek toen de ACCORD-studie⁷ achttien maanden vóór de geplande afloop werd stopgezet omwille van veiligheidsoverwegingen. De behandeling van type 2-diabetes met een combinatie van verschillende insulines en (nieuwe) orale antidiabetica om HbA_{1c} onder de actuele streefwaarde (HbA_{1c} <6 %) te houden, verhoogde de mortaliteit in vergelijking met minder strikte glykemiecontrole. Noch het voorkomen van hypo's, noch het gebruik van één bepaald geneesmiddel kon dit verschil voldoende verklaren. In de ADVANCE-studie⁸ met minder strenge streefwaarden dan in de ACCORD-studie (HbA_{1c} ≤6,5%) komt deze verhoogde mortaliteit niet naar voor (zie blz. 108). Verder onderzoek naar het effect van intensieve diabetesregeling is zeker noodzakelijk. Bovendien zijn dergelijke multifactoriële interventies erg duur en vragen ze voldoende omkadering.

● Besluit Minerva

Deze studie bevestigt het belang van een globale aanpak van type 2-diabetes waarbij alle risicofactoren strikt worden aangepakt bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico (blijvende microalbuminurie). Het beschermende effect van een dergelijke multifactoriële aanpak op het gebied van cardiovasculaire preventie (na 7,8 jaar) zet zich verder na 13,3 jaar met daarbovenop een daling van de mortaliteit.



5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
6. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2. *Minerva* 1999;28(3):125-6.

7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico

- **Klinische vraag** Wat is het voordeel van een intensieve behandeling van type 2-diabetes op het gebied van cardiovasculaire preventie?

Duiding

P. Chevalier
J. Wens

Bespreking van

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.

Achtergrond

Het is bewezen dat behandeling van type 2-diabetes met antidiabetica het microvasculaire risico doet dalen. Uitgezonderd voor een subgroep van de UKPDS-studie die behandeld werd met metformine¹, is dit niet bewezen voor macrovasculaire gebeurtenissen. Levert een intensievere behandeling (lagere HbA_{1c}) hier winst op?

Bestudeerde populatie

- inclusie van 11 140 patiënten met type 2-diabetes vastgesteld op de leeftijd van minstens 30 jaar
- patiënten van minstens 55 jaar, met een majeure macro- of microvasculaire voorgeschiedenis of met minstens één andere risicofactor
- initiële gemiddelde HbA_{1c} 7,5%, gemiddelde duur van diabetes acht jaar bij het begin van de studie, 91% orale antidiabetica, 1,5% insulinothérapie
- exclusie: indicatie of formele contra-indicatie voor één van de bestudeerde geneesmiddelen, formele indicatie voor insuline.

Onderzoeksoepzet

- multinationale, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met **factorial design**
- periode van pre-inclusie: zes weken gewone behandeling + perindopril en indapamide
- factorial design met perindopril en indapamide versus placebo (andere publicatie) en intensieve antidiabetische behandeling (streef HbA_{1c} ≤ 6,5%; n= 5 571) versus lokale referentiebehandeling (streef HbA_{1c} zoals lokaal aanbevolen; n= 5 569)
- intensieve behandeling: gliclazide (met vertraagde vrijstelling) 30 tot 120 mg per dag (120 mg voor 70,4% van de patiënten) als enig hypoglykemiërend sulfamide, samen met andere geneesmiddelen (in deze volgorde: metformine, thiazolidinediones, acarbose, insuline) met streef HbA_{1c} ≤ 6,5%.

Uitkomstmeting

- **samengestelde primaire uitkomstmaten:** majeure macrovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA) en/of majeure microvasculaire gebeurtenissen (nieuwe of verslechterde nefropathie, retinopathie)
- secundaire uitkomstmaten: de gebruikte primaire uitkomstmaten apart of gehergroepeerd, cognitieve capaciteiten, dementie, hospitalisatie, hypoglykemie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- gemiddelde opvolging: vijf jaar
- gemiddelde HbA_{1c}: 6,5% in de intensieve behandelingsgroep; 7,3% in de controlegroep
- primaire uitkomstmaten voor majeure gebeurtenissen:
 - macro- en microvasculaire gebeurtenissen: 18,1% bij intensieve behandeling versus 20% bij controlebehandeling; HR 0,90 (95% BI 0,82 tot 0,98; p=0,01); NNT (na vijf jaar) 52 (95% BI 30 tot 213)
 - macrovasculaire gebeurtenissen: geen significante verschillen
 - microvasculaire gebeurtenissen: 9,4% versus 10,9%; HR 0,86 (95% BI 0,77 tot 0,97; p=0,01) vooral als gevolg van een daling in het aantal gevallen van nefropathie: incidentie van 4,1% versus 5,2%; HR 0,79 (95% BI 0,66 tot 0,93; p=0,006)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil voor retinopathie (p=0,50), cardiovasculair overlijden (p=0,12), globale mortaliteit (p=0,28) of elke andere secundaire uitkomstmaat
- ernstige hypoglykemie frequenter bij intensieve behandeling: 2,7% versus 1,5%; HR 1,86 (95% BI 1,42 tot 2,40; p<0,001)
- meer gewichtstoename bij intensieve behandeling (0,7 kg; p<0,001)
- meer hospitalisaties bij intensieve behandeling: 44,9% versus 42,8%; HR 1,07 (95% BI 1,01 tot 1,13; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een intensieve glykemiecontrole met gliclazide met vertraagde vrijstelling en indien nodig in combinatie met andere antidiabetica om een gemiddelde HbA_{1c} van 6,5% te bereiken, leidt tot een reductie van 10% in de samengestelde uitkomstmaat van majeure macrovasculaire en microvasculaire gebeurtenissen, vooral dankzij een relatieve reductie van nefropathie met 21%.

Financiering: Firma Servier en NHMRC (Australië) die in geen enkel stadium van het onderzoek tussenkwam.

Belangenvermenging: alle auteurs verklaren onder diverse vormen belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's.

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2007;6(9):140-1.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional

treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
5. Dluhy RC, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-3. (met vergelijkende tabel tussen beiden studies)

Methodologische beschouwingen

De behandelingsarm met perindopril en indapamide van deze gerandomiseerde studie met factorial design werd reeds geduid in Minerva². Voor de hier besproken behandelingsarm werd de initiële power berekend op 90% om een daling te bekomen van minstens 16% in primaire uitkomstmaat met de intensieve behandeling. Omdat de incidentie van gebeurtenissen na drie jaar in beide groepen kleiner was dan verwacht, hebben de auteurs de oorspronkelijke primaire uitkomstmaten samengenomen (maar geven ze daarbij toch nog twee afzonderlijke analyses voor micro- en macrovasculaire gebeurtenissen) en werd de studieduur verlengd. Het protocol is verder goed opgezet en gerespecteerd, met een gestratificeerde randomisatie en toewijzing via een geïnformatiseerd centraal systeem. De basiskarakteristieken van beide groepen zijn vergelijkbaar.

Resultaten in perspectief

Het vasculaire voordeel dat in deze studie globaal wordt vastgesteld, is een gevolg van het minder ontstaan of verergeren van nefropathie (zoals UKPDS-33 suggereerde³). Er is geen bewijs van winst op macrovasculair vlak noch op het vlak van retinopathie (te weinig power). Deze winst is onafhankelijk van HbA_{1c}, glykemie, leeftijd, geslacht of voorgeschiedenis van een vasculaire gebeurtenis. Een daling van het aantal microvasculaire complicaties door een intensieve antidiabetische behandeling was reeds voldoende aangetoond. De impact op macrovasculaire complicaties wordt echter ook hier niet aangetoond. Toch blijft deze vraag cruciaal. Een intensieve behandeling veroorzaakt meer ernstige hypoglykemieën en meer hospitalisaties. Komen deze resultaten overeen met andere studies?

De ACCORD-studie werd gedeeltelijk vroegtijdig stopgezet omwille van een toename van de globale mortaliteit en de cardiovasculaire sterfte door een intensieve behandeling⁴. De ADVANCE- en de ACCORD-studies includeren patiënten met gelijkaardige basiskarakteristieken (leeftijd, duur van diabetes, initiële gemiddelde HbA_{1c} en vasculaire voorgeschiedenis). Zoals benadrukt door een aantal experts^{5,6}, zijn er echter ook verschillen. De belangrijkste voor ADVANCE zijn: gliclazide met vertraagde vrijstelling voor alle patiënten met een intensieve behandeling, weinig gebruik van thiazolidinediones (<20%) en voor ACCORD: meer insulinothérapie, rosiglitazon bij 90% (intensief) en 58% (controle) van de patiënten, veel snellere daling van gemiddeld

HbA_{1c}, geen melding van microvasculaire gebeurtenissen. Ook is er in de ACCORD-studie een daling van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen in de subgroep van patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis bij inclusie.

De incidentie van vasculaire gebeurtenissen in de ADVANCE-studie is, zoals hoger vermeld, kleiner dan voorzien. Volgens de auteurs is het frequente gebruik van bijkomende behandelingen hiervan de oorzaak: statines, antihypertensiva, antiaggregantia. Dit moet zeker genuanceerd worden. De resultaten van de opvolgstudie van Steno-2 (in ditzelfde nummer van Minerva besproken⁷) sluiten hierbij aan. Men moet echter vaststellen dat in de ACCORD-studie meer patiënten aspirine (75%) en statines (88%) nemen dan in de ADVANCE-studie (57% en 46%). Een bijkomende behandeling is dus niet altijd de enige factor die het risico van (globale of cardiovasculaire) mortaliteit vermindert. Een recente Canadese observationele studie⁸ levert gelijkaardige gegevens op: gespecialiseerde zorgen (endocrinologisch of internistisch in samenspraak met de huisarts) dragen bij tot een aanpak die beter aansluit bij de praktijkrichtlijnen (o.a. méér statines, plaatjesremmers, ACE-inhibitoren) dan alleen huisartsenzorg, echter zonder dat de overleving verbetert (toename van het risico van overlijden na correctie voor co-morbiditeit en eindorgaanletsels: HR 1,16 (95% BI 1,01 tot 1,34).

Het met elkaar confronteren van de resultaten van deze studies laat zien dat er verschillen kunnen bestaan tussen het effect van een interventie (al dan niet een combinatie van geneesmiddelen) op risicofactoren en/of intermediaire uitkomstmaten en haar effect op klinische gebeurtenissen. Dit werd reeds in vele andere situaties vastgesteld⁹.

Voor de praktijk

Het bewijs dat een intensieve antidiabetische behandeling, gericht op een grotere daling van HbA_{1c} dan momenteel aanbevolen (<7%¹⁰), winst opbrengt beperkt zich tot de preventie van nefropathie. Voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen is er geen bewijs. Een toegenomen risico van overlijden met bepaalde therapeutische combinaties en/of gebruikte doseringen kan echter niet worden uitgesloten, vooral bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Bij de aanpak van type 2-diabetes moet men een HbA_{1c} lager dan 7% nastreven én alle cardiovasculaire risicofactoren corrigeren. Bijkomende winst met een lagere streef HbA_{1c} is niet duidelijk bewezen.

Besluit Minerva

Deze studie toont het nut aan van een intensieve behandeling van type 2-diabetes met een gliclazide met vertraagde vrijstelling, gecombineerd met andere antidiabetica, gericht op een streef HbA_{1c} ≤ 6,5% in de preventie van nefropathie. Er is geen bewijs van winst op het vlak van macrovasculaire gebeurtenissen. Een andere studie met gelijkaardig protocol werd vroegtijdig stopgezet omwille van het toegenomen risico van overlijden met een intensieve behandeling. Voor patiënten met type 2-diabetes blijven de aanbevelingen dus ongewijzigd: rookstop, aangepaste voeding en fysieke inspanningen, controle van de bloeddruk, plaatjesremmers en statines indien geïndiceerd, en glykemiecontrole gericht op HbA_{1c} < 7%.

- Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-5.
- Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(7):106-7.
- McAlister FA, Majumdar SR, Eurich DT, Johnson JA. The effect of specialist care within the first year on subsequent outcomes in 24,232

- adults with new-onset diabetes mellitus: population-based cohort study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:6-11.
- Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality - implications of recent clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2537-9.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Diabetes mellitus type 2. Domus Medica, Berchem, 2005.*

● Aspirine voor de ziekte van Alzheimer (AD-2000-studie)

B. Michiels

De AD-2000-studie¹ werd reeds vroeger in Minerva² besproken. Hieruit bleek dat donepezil bij patiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer, een beperkt maar klinisch niet-relevant effect had op cognitie, zonder verbetering in functioneren of levenskwaliteit of zonder uitstel tot institutionalisering.

Recent werd een nieuw onderdeel van deze studie gepubliceerd³. In een gerandomiseerd, open label onderzoek kregen 310 deelnemers ofwel een lage dosis aspirine (75 mg enteric coated) ofwel geen aspirine toegediend. Bij randomisatie werd rekening gehouden met toewijzing of niet aan de donepezilgroep en verder met leeftijd, ernst van de dementie, voorkomen van vasculaire dementie, psychotische symptomen en parkinsonisme. Na drie jaar was er met aspirine geen statistisch significant effect (ITT-analyse) op de primaire uitkomsten cognitie (MMSE) en dagelijks functioneren (BADLS) en evenmin op de secundaire uitkomsten zoals algemene achteruitgang en toename van zorgbehoevendheid, gedrag en welbevinden van de verzorgenden en verzorgingstijd. Er werden wel significant meer bloedingen (met hospitalisatie) vastgesteld in de behandelde groep: 8% versus 1% (RR 4,4; 95% BI 1,5 tot 12,8; p=0,007); 2% van de patiënten in de aspirinegroep had een fatale cerebrale bloeding.

Hoewel aspirine veelvuldig wordt gebruikt bij dementie, is een lage dosis aspirine (75 mg) gedurende drie jaar niet doeltreffend bij de ziekte van Alzheimer en neemt het risico van ernstige bloedingen significant toe.

Referenties

1. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
2. Michiels B. Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer. *Minerva* 2005;4(6):99-101.
3. AD2000 Collaborative Group, Bentham P, Gray R, Sellwood E, et al. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-9.

● Effect van Rotarix® bij Europese zuigelingen

B. Michiels

Eerder werd in Minerva¹ de werkzaamheid en veiligheid van twee nieuwe rotavirusvaccins besproken^{2,3}. Deze vaccins (waaronder Rotarix®), toegediend bij zuigelingen van zes tot twaalf weken, waren veilig en werkzaam tegen ernstige rotavirusinfecties gedurende een opvolgperiode van één jaar. We gaven toen aan dat een langere follow-up nodig was en dat er onvoldoende gegevens bestonden over de veiligheid bij zuigelingen ouder dan drie maanden en bij immuungecompromiteerden.

In een recente RCT⁴ werd het effect van Rotarix® vergeleken met placebo bij 3994 gezonde Europese zuigelingen. Het vaccin werd met een tussentijd van twee maanden tweemaal toegediend, samen met de andere geplande vaccins, vanaf de leeftijd van twee maanden. Na twee rotavirusseizoenen werd een goede werkzaamheid vastgesteld. De absolute incidentie van ernstige rotavirusinfecties in de placebo- versus de vaccingroep bedroeg 4,6% versus 0,2% in het eerste jaar en 5,2% versus 0,7% in het tweede jaar. Tijdens de twee seizoenen bedroeg de werkzaamheid tegen ernstige gastro-enteritis, veroorzaakt door het rotavirus 90,4% (95% BI 85,1 tot 94,1%, p<0,0001), en de werkzaamheid tegen hospitalisatie ten gevolge van gastro-enteritis, veroorzaakt door het rotavirus 96% (95% BI 83,8 tot 99,5%, p<0,0001). Het vaccin voorkwam 50% van alle gastro-enteritiden samen (ongeacht de oorzaak). De bescherming tegen ernstige gastro-enteritis voor virustypes die afwaken van het gebruikte vaccintype, was iets minder maar nog steeds voldoende. Invaginatie van de darm kwam eenmaal voor, acht dagen na de tweede toediening en vervolgens eenmaal in beide groepen tijdens het tweede rotavirusseizoen. Voor andere ongewenste effecten was er geen verschil met placebo.

De toediening van een vaccin tegen het rotavirus (Rotarix®) samen met de bestaande vaccins op twee en vier maanden bij gezonde Europese zuigelingen toont een hoge werkzaamheid en goede veiligheid tijdens de eerste twee levensjaren. Prematuren (geboortegewicht < 2 kg) en immuungecompromiteerde zuigelingen werden echter niet geïncludeerd.

Referenties

1. Michiels B. Twee vaccins tegen rotavirus. *Minerva* 2006;5(8):123-5.
2. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velazquez R, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
3. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
4. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63.

Rimonabant: risico's bevestigd

P. Chevalier

Minerva besprak eerder de eerste twee gepubliceerde studies over de effectiviteit van rimonabant voor de behandeling van obesitas¹. Deze twee studies toonden aan dat een dagelijkse behandeling met 20 mg rimonabant (in een gecontroleerde setting en met een intensieve opvolging) in vergelijking met placebo na één jaar leidt tot een beperkte gewichtsvermindering van vier kilogram en dat deze winst verdwijnt na het stoppen van de behandeling. We vestigden de aandacht op het hoge percentage studieuitval (ongeveer 50% tijdens het eerste jaar) en op het feit dat 80% van de deelnemers ongewenste effecten vermeldde, waaronder ongewenste psychische verschijnselen (angst en depressie). Een meta-analyse van alle gepubliceerde RCT's (4 105 patiënten) bevestigt dit². Het gewichtsverlies bedroeg na één jaar gemiddeld 4,7 kg méér dan met placebo (95% BI 4,1 tot 5,3; $p < 0,0001$). Rimonabant leidde echter tot significant meer ongewenste effecten (OR 1,4; $p = 0,0007$; NNH 25; 95% BI 17 tot 58) en tot meer ernstige ongewenste effecten (OR 1,4; $p = 0,03$; NNH 59; 95% BI 27 tot 830). In vergelijking met placebo werd de behandeling met rimonabant 2,5-maal frequenter gestopt omwille van een depressieve stemming (NNH 49; 95% BI 19 tot 316) en driemaal frequenter omwille van angst (NNH 166; 95% BI van 47 tot 3 716). Hieraan moeten we ook de informatie toevoegen van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) die wijst op het verhoogde risico van suïcide tijdens een behandeling met rimonabant en op de noodzaak van een uitgebreidere evaluatie vooraleer dit geneesmiddel op de Amerikaanse markt toe te laten³. Het besluit van Minerva blijft dus geldig: rimonabant is zeker geen 'doorbraak in de behandeling van obesitas' en heeft, net als orlistat en sibutramine, slechts een beperkte plaats in de aanpak van obesitas. De vrees over de veiligheid van dit medicament blijft bestaan.

De effectiviteit van rimonabant voor gewichtsverlies is beperkt en dit literatuuronderzoek bevestigt de vrees over de veiligheid, vooral de neuropsychiatrische veiligheid.

Referenties

1. Christiaens T. Rimonabant: hét nieuwe geneesmiddel tegen obesitas? *Minerva* 2006;5(9):138-40.
2. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
3. FDA. FDA Briefing Document. NDA 21-888. Zimulti (rimonabant). Advisory Committee - June 13, 2007.

Zie ook "Effect op lange termijn van een medicamenteuze behandeling van obesitas en overgewicht", blz. 104.

Korset als behandeling van recidiverende lagerugpijn

P. Chevalier

Lagerugpijn is een frequent voorkomende aandoening. Zeventig procent van de geïndustrialiseerde bevolking heeft minstens eenmaal in het leven hiermee te kampen. De jaarlijkse prevalentie bedraagt 15 tot 40%. Voor gezondheidswerkers in de thuiszorg is dit cijfer hoger (44 tot 72%)¹. De behandelingen voor deze aandoening werden reeds meerdere malen besproken in Minerva. Er gebeurde zeer weinig onderzoek naar het nut van een korset als preventie van recidiverende lagerugpijn. Een systematische review² vond slechts één enkele RCT met inclusie van 19 personen waarbij de auteurs niets konden besluiten over een mogelijke effectiviteit³. In 2007 verscheen een nieuwe studie over het effect van een korset bij thuisverzorgers met klachten van lagerugpijn⁴. Na een informatiesessie over doeltreffende preventieve houdingen tijdens het werk, vroegen de onderzoekers aan de gezondheidswerkers om wel ($n=183$) of niet ($n=177$) een korset te dragen (er werden vier types voorgesteld). Bij het dragen van een korset daalde na twaalf maanden het aantal dagen met rugpijn (-52,7 dagen; 95% BI van -59,6 tot -45,1) terwijl absentieïsme op het werk niet verminderde (er werd niet gepreciseerd of dit absentieïsme al dan niet verband hield met lagerugpijn). Het percentage uitval was echter méér dan 20% in de groep met korset wat ertoe heeft geleid dat men complexe statistische technieken moest gebruiken om de gegevens te analyseren.

In de schaarste van studies van goede kwaliteit over het nut van een korset bij recidiverende lagerugpijn toont dit onderzoek bij thuisverzorgers gunstige resultaten aan. Deze moeten echter meer gepreciseerd en bevestigd worden in studies met een passende methodologie en met een voldoende aantal deelnemers.

Referenties

1. Knibbe JJ, Friele RD. Prevalence of back pain and characteristics of the physical workload of community nurses. *Ergonomics* 1996;39:186-98.
2. van Tulder M, Jellema P, van Poppel M, et al. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.*
3. van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). Clinical Evidence. Web publication date: 01 Apr 2006 (based on November 2004 search).
4. Roelofs PD, Bierma-Zeinstra SM, van Poppel MN, et al. Lumbar supports to prevent recurrent low back pain among home care workers. *Ann Intern Med* 2007;147:685-92.

* na de redactie van bovenstaande korte tekst publiceerde de Cochrane Collaboration een update van deze review die we binnenkort zullen bespreken in Minerva.

In deze rubriek brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). Dit is het zesde artikel in de reeks over meta-analyses, publicatiebias, heterogeniteit van studies, methodologische kwaliteit van meta-analyses en het kritisch lezen van een meta-analyse.

Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken...

P. Chevalier

Chan et al. evalueerden het preventieve effect van de toevoeging van een protonpomp-inhibitor aan een COXIB¹. In hun RCT stelden ze een studieuitval vast van 6% in de celecoxib- + esomeprazolgroep en van 7% in de celecoxib- + placebogroep. Op het voorziene einde van de studie (na 13 maanden) waren er dus 'ontbrekende' gegevens. Met het oog op een zo goed mogelijke analyse van de resultaten, voerden de auteurs een intention to treat analyse uit en probeerden ze de ontbrekende gegevens te vervangen aan de hand van de techniek 'Last Observation Carried Forward' (LOCF)¹. Die techniek bestaat erin om de laatste observatie van elke deelnemer te beschouwen als zijn 'definitief' resultaat, zelfs al valt het moment van deze laatste observatie niet samen met het voorziene moment van de meting. Kunnen ontbrekende gegevens de resultaten van een studie beïnvloeden? Is de techniek van LOCF om de ontbrekende gegevens te vervangen valide en betrouwbaar?

Ontbrekende gegevens

De invloed van het ontbreken van gegevens op de power van de studie is duidelijk. Wanneer onderzoekers het aantal personen berekenen voor een steekproef, kunnen ze een marge inlassen, afhankelijk van de voorziene studieuitval, om ervoor te zorgen dat de power van de studie niet ondermijnd zal worden. De auteurs moeten de studieuitval dus correct inschatten en erop toezien dat het aantal personen dat de studie verlaat, niet wordt overschreden; zo niet wordt de power van de studie ontoereikend. Het ontbreken van gegevens heeft nog een ander, complexer probleem tot gevolg. Wanneer gegevens ontbreken voor enkele (verschillende) variabelen voor enkele (verschillende) personen, kunnen de resultaten van een (multipeleregressie) analyse (die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden) vertekend worden. Een zeer grote steekproef minimaliseert ook dit probleem².

Een hoog aantal geïncludeerde personen lost echter een ander probleem niet op: de vaak uiteenlopende redenen waarom personen de studie stopzetten. Een deelnemer aan de studie kan van mening zijn dat hij/zij niet verbeterd is (vaak omwille van een minder goede therapietrouw) en gaat een andere behandeling zoeken³. Indien de helft van de personen de studie stopzet omdat de behandeling niet effectief is en wanneer behandeling 1 effectiever is dan behandeling 2, zal de grootte van het verschil in resultaten kleiner uitvallen. Iemand kan de studie ook verlaten omwille van ondraaglijke ongewenste effecten, soms in functie van de dosis van het geneesmiddel³. Omgekeerd kunnen deelnemers de studie verlaten omdat ze zich beter voelen en het niet nuttig vinden om zich aan te melden voor een controlebezoek. Wanneer van alle personen die hun behandeling staken, de helft stopt omwille van dit motief, zal ook hier de grootte van het verschil in resultaat kleiner zijn². Als naargelang de groep het motief om de studie te stoppen verschilt en vooral wanneer het percentage studieuitval verschilt, kan dit de resultaten in de ene of de andere richting vertekenen. Het is dus interessant om de motieven voor het stopzetten van de studie te analyseren en na te gaan of het percentage uitval vergelijkbaar is in de verschillende studie-armen. Elke asymmetrie bemoeilijkt namelijk de interpretatie van de resultaten

De ontbrekende gegevens vervangen?

De gemakkelijkste manier om ontbrekende gegevens te vervangen is LOCF. Deze techniek krijgt nochtans veel kritiek³⁻⁵. In het geval van een vergelijkbaar percentage studieverlaters in de actieve groep en in de placebogroep wordt over het algemeen de grootte van het effect onderschat door LOCF. Een niet-vergelijkbaar aandeel kan de resultaten vertekenen in de ene of in de andere richting. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken (MAR - Missing At Random: het ontbreken staat in verband met de ene of de andere variabele maar niet met het resultaat): benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt, de 'multiple imputation'. De zwakte van dergelijke analyses bestaat erin dat het in de meeste gevallen onmogelijk is om te verifiëren of de gegevens wel degelijk bij toeval ontbreken en niet omwille van een andere reden (NMAR - Not Missing At Random: het ontbreken als gevolg van de pathologie of de interventie, bv. gebrek aan effectiviteit, ongewenste effecten, therapietrouw). Enkele experts stellen dus voor om deze analyses te beschouwen als sensitiviteitsanalyses⁴. In deze optiek stelde Sackett⁵ een 'worst-case-scenario' voor, te vergelijken met een model dat patiënten met ontbrekende gegevens uitsluit. Dit 'worst-case-scenario' gaat uit van de hypothese

Het aandeel van ontbrekende gegevens in een studie evalueren is belangrijk om de resultaten te interpreteren. Vooral elke asymmetrie tussen de behandelingsarmen moet aansporen tot voorzichtigheid. Om het effect van deze ontbrekende gegevens te corrigeren kan men statistische technieken gebruiken die beter uitgewerkt zijn dan LOCF. Deze technieken situeren zich op het niveau van sensitiviteitsanalyses.

dat in de interventiegroep alle patiënten met ontbrekende gegevens de primaire uitkomstmaat vertonen (met een pejoratief effect op het resultaat van deze groep), terwijl in de placebogroep geen enkele patiënt met ontbrekende gegevens de primaire uitkomstmaat vertoont (wat globaal genomen het gemiddelde resultaat van deze groep verbetert). Hij erkent dat het merendeel van zijn collega's dit model als extreem beschouwen en dat ook dit type van hypothese kan leiden tot een onjuiste interpretatie. De complexere methode van 'multiple imputation' kan echter rekenen op méér bijval bij de experts.

Referenties

1. Chevalier P. Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB + PPI? *Minerva* 2007;6(8):132-3.
2. Streiner DL. The case of the missing data: methods of dealing with dropouts and other research vagaries. *Can J Psychiatry* 2002;47:68-75.
3. Streiner DL. Missing data and the trouble with LOCF. *Evid Based Ment Health* 2008;1:3-5.
4. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DC, et al; STROBE initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007;147:W163-94.
5. Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharm Stat* 2008;7:93-106.
6. Sackett DL. Decide how to handle missing data in the analysis. In Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology. How to do clinical practice research*. Lippincott Williams & Wilkins edition 2006; 496 pp.

Attrition bias

Een systematische fout die kan optreden wanneer selectief personen uitvallen of worden geëxcludeerd of uitvallen na randomisatie. Bijvoorbeeld, het selectief uitvallen van patiënten wegens ongewenste effecten (dropout) of om onbekende redenen (lost to follow-up).

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

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.

Funnel plot

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

Gecorrigeerde OR (Eng: adjusted odds ratio)

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet optreden ervan. De odds ratio is de verhouding van twee odds. Deze kan gecorrigeerd worden door verschillende patiëntkenmerken in rekening te nemen via multivariate analyses.

Hazard ratio - HR

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

I² van Higgins

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

Likertschaal (Eng: Likert scale)

Dit is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt.

Bijvoorbeeld: altijd - dikwijls - zelden - nooit

Risicoverschil

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

Samengesteld eindpunt

Het eindpunt van een studie is 'samengesteld' als het verschillende elementen bevat zoals bijvoorbeeld de combinatie van myocardinfarct, angor en mortaliteit. Een samengesteld eindpunt kan problemen stellen wanneer het meest doorwegende element (meest frequente, meeste voordeel van een behandeling) klinisch weinig relevant is.

Test van Egger

Egger et al. stellen een numerieke maat voor als evaluatie van de asymmetrie van een funnel plot met op de x-as de logaritmische schaal van de odds ratio van de studieresultaten en op de y-as de precisie van de studies (omgekeerde van de standaarddeviatie).

Verhagen Delphi lijst

Deze lijst bevat negen items (waaronder randomisatie, blinding en intention to treat analyse) die de methodologische kwaliteit van RCT's beschrijven. De lijst kwam tot stand door consensus tussen experts.