

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 are spread out at the top, framing the title 'Minerva'. The owl has two white circular eyes and a small beak.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal Registratie van geneesmiddelen: een verhaal zonder einde... 119
P. Chevalier

Minerva Effect van alendronaat op botdensiteit: 10 jaar later 120
B. Michiels

Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose 22
B. Michiels

Bloeddrukverhogende manoeuvres ter preventie van
recidiverende vasovagale syncopes 124
T. Poelman

De cardiovasculaire risico's van rosiglitazon 126
P. Chevalier

Het langetermijneffect van zoutrestrictie op
cardiovasculair risico 128
P. De Cort

Chondroïtine voor gonartrose of coxartrose 130
P. Chevalier

Preventie van recidiverend ulcus: COXIB of COXIB + PPI? 132
P. Chevalier

EBM-begrippen 134

Verklarende woordenlijst

Oktober 2007

volume 6 ~ nummer 8



Colofon

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

medewerkers

• Redactieraad

Algemene hoofdredactie: Marc De Meyere
Hoofdredactie: Mieke van Driel, Pierre Chevalier
Bureauredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Jean-Luc Belche, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Michel Roland, Etienne Vermeire

• Redactiesecretariaat

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

• Vertaling

Christine Vandeveldde, Pierre Chevalier, Tom Poelman, Kris Soenen, Mieke van Driel

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Marc De Meyere, Bergbos 233
B-9820 Merelbeke

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 de steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica, SSMG en het Intermutualistisch Agentschap.



met de steun van

september 2007

Werkten mee aan dit nummer :

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- M. van Driel, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- E. Vermeire, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Volgens een recent gepubliceerde meta-analyse verhoogt rosiglitazon significant het risico van myocardinfarct en mogelijk ook van cardiovasculaire sterfte¹. Het risico van hartinsufficiëntie door thiazolidinediones was reeds bekend². Naar aanleiding van een gunstig effect op het cardiovasculaire risico³ (nochtans alleen een intermediaire uitkomstmaat), werd voor deze klasse van orale antidiabetica echter fel promotie gevoerd.

In een andere studie, die uitgebreid besproken werd in *Minerva*⁴, onder andere als illustratie van het manipuleren van uitkomstmaten⁵, trachtte men voor pioglitazon de nodige bewijzen te vinden. Maar dit glitazon had geen bewezen effect op de zeer uitgebreide **samengestelde** (cardiovasculaire) **uitkomstmaat**.

In hun meta-analyse stellen Nissen et al. vast dat een glitazon het cardiovasculaire risico verhoogt¹. De meta-analyse wordt besproken in twee editoriaalen van de *New England Journal of Medicine*^{6,7}, waarin men de zwakte benadrukt van het dossier dat voor registratie werd ingediend. De International Society of Drugs Bulletin-pers (ISDB) had hier reeds op gewezen op het ogenblik dat de glitazonen op de markt kwamen^{8,9}. Na commercialisering zijn in de loop der jaren steeds meer en ook verschillende ongewenste effecten signaleerd. Het overzicht van ongewenste effecten ziet er op dit ogenblik als volgt uit: hartinsufficiëntie, leverfunctiestoornissen, maculaoedeem met afname van de gezichtsscherpte, verhoogde incidentie van distale fracturen bij vrouwen (voorarm, pols, hand, been, voet) en toename van het risico van blaaskanker (voor pioglitazon). Hadden de nationale en internationale agentschappen niet terughoudender moeten zijn bij het aanvaarden van de registratie van deze geneesmiddelen? In het begin waren de ongewenste effecten immers slecht bekend en er was geen duidelijk klinisch voordeel (an-

ders dan op intermediaire uitkomstmaten). Deze mening van de ISDB-pers wordt nu ook gedeeld door de auteurs van twee editoriaalen in de *N Engl J Med*^{6,7}. Maar helaas, bovengenoemde agentschappen hebben niets geleerd van onder andere Vioxx en recent van de glitazonen. Ze staan namelijk op het punt (of hebben het reeds gedaan) om de gliptines, de eerste vertegenwoordigers van een nieuwe klasse orale antidiabetica, te aanvaarden. Deze werken via incretines, intestinale hormonen die tussenkomen in de homeostase van glucose. Talrijke geneesmiddelen van deze nieuwe klasse worden momenteel nog klinisch getest en enkele zijn reeds geregistreerd. Zijn deze registratiedossiers dan beter onderbouwd? Niet volgens een expert die eveneens in de *N Engl J Med* de zwakte aantoont van de gepubliceerde gegevens over sitagliptine op het ogenblik van goedkeuring door het FDA¹⁰. Recent onderzoek stelde vast dat ook in Europa registratiedossiers onvoldoende onderbouwd zijn¹¹. Volgens de auteur werd minder dan de helft van de nieuwe geneesmiddelen die op de markt komen, vergeleken met bestaande geneesmiddelen. En voor slechts 27% van deze geneesmiddelen zijn de vergelijkende studies gepubliceerd en dus ook toegankelijk.

Hebben we niet het recht te eisen dat onze nationale of internationale agentschappen strenger zijn bij de registratie van nieuwe geneesmiddelen? Het registratiedossier zou studies moeten bevatten met harde eindpunten die de nieuwe behandeling vergelijken met de referentiebehandeling. De studies dienen voldoende lang op te volgen en de ongewenste effecten te onderzoeken bij een uitgebreide populatie. Tevens zou men verplicht moeten worden om deze ongewenste effecten op een nauwkeurige manier verder te onderzoeken in observationele studies, en deze te melden aan de overheid binnen een vastgelegd tijdsinterval.

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
2. Delea TE, Edelsberg JS, Hagihara M, et al. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003;26:2983-9.
3. Chiquette E, Ramirez C, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-104.
4. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.

6. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;357:67-9.
7. Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007;356:2522-4.
8. Rosiglitazon. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:31-3.
9. Pioglitazone and rosiglitazone for diabetes. *Drug & Ther Bull* 2001;38:65-8.
10. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast ... how good? *N Engl J Med* 2007;356:437-40.
11. van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:159-62.

Klinische vraag

Wat is bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose het effect op botdensiteit van een behandeling met alendronaat gedurende tien jaar in vergelijking met vijf jaar, gevolgd door vijf jaar placebo?

Duiding

B. Michiels
E. Vermeire

Bespreking van

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.

Achtergrond

Het effect van langer dan vijf jaar behandelen met bisfosfonaten bij postmenopauzale osteoporose is weinig onderzocht. Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat bisfosfonaten gedurende meerdere jaren na stopzetten van inname actief blijven in het bot. Dit suggereert dat de klinische effectiviteit blijft bestaan na het stopzetten van een vijf jaar durende behandeling. De FLEX-studie is een vervolg op de FIT-studie¹⁻³: 6459 postmenopauzale vrouwen met een lage botdensiteit ter hoogte van de femurhals (<0,68 g/cm²), al of niet met wervelfracturen, kregen 5 mg/dag alendronaat gedurende twee jaar vóór de studie, 10 mg/dag alendronaat of placebo tijdens de studie (gemiddelde opvolging 3,8 jaar) en open-label alendronaat na stopzetting van de studie.

Bestudeerde populatie

- deelnemers van de FIT-studie die minstens drie jaar medicatie hadden genomen, kwamen in aanmerking voor randomisatie in de FLEX-studie
- exclusiecriteria: totale heupbotdensiteit <0,515 g/cm², T-score < -3,5 of totale heupbotdensiteit lager dan de FIT-startwaarde; slokdarmmaagpathologie
- geïncludeerd: 1099 vrouwen (gemiddelde leeftijd 73 jaar); 61% in 'heel goede gezondheid'; 34% had vertebrale fracturen en 60% een klinische fractuur doorgemaakt sinds de menopauze; 78% nam alendronaat bij de start.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde studie met drie onderzoekarmen: alendronaat 10 mg/dag (n=333; 30%), alendronaat 5 mg/dag (n=329; 30%), placebo (n=437; 40%)
- iedereen nam dagelijks een supplement van 500 mg calcium en 250 IU vitamine D
- twee randomisatiestrata: het hoogrisicostratum met vrouwen die ≥1 radiologische wervelfractuur of een klinische fractuur hadden op het einde van de FIT-studie en een laagrisicostratum met alle andere vrouwen
- studieduur: 5 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: totale heup-botdensiteit
- secundaire uitkomstmaten: botdensiteit gemeten op andere plaatsen en biochemische markers van botomvorming, fractuurincidentie (exploratieve uitkomst)
- **modified intention to treat** analyse (minstens één follow-up meting).

Resultaten

- op het einde van de FLEX-studie bleef op alle plaatsen de gemiddelde botdensiteit boven of op hetzelfde niveau als de botdensiteit bij de start van de FIT-studie tien jaar eerder
- tijdens de FLEX-studie daalde de totale heup-botdensiteit gemiddeld met 3,38 (SD 0,22) in de placebogroep en met 1,02 (SD 0,18) in de interventiegroep (5 en 10 mg alendronaat samen) (gemiddelde verschil -2,36; 95% BI -1,81 tot -2,90) (tabel: zie website)
- het cumulatieve risico van een niet-vertebrale fractuur was niet verschillend tussen de placebo- (18,9%) en de alendronaatgroep (19%)
- in de alendronaatgroep was de incidentie van klinische wervelfracturen (2,4%) lager dan in de placebogroep (5,3%) (RR 0,45; 95% BI 0,24 tot 0,85)
- tussen beide groepen was er geen verschil in radiologische wervelfracturen: placebo (11,3%) versus alendronaat (9,8%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat postmenopauzale vrouwen die na vijf jaar de inname van alendronaat stopten, slechts een kleine afname van de botdensiteit hadden zonder verhoogd risico van fracturen (met uitzondering van klinische wervelfracturen) ten opzichte van vrouwen die gedurende tien jaar onafgebroken alendronaat innamen. Vrouwen met een hoog risico van wervelfracturen kunnen echter gebaat zijn bij een alendronaatinname van langer dan vijf jaar.

Financiering: Merck & Co

Belangenvermenging: de meeste auteurs kregen honoraria van tal van farmaceutische bedrijven, waaronder Merck & Co. De studie werd mede opgezet door werknemers van Merck & Co en deze firma had tevens zeggenschap in het verloop van de studie en de publicatie van de resultaten.

Methodologische beschouwingen

De FLEX-studie is een opvolgstudie, waarbij een nieuwe randomisatie is uitgevoerd van de actief behandelde groep uit de FIT-studie (1992-1997)¹⁻³. Er zat gemiddeld bijna twee jaar tussen de FIT- en de FLEX-studie, waardoor er een volgende preselectie gebeurde. Het eerste jaar na de FIT-studie kregen alle deelnemers gratis alendronaat aangeboden (open label), nadien moesten zij zich tot hun behandelende arts wenden voor verdere verlengingen. Het gevolg hiervan is dat ongeveer 22% (niet statistisch verschillend tussen de drie studiearmen) geen alendronaat nam bij de start van de FLEX-studie. In deze studie werden opnieuw drie groepen gecreëerd met 5 en 10 mg alendronaat, die voor de resultaten opnieuw worden samengevoegd. Op deze manier ontstaat een allegaartje van doseringspatronen, wat extrapolatie van de resultaten moeilijker maakt.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie geeft geen antwoord op de vraag naar het nut van alendronaat op lange termijn, omdat er bij de start van de FIT-studie geen vergelijking was met een placebogroep. De gegevens hebben bovendien enkel betrekking op postmenopauzale vrouwen die niet in een rusthuis verblijven. Er is een grote leeftijdsrange: tussen 60 en 86 jaar. Daarnaast gaat het hier zowel om secundaire als om primaire preventie. De primaire uitkomst, botdensiteit (BMD) van de totale heup, is geen harde uitkomstmaat. Bovendien is het herhaaldelijk meten van de BMD geen relevant instrument om het fractuurrisico juist in te schatten^{4,5}. Het gebruik van

biochemische markers van botombouw als uitkomst is klinisch evenmin relevant. De fractuurincidentie wordt in de studie beschouwd als exploratief en is enkel gebaseerd op zelfrapportering met radiologische bevestiging. Verder werden er profielopnames gemaakt van de lumbale wervelzuil bij de start van de studie, na drie en na vijf jaar. Post hoc zijn subgroepanalyses uitgevoerd om trends te zoeken in het fractuurrisico. Hierdoor kan de gevonden winst bij klinische wervelfracturen te wijten zijn aan toeval. Dat alendronaat specifiek langer dan vijf jaar moet genomen worden om klinische wervelfracturen te voorkomen bij vrouwen met een verhoogd fractuurrisico, zoals gesteld door de auteurs, wordt niet bevestigd door andere studies^{6,7}. In een tussenrapport over de FLEX-studie werd het fractuurrisico niet besproken⁸. Vermits er weinig langetermijnstudies zijn, vermelden de huidige richtlijnen geen exacte optimale termijn van inname^{9,10}.

Veiligheid

De opzet van deze studie laat niet toe om de veiligheid te evalueren. Aangezien gastro-intestinale klachten snel optreden bij de start van de behandeling, zijn gevoelige personen uitgefilterd door een tweede randomisatie. Vrouwen die definitief gestopt waren met alendronaat (bijvoorbeeld omwille van ongewenste effecten) of zij die actief oesophagitis klachten hadden, kwamen niet in aanmerking voor de FLEX-studie. Recent is melding gemaakt van gevallen van botnecrose, zowel ter hoogte van de mandibula¹¹ als het femur¹². Ook oogandoeningen, zoals uveïtis, iritis en scleritis zijn geassocieerd met alendronaat en andere bisfosfonaten¹³.

● Besluit Minerva

Deze studie kan niet duidelijk aantonen dat inname van alendronaat langer dan vijf jaar een verdere reductie geeft van het risico van fracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Langer dan vijf jaar behandelen geeft geen toename, maar enkel een trage afname van de botdensiteit. Er is dringend nood aan studies die helpen bepalen welke personen baat hebben bij een continue of discontinue behandeling met alendronaat.

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- Dequeker J. Alendronaat: voorkomt het fracturen bij vrouwen zonder wervelfractuur? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):69-71.
- Boonen S. Bisphosphonate efficacy and clinical trials for postmenopausal osteoporosis: similarities and differences. *Bone* 2007 (article in press).
- Vermeire E. Screening op osteoporose: de patiënt of de test behandelen? Het verschil tussen meten en weten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):65-8.
- Michiels B. Alendronaat: tien jaar ervaring. *Minerva* 2004;3(9):145-7.
- Bone HC, Hosking D, Devogelaer JP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-69.
- National Institute of Clinical Excellence (NICE). Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Technology Appraisal Guidance* 2005;87.
- Elders PJ, Leusink GL, Graafmans WC, et al. NHC-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.
- Ostéoporose et remboursements en prévention primaire: gare aux effets indésirables. *Rev Prescr* 2007;27:12.
- Goh SK, Yang KY, Koh JSB, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
- Diphosphonates: risques oculaires. *Rev Prescr* 2005;25:354.

Klinische vraag

Wat is het effect van eenmaal per jaar een infuus met 5 mg zoledroninezuur gedurende drie jaar op het fractuurrisico bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Achtergrond

Slechts 47% tot 70% (afhankelijk van de posologie en de gebruikte definitie voor niet-compliantie) van de vrouwen behandeld met een oraal bisfosfonaat neemt na één jaar nog regelmatig de medicatie¹. Twaalf maanden na één enkel infuus met zoledroninezuur is de botdensiteit nog steeds verbeterd².

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: T-score $\leq 2,5$ ter hoogte van de femurhals (72% van deelnemers) met of zonder wervelfracturen of T-score $\leq 1,5$ ter hoogte van de femurhals met radiologisch minstens twee kleine of één matig grote wervelfractuur
- exclusiecriteria: inname van parathyroid hormoon, natriumfluoride, anabole steroïden, groeihormoon, corticosteroïden en strontium; hypo- en hypercalciëmie; ernstige nierfunctiestoornis
- deelnemers: 7765 vrouwen tussen 65 en 89 jaar (gemiddeld 73 jaar); 63% had een wervelfractuur bij inclusie
- apart stratum (stratum 2 met 21% van de deelnemers): nam vóór en tijdens de studie andere medicatie voor osteoporose (geen bisfosfonaat, 42% raloxifen).

Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebocontroleerde studie
- intraveneus infuus (15 min.) met 5 mg zoledroninezuur (n=3889) of placebo (n=3876) op 0, 12 en 24 maanden én daarnaast 1000 tot 1500 mg calcium en 400 tot 1200 IU vitamine D per dag
- follow-up: gedurende drie jaar driemaandelijks telefonisch contact en op 6, 12, 24 en 36 maanden contact in het ziekenhuis.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal wervelfracturen (vermindering van de wervelhoogte met minstens 20% t.o.v. de beginhoogte) in stratum 1 en heupfracturen in beide strata

- secundaire uitkomstmaten: aantal niet-vertebrale fracturen, klinische fracturen, klinische vertebrale fracturen, veranderingen in botdensiteit ter hoogte van totale heup, femurhals en lumbale wervelkolom en markers van botafbraak
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- geen significant verschil in het totale aantal ernstige en/of dodelijke ongewenste effecten
- koorts, spierpijn, griepachtige symptomen, hoofdpijn en gewrichtspijn kwamen significant meer voor in de zoledroninezuurgroep, maar waren minder opvallend na de tweede en derde infusie
- ernstig atriumfibrilleren (met hospitalisatie en/of levensbedreigend) kwam significant meer voor in de actief behandelde groep: 1,3% versus 0,5%; p=0,001
- geen verschil in rapportage van osteonecrose van kaak, femur of heup; geen melding van slechte fractuurheling
- meer conjunctivitis in de zoledroninezuurgroep (3,34% versus 2,65%; p-waarde niet vermeld).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij postmenopauzale vrouwen een jaarlijks infuus met zoledroninezuur gedurende drie opeenvolgende jaren een significante reductie geeft van wervel-, heup- en andere fracturen.

Financiering: Novartis Pharma

Belangenvermenging: de sponsor was op alle niveaus nauw betrokken bij de opzet en de uitvoering van de studie, evenals bij de verzameling, de interpretatie en de publicatie van de resultaten.

Tabel: Aantal (percentage) patiënten in de zoledroninezuurgroep en de placebogroep met wervelfractuur (stratum 1), heupfractuur (beide strata), niet-vertebrale fractuur, klinische fractuur, klinische wervelfractuur en multipele wervelfracturen (stratum 1).

Fractuurtype	Zoledroninezuur aantal (percentage)	Placebo aantal (percentage)	RR* of HR	p-waarde	NNT**
Wervelfractuur (stratum 1)	92 (3,3)	310 (10,9)	0,3 (0,24 tot 0,38)	<0,001	14
Heupfractuur	52 (1,4)	88 (2,5)	0,59 (0,42 tot 0,83)	0,002	91
Niet-vertebrale fractuur	292 (8,0)	388 (10,7)	0,75 (0,64 tot 0,87)	<0,0001	37
Elke klinische fractuur	308 (8,4)	456 (12,8)	0,67 (0,58 tot 0,77)	<0,0001	23
Klinische wervelfractuur	19 (0,5)	84 (2,6)	0,23 (0,14 tot 0,37)	<0,0001	48
Multipele wervelfracturen (stratum 1)	7 (0,2)	66 (2,3)	0,11 (0,05 tot 0,23)	<0,0001	48

RR of HR (95% BI en p-waarde) en NNT voor de zoledronine- versus de placebogroep

* enkel voor de uitkomstmaat "Wervelfractuur (stratum 1)"

** door de duider zelf berekend

Methodologische beschouwingen

Dit is een correct uitgevoerde placebogecontroleerde RCT. Het is echter niet duidelijk waarom er een aparte groep met een te kleine power (stratum 2) werd ingesloten, die hormoontherapie mocht gebruiken. Dit maakt de onderzochte groep heterogeen en draagt niets bij aan de resultaten. Een tweede zwak punt is dat de studie-opzet niet geschikt is om een uitspraak te doen over veiligheid en ongewenste effecten: slechts bij 559 patiënten werd er een electrocardiografische opvolging gedaan vóór en negen en elf dagen na het derde infuus (VKF trad vooral op na 30 dagen!). Kaaknecrose moest retrograad gedestilleerd worden uit de gegevens, omdat een juiste diagnosecode hiervoor ontbrak. De follow-up van drie jaar is ook beperkt: het is niet duidelijk hoe het fractuurrisico zal evolueren na het stoppen van de toediening.

Voor en nadelen

Het effect van zoledroninezuur ten opzichte van placebo in de preventie van wervelfracturen (70%) is beter dan deze van orale bisfosfonaten (40 tot 50%)³. Een eenmalig infuus heeft voordelen op gebied van compliance, maar moet wel in een dagziekenhuis gebeuren. Deze studie, waarin 63% van de deelnemers al een wervelfractuur had doorgemaakt, laat niet toe om een onderscheid te maken tussen primaire en secundaire preventie. De ongewenste effecten moeten zeker in overweging genomen worden en beperken de klinische bruikbaarheid van deze behandeling. Vooral de opvallende toename van ernstige voorkamerfibrillatie in de zoledroninezuurgroep (1,3% versus 0,5%, NNH=125) vraagt om voorzichtigheid. Zeker als je de NNT van klinische wervelfracturen (12,8% versus 8,4%, NNT=23) en heupfracturen (2,5% versus 1,4%, NNT=91) hier tegenover plaatst. VKF trad bij de meesten pas 30 dagen na het infuus op. De onderliggende fysiologische verklaring is onbekend:

mogelijk speelt een tijdelijke hypocalcemie een rol. In de eerste veertien dagen na het infuus werd een voorbijgaande hypocalcemie vastgesteld bij 49 deelnemers in de zoledroninezuurgroep tegenover één in de placebogroep. VKF werd ook opgemerkt in de FIT-studie (met alendronaat) (namelijk 1,5% versus 1%; $p=0,07$), maar dit verschil was niet significant en werd tot op heden als niet-relevant beschouwd⁴. Het optreden van botnecrose ter hoogte van de kaak of femurhals is gelukkig zeldzaam, maar daarom kon er geen verschil met de placebogroep vastgesteld worden. Dit ongewenste effect wordt vooral vastgesteld bij kankerpatiënten die zoledroninezuur in hogere en frequentere dosis toegediend krijgen. Het is echter ook gemeld bij andere bisfosfonaten (zie *alendronaat*, p. 121). Een vertraagde heling van een fractuur is eveneens een mogelijk risico bij bisfosfonaten⁵. Het niet helen van een fractuur was eveneens te zeldzaam om een significant verschil met de placebogroep te kunnen aantonen. Men stelde tevens een tijdelijke reversiebele vermindering vast van de nierfunctie.

Andere studies

Zoledroninezuur werd eerder vooral ingezet om hypercalcemie en pijn te bestrijden bij botmeta's en als adjuvante preventie van osteoporose ten gevolge van hormoononderdrukking bij borst- en prostaatkanker⁶. Dit is de eerste studie die het effect meet van deze medicatie op osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. Een eerdere studie in 2002 had tot doel de juiste dosering en toedieningsfrequentie te onderzoeken². Eén vergelijkende RCT met zoledroninezuur en alendronaat bij een kleine populatie van postmenopauzale vrouwen ($n=225$), die reeds alendronaat gedurende gemiddeld vier jaar hadden ingenomen, toonde geen verschil in botdensiteit na één jaar⁷.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, een jaarlijks infuus met 5 mg zoledroninezuur gedurende drie opeenvolgende jaren een reductie geeft van het fractuurrisico, vooral van wervelfracturen. De ongewenste effecten en met name voorkamerfibrillatie, sporen aan tot grote voorzichtigheid.

Het is niet duidelijk welke specifieke groepen baat zouden hebben bij een behandeling met zoledroninezuur. Evenmin is bekend of het gebruik van zoledroninezuur kosteneffectief en praktisch uitvoerbaar is, rekening houdende met een toename van het aantal ziekenhuisdagen. De huidige aanpak van osteoporose bij menopauzale vrouwen blijft gehandhaafd⁸.

1. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.
2. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
3. Boonen S. Bisphosphonate efficacy and clinical trials for postmenopausal osteoporosis: similarities and differences. *Bone* 2007;40:S26-S31.
4. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. [Letter] *N Engl J Med* 2007;356:1895-6.
5. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.

6. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth C, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-8.
7. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
8. Consensusvergadering. De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose. RIZIV. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen, 2005.

Bloeddrukverhogende manoeuvres ter preventie van recidiverende vasovagale syncopes

- **Klinische vraag** Wat is het effect van bloeddrukverhogende manoeuvres ter preventie van syncopes bij personen die lijden aan recidiverende vasovagale syncopes met prodromale symptomen?

Duiding

T. Poelman

Bespreking van

van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, et al. Effectiveness of physical counterpressure manoeuvres in preventing vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1652-7.

Achtergrond

De levenslange prevalentie van vasovagale syncope wordt geschat op 35%¹. Recidiverende syncopes hebben een negatieve invloed op de levenskwaliteit². Het effect van bloeddrukverhogende manoeuvres ter preventie van vasovagale syncopes is aangetoond in 2 RCT's^{3,4}, maar beiden includeerden een beperkt aantal deelnemers in gecontroleerde (met tilt tafel) omstandigheden.

Bestudeerde populatie

- 223 patiënten, gemiddeld 38 (SD 15) jaar
- inclusiecriteria: recidiverende vasovagale syncopes (mediaan 6 (3-12) syncopes waarvan 3 (2-6) in de afgelopen twee jaar) en herkenbare prodromale symptomen; diagnose op basis van anamnese en indien niet conclusief (in 92% van de gevallen) bevestigd door een positieve **tilt test**; verder klinisch onderzoek en ECG normaal
- exclusiecriteria: o.a. (bewezen) hartaandoening en orthostatische hypotensie.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studie
- één groep (n=117) kreeg een conventionele behandeling
- één groep (n=106) werd naast een conventionele behandeling getraind in het uitvoeren van specifieke bloeddrukverhogende manoeuvres wanneer zich prodromale symptomen voordeden
- de manoeuvres werden onder supervisie en biofeedback (continue bloeddrukmonitoring) ingeoefend
- deelnemers hielden een dagboek bij en werden om de drie maanden gecontacteerd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidiverende syncopes
- secundaire uitkomstmaat: tijd tot het eerste recidief
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- studie-uitval: 6 tot 7%
- gemiddelde follow-up: 14 (SD 5) maanden
- 142 syncopes in de controlegroep versus 76 in de interventiegroep
- 51% van de patiënten in de controle- versus 32% in de interventiegroep maakte een recidief syncope door; relatieve risicoreductie 36% (95% BI 11 tot 53) en **NNT** 5 (3 tot 17) in het voordeel van de interventiegroep
- tijd tot het eerste recidief was niet-significant verschillend tussen beide groepen (4,8 versus 6,6 maanden; p=0,10)
- het effect van bloeddrukverhogende manoeuvres werd niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, aantal syncopes vóór aanvang van de studie, resultaat van de tilt test en het "meest gebruikte" manoeuvre.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bloeddrukverhogende manoeuvres een risicoloze, effectieve en goedkope behandeling zijn voor patiënten met recidiverende vasovagale syncopes en herkenbare prodromale symptomen. Ze zouden als eerste keuze behandeling geadviseerd moeten worden voor patiënten met vasovagale syncopes en prodromale symptomen.

Financiering: Nederlandse Hartstichting

Belangenvermenging: niet vermeld in het artikel

De conventionele behandeling bestond uit:

- uitleg (met folder) over de pathofysiologie van syncope
- leefstijladviezen (uitlokkende factoren vermijden, zich neerleggen bij prodromale symptomen, toename van vocht- en zoutinname).

De specifieke manoeuvres bestonden uit:

- benen kruisen (+ opspannen van buik, billen en benen)
- met de handen krachtig in een object knijpen
- met in elkaar gehaakte handen de armen abduceren.

Methodologische bedenkingen

De in- en exclusiecriteria zijn nauwkeurig beschreven en voor de diagnose van syncope baseerde men zich op de richtlijnen van de European Society of Cardiology (ESC)⁵, zodat we over een vrij homogene groep patiënten kunnen spreken. De randomisatie werd uitgevoerd door een onafhankelijke onderzoeker en de patiënten werden in blokken gestratificeerd per centrum. Omdat de artsen betrokken waren bij het aanleren van de manoeuvres en bovendien tijdens het verloop van de studie het gebruik van de manoeuvres moesten evalueren, waren ze niet blind voor de interventie. Het is jammer dat er aan de patiënten in de controlegroep geen sham-manoevres werden aangeleerd. Een placebo-effect kan dus niet uitgesloten worden⁶. De registratie van syncopes gebeurde met een dagboek waardoor de kans op **recall bias** zo goed als uitgesloten is.

Bespreking van de resultaten

Vergeleken met de controlegroep was er in de interventiegroep een significante daling van het aantal syncopes. Of dit ook een positieve invloed had op de levenskwaliteit van de patiënten is niet onderzocht. Het is niet erg waarschijnlijk dat dit resultaat na één jaar - wanneer het effect van intense follow-up wegvalt - zal aanhouden. Omdat supervisie en biofeedback moeilijk te implementeren zijn in de huisartspraktijk, zou het nuttiger geweest zijn om (ook) te onderzoeken of een mondelinge vermelding (zonder inoefenen) van deze manoeuvres effect heeft. Het valt op dat, hoewel significant minder dan in de controlegroep, toch 32% van de patiënten in de interventiegroep nog recidiverende syncopes had. De belangrijkste reden hiervoor is dat in 35% van de gevallen geen manoeuvres zijn uitgevoerd, omdat

patiënten de prodromale symptomen niet herkenden of omdat ze te laat waren om de manoeuvres uit te voeren. Andere verklaringen voor het falen in de interventiegroep waren volgens de auteurs: 'vergeten' om de manoeuvres uit te voeren; ondanks training toch de adem inhouden waardoor de intrathoracale druk te hoog wordt en het bloed perifeer blijft; (vooral bij ouderen) mogelijke aanwezigheid van een sinus carotis syndroom.

Andere studies

Dit is de eerste studie die het effect van bloeddrukverhogende manoeuvres onderzocht in een klinische situatie. Twee eerdere cross-over studies met slechts 20 patiënten onderzochten het effect ervan tijdens een door de tilt tafel uitgelokte syncope^{3,4}. Het enige wat deze studies dan ook konden aantonen is dat de systolische bloeddruk significant steeg en prodromale symptomen verdwenen bij 'handgreep' en 'gekruiste benen'. Het gebruik van bloeddrukverhogende manoeuvres om syncope tegen te gaan is opgenomen in de richtlijnen van de European Society of Cardiology¹. Ze vermelden tevens als niet-medicamenteuze behandelingsopties cognitieve therapie, herkennen van de prodromale symptomen en vermijden van uitlokkende factoren. De meerwaarde van deze interventies ten opzichte van placebo is echter niet bewezen. Uitgaande van de pathofysiologie van vasovagale syncope werden ook meer ingrijpende behandelingen onderzocht: pacemakers bleken niet effectief te zijn⁷, verhoogde water- en zoutinname en β -agonisten (ter preventie van perifere vasodilatatie) hadden evenmin effect en zijn bovendien potentieel schadelijk⁸. Ook een effect van β -blokkers (die de vasovagale reflex zouden blokkeren) is niet aangetoond⁸.

● Besluit Minerva

Deze cross-sectionele studie toont aan dat bloeddrukverhogende manoeuvres recidiverende syncopes met prodromale symptomen kunnen voorkomen. Een placebo-effect kan echter niet uitgesloten worden. Het is een eenvoudige en kosteloze interventie die bovendien vrij is van ongewenste effecten. Het lijkt daarom de moeite om deze aanpak aan te bevelen bij patiënten met recidiverende syncopes én prodromale symptomen.

1. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-6.
2. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1209-16.
3. Krediet CT, van Dijk N, Linze M, et al. Management of vasovagal syncope. Controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002;106:1684-9.
4. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2053-9.

5. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
6. Evans AT. Physical counterpressure manoeuvres reduced vasovagal syncope. *Evid Based Med* 2007;12:44.
7. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al; VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
8. Sheldon R, Connolly S, Rose S, et al; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113:1164-70.

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.

Achtergrond

Micro- en macrovasculaire complicaties bepalen sterk de prognose van diabetici. Of glitazonen (rosiglitazon, pioglitazon) deze complicaties kunnen voorkomen is niet duidelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- registratiedossier van rosiglitazon van de Food and Drug Administration (FDA)
- databank van de producent van het product (GSK), waarvan slechts een deel gepubliceerde studies
- DREAM-studie¹ en ADOPT-studie².

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde (placebo of actieve behandeling) fase 2, 3 en 4 studies
- vergelijkbare behandelingsduur in de verschillende groepen
- méér dan 24 weken medicamenteuze behandeling
- 42 studies waarin 15 560 patiënten rosiglitazon en 12 283 een controlebehandeling kregen (placebo of actieve behandeling).

Bestudeerde populatie

- voornamelijk type-2 diabetici
- één studie bij patiënten met glucose-intolerantie of nuchtere hyperglykemie (DREAM-studie)¹, één studie bij patiënten met psoriasis, één studie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer
- gemiddelde leeftijd <57 jaar
- relatief zwakke controle van de glykemie (HbA_{1c} ca. 8,2%).

Uitkomstmeting

Myocardinfarct en overlijden door cardiovasculaire oorzaak

Resultaten

- myocardinfarct: 86 in de rosiglitazon- en 72 in de controlegroep (OR 1,43; 95% BI 1,03 tot 1,98; p=0,03)
- overlijden door cardiovasculaire oorzaak: 39 in de rosiglitazon- en 33 in de controlegroep (OR 1,64; 95% BI 0,98 tot 2,74; p=0,06)
- vergelijkbare resultaten ten opzichte van placebo maar met een statistisch niet-significant betrouwbaarheidsinterval.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat rosiglitazon gepaard gaat met een significante stijging van het risico van myocardinfarct en met een beperkte, statistisch significante toename van overlijden door een cardiovasculaire oorzaak.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de eerste auteur verklaart van verschillende firma's fondsen te hebben ontvangen voor klinisch onderzoek en voor verschillende farmaceutische firma's consultant te zijn geweest zonder echter van hen persoonlijk honoraria te hebben ontvangen.

1. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy (ADOPT- A Diabetes Outcome Progression Trial). *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
3. Cates CJ. How big is the increase in myocardial infarction risk with rosiglitazone? [Rapid responses] *BMJ* 2007;334:1233-4.
4. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al; RECORD Study Group. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis.

5. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
6. Glitazonen et oedèmes maculaires. *Rev Prescr* 2006;26:343.
7. Glitazonen: fractures. *Rev Prescr* 2007;27:509.
8. Glitazonen: cancers de la vessie et autres. *Rev Prescr* 2007;27:108.
9. Glitazonen: risques cardiaques et hépatiques (suite). *Rev Prescr* 2003;23:508.
10. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
11. Psaty MB, Furberg CD. Rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;357:67-9.

Methodologische beschouwingen

Het grootste deel van de geïncludeerde studies komt uit de databank van GlaxoSmithKline en selectiebias kan dus niet uitgesloten worden. Daarvan zijn er slechts negen (op 35) gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften. Wanneer er verschillen waren tussen de data van de GSK-site en de gepubliceerde studie verkoos men de gegevens van GSK. Van de vijf studies die in het registratiedossier waren behouden, zijn er vier gepubliceerd. De meeste gegevens zijn dus afkomstig van niet-gepubliceerde studies en zijn niet geïndividualiseerd. Dat is de belangrijkste kritiek op deze studie. Er is evenmin een evaluatie gebeurd van de methodologische kwaliteit van de studies. Bij het berekenen van de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen hebben de auteurs niet alle studies met rosiglitazon in de noemer geïncludeerd, zelfs niet de studies die geen cardiovasculaire gebeurtenissen vermelden. Het zou interessant geweest zijn om, ter vergelijking, beide berekeningen te geven (alle studies versus enkel de studies die het aantal gebeurtenissen vermelden). De registratie van cardiovasculaire gebeurtenissen wordt enkel vermeld in de DREAM-studie en de tijd tot het optreden van de gebeurtenis is niet bekend. Aangezien het niet mogelijk was om te bepalen of meerdere gebeurtenissen optraden bij éénzelfde patiënt, mochten de gegevens over myocardinfarct en overlijden niet opgeteld worden. De auteurs zelf vermelden de meeste van deze tekortkomingen.

Resultaten: interpretatie en betwistingen

Veel geïncludeerde studies hebben een relatief korte follow-up (24 tot 52 weken), maar de resultaten van die studies zijn vergelijkbaar met deze van alle studies samen. De auteurs besluiten dat bij risicopatiënten de cardiovasculaire toxiciteit van rosiglitazon optreedt op korte termijn. Gezien het relatief kleine aantal gevallen en de bovenvermelde methodologische twijfels, moet deze conclusie echter voorzichtig geïnterpreteerd worden. De populatie van de verschillende studies lijkt heterogeen voor het initiële cardiovasculaire risico dat overigens matig tot laag is: risico van myocardinfarct <0,8% over twee jaar³, gemiddelde leeftijd relatief jong (57 jaar). Het risico bij een oudere populatie en/of bij een populatie met een groter initieel cardiovascu-

lair risico (frequent bij diabetici) moet nog bepaald worden. Meerdere opeenvolgende editoriaalen in de New England Journal of Medicine nemen deze kritiek op de studie over en ondersteunen de waarschuwingen die hieruit voortkomen.

Als reactie op de publicatie van deze meta-analyse is een niet-geplande intermediaire analyse verschenen van een lopende studie⁴. Deze open-label studie vergelijkt bij 4447 type-2 diabetici metformine met een hypoglykemiërend sulfamide, al dan niet geassocieerd met rosiglitazon. Er is geen significant verschil voor de verschillende elementen opgenomen in de primaire uitkomstmaat (hospitalisatie of overlijden door een cardiovasculaire oorzaak). Zelfs door de resultaten van deze intermediaire publicatie te includeren in de meta-analyse van Nissen, blijft het cardiovasculaire risico met rosiglitazon verhoogd⁵: OR voor het risico van myocardinfarct 1,33 (95% BI 1,02 tot 1,72). Een recente Cochrane review besluit dat er geen meerwaarde is van rosiglitazon ten opzichte van andere orale antidiabetica op controle van HbA_{1c} en herhaalt dat de ADOPT-studie wijst op een gestegen cardiovasculair risico⁶.

Andere ongewenste effecten

Het risico van de toename van hartdecompensatie tijdens een behandeling met rosiglitazon of een ander glitazon is bekend, alsook het effect op de lever⁷. Andere risico's zijn reeds eerder gerapporteerd: maculair oedeem⁸, kanker (o.a. blaaskanker⁹) en fracturen^{6,10}.

Voor de praktijk

Deze studie heeft methodologische tekortkomingen. Moeten we daar dan maar geen aandacht aan besteden en toch conclusies voor de praktijk formuleren? Moeten we voor deze (gevaarlijke) ongewenste effecten dezelfde graad van onderbouwing eisen als voor de evaluatie van het effect van een geneesmiddel? Wanneer rosiglitazon niet effectiever is dan andere orale antidiabetica, moeten we zeker de mogelijkheid van ernstige ongewenste effecten in rekening brengen, zelfs wanneer deze steunen op minder krachtige bewijzen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij type-2 diabetici rosiglitazon het risico van myocardinfarct en mogelijk van cardiovasculair overlijden verhoogt in vergelijking met placebo of met een ander oraal antidiabeticum. Rosiglitazon heeft geen klinische meerwaarde tegenover andere orale antidiabetica. Op basis van deze bevindingen is het raadzaam om voorzichtig te zijn met het voorschrijven van rosiglitazon. Metformine heeft een bewezen cardiovasculair voordeel en blijft daarom eerste keuze.

Klinische vraag

Wat is het effect van tien à vijftien jaar zoutrestrictie in de voeding op het cardiovasculaire risico van personen met een hoog normale bloeddruk?

Duiding

P. De Cort

Bespreking van

Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-8.

Achtergrond

Een gunstig effect van zoutrestrictie op de bloeddruk werd aangetoond zowel bij personen met 'hoog normale bloeddruk'¹ als bij hypertensiepatiënten². Deze studies zijn echter te klein en van te korte duur om een effect op klinische eindpunten te kunnen aantonen.

Bestudeerde populatie

Personen tussen 30 en 54 jaar met hoog normale bloeddruk (diastolisch tussen 80 en 89 mm Hg en systolische <140 mm Hg zonder gebruik van antihypertensiva) uit twee RCT's (de Trials Of Hypertension Prevention - TOHP):

- TOHP I: n=744; 71% man; gemiddelde BMI 27 (SD 4); gemiddelde bloeddruk 125/84 mm Hg
- TOHP II: n=2.382; 65% man; gemiddelde BMI 31 (SD 3); gemiddelde bloeddruk 127,5/86 mmHg.

Onderzoeksopzet

- cohortonderzoek
- TOHP I: zoutrestrictie (n=327) versus normaal dieet (n=417); start september 1987; studieduur achttien maanden
- TOHP II: zoutrestrictie en/of vermagering (n=1.191) versus vermagering of normaal dieet (n=1.191); start december 1990; studieduur 36 maanden
- in januari 2000 werd gestart met de inventarisatie van alle cardiovasculaire ziekten sinds de beëindiging van de RCT's
- vragenlijsten werden tot januari 2005 tweemaal per jaar opgestuurd per post.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: combinatie van myocardinfarct, beroerte, CABG, PTCA en cardiovasculaire dood
- secundaire uitkomstmaten: totale sterfte en cardiovasculaire gebeurtenissen met exclusie van CABG en PTCA.

Resultaten

- de mortaliteit was bekend voor alle deelnemers en de morbiditeit voor 77% (n=2.415)

- 200 cardiovasculaire eindpunten gerapporteerd
- cardiovasculaire gebeurtenissen kwamen 25% minder voor in de groep die initieel startte met zoutrestrictie versus de controlegroep (RR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99; p=0,04)
- totale sterfte was niet-significant verschillend tussen beide groepen (RR 0,80; 95% BI 0,51 tot 1,26; p=0,34).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zoutrestrictie niet enkel leidt tot een significante bloeddrukdaling, maar op langere termijn tevens het risico van cardiovasculaire ziekte verlaagt.

Financiering: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda (V.S.A.)

Belangenvermenging: geen belangenvermenging aangegeven

1. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
2. De Cort P. Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;27(3):329-31.
3. De Cort P. Zoutarm dieet: effect op lange termijn? *Minerva* 2004;3(4):64-5.
4. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, et al. Low urinary sodium associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144-52.
5. Alderman MH. Dietary sodium and cardiovascular health in hypertensive patients: the case against universal sodium restriction. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S47-50.
6. Sheridan S, Pignone M. Primary prevention of hypertension. *Clin Evid* 2006;16:46-7.
7. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;8:387-411.

Methodologische beschouwingen

Dit is een voorbeeld van een prospectief cohortonderzoek: de gerandomiseerde interventiepopulaties van twee RCT's worden na vijf tot tien jaar onderzocht op nieuw gedefinieerde eindpunten. Het doel van deze studie is om het effect van zoutrestrictie op langere termijn op cardiovasculaire en algemene morbiditeit en mortaliteit te onderzoeken. Op die manier kun je nooit correlaties van oorzaak en gevolg aantonen, wat een belangrijke beperking is van dit type beschrijvend onderzoek. Er is altijd een kans dat een gevonden correlatie louter toevallig is, en men kan daarenboven ook niet corrigeren voor andere variabelen die aan de uitkomst gecorreleerd zijn. Deze worden immers niet opnieuw gemeten (zoals veranderingen van de bloeddruk, gewicht, rookgedrag, medicatiegebruik, enz...). Zo is er enkel gecorrigeerd voor de kenmerken en parameters die gerapporteerd zijn in de RCT's. Mogelijke confounders die zijn ontstaan tijdens het verloop van de opvolging van het cohort kunnen zo niet opgespoord worden. Het voordeel van dit onderzoek is dan weer dat men een ongewijzigde onderzoekspopulatie gebruikt. Dit is bijvoorbeeld niet het geval bij reviews of meta-analyses en vormt hier een belangrijke bron van heterogeniteit. De resultaten zijn dus 'beschrijvend' en kunnen hypothesen genereren die in een goede RCT bevestigd moeten worden. In dit geval is een dergelijke RCT echter niet haalbaar en blijven de besluiten uit een cohortonderzoek de enige houvast voor de clinicus. Redenen temeer om deze studie ernstig te nemen en grondig te bekijken.

De resultaten

Het is een enorme klus om na tien jaar bij 3 126 personen, verdeeld over 19 studiesites, gevalideerde gegevens over morbiditeit en mortaliteit te bekomen. Van de 297 opgetelde niet-fatale cardiovasculaire eindpunten kunnen er in deze studie amper 178 (60%) door middel van voldoende rapporten gevalideerd worden. Dit is weinig en men had

misschien op dit punt nog meer moeite moeten doen. In de TOHP-studies werden er ernstige inspanningen geleverd om effectieve zoutreductie in de interventiegroepen te realiseren. De onderzoekers trachtten door middel van vragenlijsten per post te achterhalen wat er nog restte van de bereikte gedragsveranderingen (zoutarm eten). De proefpersonen waren immers al die jaren niet opnieuw bekrachtigd voor dit gewenste gedrag. Uit de analyse van de vragenlijsten krijgt men sterk de indruk dat er een duurzaam gedrag van minder zoutconsumptie in de interventiegroep is blijven bestaan na al die jaren, maar spijtig genoeg includeren de onderzoekers deze resultaten niet in nieuwe regressieanalyses.

Andere studies

We bespraken eerder de systematische review over het langetermijneffect van zoutarme voeding³. Deze toonde geen significant verschil aan in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit na vijf jaar follow-up. Er konden echter slechts elf studies in deze analyse opgenomen worden, zodat de resultaten vooral gebaseerd zijn op een onderzoekspopulatie van 2 326 normotensieven (en 31 onbehandelde hypertensiepatiënten). Merk op dat ook de huidige studie plaatsvindt bij normotensieven van middelbare leeftijd, zodat er een lage incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen te verwachten is.

Geruststellend is alleszins dat de suggestie van Alderman⁴, namelijk dat er een verhoogde kans zou bestaan op hartinfarct bij personen van middelbare leeftijd die een sterke zoutrestrictie ondergaan, door deze twee studies niet wordt bevestigd. Integendeel, het lijkt erop dat het huidige follow-up onderzoek van circa tien jaar eerder, een positief effect aantoont van zoutrestrictie op vlak van harde cardiovasculaire eindpunten. We kunnen echter Alderman⁵ toch volgen als hij pleit voor meer langetermijnstudies op grotere schaal.

● Aanbeveling Minerva

Deze observationele studie toont aan dat zoutrestrictie na tien à vijftien jaar de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit reduceert bij personen met een hoog normale bloeddruk. Een bloeddrukverlagend effect is aangetoond op korte termijn⁶ en dit lijkt nu ook te gelden voor een gunstig cardiovasculair effect op langere termijn. De aanbeveling van Domus Medica onderschrijft dit⁷. Er bestaat voorlopig ook geen aanwijzing dat zoutrestrictie in de voeding op langere termijn schadelijk zou zijn. Bij mensen met hypertensie blijft zoutrestrictie aan te bevelen.

● Klinische vraag Wat is het effect van chondroïtine op pijn bij artrose?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.

Achtergrond

Bij artrose is het vooral de knie die het meest aanleiding geeft tot pijnklachten. De richtlijnen bevelen paracetamol aan als eerste keuze en bij onvoldoende effect NSAID's. Ook niet-medicamenteuze interventies worden aanbevolen en bij onvoldoende effect NSAID's. Medicamenteuze alternatieven (glucosamine, chondroïtine, hyaluronzuur) zouden de kraakbeenletsels beïnvloeden. Volgens systematische reviews^{1,2} en een daaropvolgende RCT³ is oraal chondroïtine mogelijk effectief bij knie-artrose. Dit wordt echter niet bevestigd in de twee recentste RCT's met bovendien de grootste populatie^{4,5}.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL
- gecontroleerde klinische studies, systematische reviews, meta-analyses
- abstracts van conferenties, referentieboeken, literatuurlijsten van studies
- auteurs en experts in het domein.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerd of quasi-gerandomiseerd, gecontroleerd versus placebo of geen behandeling
- orale toediening van chondroïtine
- geen taalrestrictie
- exclusie: chondroïtine <400 mg/dag

Bestudeerde populatie

- 20 RCT's; 3 846 patiënten met gonartrose (het merendeel en/of coxartrose)
- gemiddelde leeftijd: 50 tot 67 jaar (mediaan 61 jaar)
- vrouwen: 27 tot 94% (mediaan 62%)
- artrose: symptomatisch sinds mediaan 5 jaar (4-10 jaar); laaggradig (graad 0-2 van **Kellgren-Lawrence**) mediaan 73% (0-100%).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn op het einde van de studie of maximaal drie maanden na het stoppen van de behandeling

met chondroïtine (op een globale pijnscore of op een pijnschaal die het hoogst stond in een vooraf bepaalde hiërarchie van pijnschalen); een effectgrootte van -0,30, overeenkomend met 0,6 mm op een **visuele analoge schaal** (VAS) van 10 cm, werd beschouwd als klinisch relevant

- secundaire uitkomstmaten: verandering in gewrichtsspleet, aantal personen met ongewenste (ernstige) effecten, studieuitval omwille van ongewenste effecten
- analyse met random effects model.

Resultaten

Orale behandeling met chondroïtine 800 tot 2 000 mg/dag:

- duur van de behandeling: 6 tot 103 weken (mediaan 25)
- follow-up: 13 tot 132 weken (mediaan 31 weken)
- totale effectgrootte: -0,75 (95% BI -0,99 tot -0,50), maar met een sterke heterogeniteit tussen de studies ($I^2=92%$) en belangrijke publicatiebias
- grotere effectiviteit van chondroïtine in de studies met een minder goede methodologie (slecht uitgevoerde **concealment of allocation**, geen intention to treat analyse)
- drie studies met een grote populatie en resultaten volgens intention to treat (40% van de deelnemers): effectgrootte -0,03 (95% BI -0,13 tot 0,07; $I^2 = 0%$); verschil van 0,6 mm op VAS van 10 cm.

Versus placebo:

- gunstig effect op de gewrichtsspleet, maar publicatiebias en kleine aantallen
- ongewenste effecten: RR 0,99 (95% BI 0,76 tot 1,31).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat studies met grote populaties die methodologisch correct zijn uitgevoerd, een minimaal tot onbestaand voordeel voor chondroïtine aantonen.

Belangenvermenging: niets aangegeven

Financiering: verschillende Zwitserse wetenschappelijke verenigingen hebben fondsen toegekend aan vier van de acht auteurs maar zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

1. Mc Alindon T, La Valley MP, Culin JP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
2. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
3. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269-76.
4. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? *Minerva*

2006;5(9):148-50.

5. Michel BA, Stucki C, Frey D, et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;5:779-86.
6. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.
7. Chard J, Smith C, Lohmander S, Scott D. Osteoarthritis of the knee. *Clin Evid* 2005;14:1506-22.
8. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-chondroitin.html>

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is correct: een systematische zoektocht, in verschillende gegevensbanken, evaluatie van de kwaliteit van de studies waarmee rekening werd gehouden bij de analyse van de resultaten (metaregressie) en onderzoek naar heterogeniteit (test I^2 van Higgins). De auteurs leggen de nadruk op de zwakke methodologische kwaliteit van de gevonden studies (uitgezonderd de meest recente) en op de klinische heterogeniteit die vooral te wijten is aan verschillen in de concealment of allocation, intention to treat analyse en grootte van de steekproef. Slechts drie studies analyseren de resultaten volgens intention to treat. Een studie met gebrekkige methodologie bij 555 patiënten vindt een effect ten gunste van chondroïtine, maar dit stemt niet overeen met de resultaten van andere studies met grote steekproeven. De inclusie van een dergelijke studie en andere studies met erbarmelijke methodologie in een meta-analyse leidt tot een overschatting van het voordeel van chondroïtine. Ondanks de rigoureuze methodologie van de auteurs van deze meta-analyse worden mogelijke conclusies verzwakt door de slechte kwaliteit van de originele studies (uitgezonderd de recentste), de heterogeniteit van studies (die een interpretatie van resultaten moeilijk maakt) en de twijfelachtige betrouwbaarheid van de verwerking van deze heterogeniteit. Heterogeniteit gerelateerd aan andere elementen dan het toeval, werd eveneens vermeld voor glucosamine en was het gevolg van verschillende vormen van het product, onjuiste concealment of allocation en bias door sponsoring van de farmaceutische industrie⁶. Men moet tevens onderlijnen dat deze meta-analyse als primaire uitkomstmaat enkel de pijn meet zonder ook ankylose en functionele aspecten op te nemen. Chondroïtine is in België te koop in de vorm van een voedingssupplement. Er is dus geen garantie voor de samenstelling.

Vertekening van het effect?

Worden de resultaten van deze studies vertekend door gelijktijdig gebruik van analgetica? De auteurs stellen na een gedetailleerde analyse van studies vast dat het al dan niet nemen van een analgeticum geen invloed heeft op het ontbreken van een verschil in effect. Dit is vooral het geval in de recente studies die veel aandacht hadden voor deze co-therapie. Op dezelfde wijze werd in enkele recentere studies (waarvan één eerder besproken werd in Minerva⁴) een sterke respons in de placebogroep genoemd als verklaring voor de afwezigheid van een verschil. De auteurs verwerpen dit argument op basis van een andere nauwkeurige zoektocht in de literatuur. Op basis van één RCT bevelen ze aan om het gebruik bij personen met weinig belangrijke

artrose te beperken. In geval van gevorderde artrose menen ze dat enig klinisch voordeel onwaarschijnlijk is en dat het gebruik moet worden ontmoedigd.

Andere meta-analyses

Twee eerdere meta-analyses hadden het effect van chondroïtine voor gonartrose onderzocht. De eerste¹ includeerde negen RCT's (719 patiënten die lijden aan gonartrose en/of coxartrose) en vond voor orale of intramusculaire toediening van chondroïtine versus placebo een effectgrootte van 0,96 (95% BI 0,63 tot 1,3). Er was wel significante publicatiebias en heterogeniteit door één studie met 40 patiënten. De tweede meta-analyse² includeerde acht RCT's (755 patiënten met gonartrose behandeld met oraal chondroïtine) en zeven RCT's met glucosamine. De resultaten van de meta-analyse hadden betrekking op de twee behandelingen en toonden een gunstig effect van glucosamine (voor alle geëvalueerde criteria) en van chondroïtine (voor meerdere uitkomstmaten, waaronder pijn en mobiliteit).

Hoe kunnen we de uiteenlopende resultaten van deze drie meta-analyses verklaren?

De eerste¹ includeerde alle oudere studies, meestal met een slechte methodologische kwaliteit en kleine steekproeven. De laatste meer valide RCT's, die na deze eerste meta-analyse zijn gepubliceerd, wijzigden het gepoolde effect van alle studies tezamen. De tweede meta-analyse² ging niet op dezelfde manier om met de methodologische zwakheden van de studies als de eerste, en ook de derde (huidige) meta-analyse deed dit niet. Dit illustreert goed hoe belangrijk het is om de methodologische kwaliteit van geïnccludeerde studies in een meta-analyse correct te evalueren. Het wijst eveneens op het belang van het in rekening brengen van het moment waarop de resultaten gepoold zijn. De gunstige conclusie voor chondroïtine in Clinical Evidence⁷ berust op een oud literatuuronderzoek. De meest recente studies zijn hierin niet opgenomen en men bouwt alleen op de twee eerder gepubliceerde meta-analyses en de enige daarna gepubliceerde RCT met gunstig effect³.

Ongewenste effecten

De studies geven weinig informatie over ongewenste effecten en de meta-analyse wijst niet op een toename van ongewenste effecten. Ze lijken zeldzaam te zijn. Op basis van een (theoretisch) bloedingsrisico, spoort de National Library of Medicine⁸ aan tot voorzichtigheid bij patiënten met coagulatieproblemen of bij patiënten die een anticoagulantia gebruiken.

● Besluit Minerva

Deze goed opgezette meta-analyse toont aan dat er geen bewijs is dat chondroïtine (oraal of intramusculair) de pijn reduceert bij patiënten met artrose van de knie of de heup. De klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde studies is groot en maakt het niet mogelijk om een andere dan een hypothetische conclusie te trekken voor alle studies tezamen. Het gepoolde effect van alle RCT's van goede methodologische kwaliteit (concealment of allocation, intention to treat analyse) toont geen significant gunstig resultaat ten voordele van chondroïtine.

Klinische vraag

Is de combinatie van een protonpompinhibitor (PPI) en een cyclo-oxygenase-2-selectief NSAID (COXIB) effectiever dan COXIB alleen ter preventie van een recidief bloedend ulcus?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.

Achtergrond

Bij personen die met NSAID's behandeld moeten worden én met een hoog risico van gastroduodenaal ulcus, wordt aanbevolen ofwel een COXIB te geven, ofwel een niet-selectief NSAID te combineren met een PPI. Beide behandelingen zijn onvoldoende om bij hoogrisicopersonen elk risico op te heffen (5% recidieven)¹.

Bestudeerde populatie

- 441 patiënten die een niet-selectief NSAID nemen voor artrose (meesten) of artritis
- na hospitalisatie voor bovenste gastro-intestinale bloeding en na genezen ulcus
- *Helicobacter pylori* negatief, eventueel na eradicatie
- exclusiecriteria: niet-genezen ulcus, inname van aspirine, anticoagulantia of corticosteroiden, gastro-duodenale chirurgie, oesophagitis, kanker, nierinsufficiëntie.

Onderzoekopzet

- prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, studie in één centrum
- interventie: celecoxib 200 mg/dag met ofwel esomeprazole 2 x 20 mg/dag (combinatietherapie; n=137), ofwel placebo (n=136) gedurende twaalf maanden
- analyse volgens intention to treat en last observation carried forward (LOCF).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van bloedend ulcus (hematemesis of melena of plots gedaald hemoglobine met ulcus of erosie bij endoscopie) gedurende de behandeling of tijdens de daaropvolgende maand
- secundaire uitkomstmaat: effect van de behandeling op artrose (of artritis).

Resultaten

- mediane follow-up: 13 maanden (SD 0,4 tot 13,0)
- studieuitval 6 en 7%
- primaire uitkomstmaat: 0% in de combinatiegroep en 8,9% (12 personen) in de controlegroep (95% BI 4,1 tot 13,7; p=0,0004 voor het verschil)
- geen significant verschil voor lage gastro-intestinale bloedingen (3% in de combinatiegroep versus 1,6% in de placebogroep; p=0,46)
- significante verbetering van de reumatische aandoening, zonder verschil tussen beide groepen
- geen verschil in therapiestop, noch in ongewenste effecten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een combinatie van een COXIB en een PPI moet worden voorgeschreven aan personen met een hoog risico van een recidief bloedend ulcus die behandeld moeten worden met een NSAID.

Financiering: Research Grant Council of Hong Kong

Belangenvermenging: meerdere auteurs hebben van verschillende farmaceutische firma's honoraria gekregen voor onderzoeken, consultancies of lezingen.

1. Chevalier P. Preventie van NSAID-gerelateerde ulcera: celecoxib is niet beter. *Minerva* 2003;2(8):124-5
2. García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.
3. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
4. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized

- double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;127:1038-43.
5. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.
6. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:701-10.
7. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van de studie is correct, men berekende de power en de blinding van de randomisatie was goed. Er is geen relevant verschil in basiskenmerken tussen de twee studiearmen. Naar aanleiding van het bericht over een verhoogd cardiovasculair risico met COXIB's, dat tijdens het verloop van de studie verscheen, werd aspirine (80 mg/dag) toegediend aan 16% (gecombineerde behandeling) en 15% (placebo) van de deelnemers. Dit heeft de resultaten echter niet beïnvloed. Men gebruikte de gangbare dosis celecoxib (200 mg/dag); de gebruikte dosis esomeprazol (tweemaal 20 mg/dag) daarentegen is verrassend. De auteurs erkennen in hun discussie dat esomeprazol 40 mg (in één toediening) niet beter is dan 20 mg/dag ter preventie van endoscopisch bevestigde ulcera onder NSAID's. Ze verantwoorden deze keuze met een betere controle van de aciditeit in vergelijking met een eenmalige dosis. In andere studies is een dosis van 20 mg/dag gebruikt. Het zou dus logischer geweest zijn om een derde studiearm toe te voegen, waarin een niet-selectief NSAID werd gecombineerd met tweemaal 20 mg esomeprazol. De auteurs geven dit eveneens toe in hun discussie. De keuze van esomeprazol (duurder maar niet effectiever) in plaats van omeprazol, is waarschijnlijk ingegeven door commerciële belangen. Deze studie is niet opgezet om het cardiovasculaire risico te evalueren.

Resultaten en andere studies

Algemeen wordt aangenomen dat bij risicopatiënten niet-selectieve NSAID's meer gastro-intestinale ulcera en zelfs meer bovenste gastro-intestinale complicaties veroorzaken dan COXIB's. Niet alle studies komen echter tot deze conclusie, bijvoorbeeld studies in de algemene populatie. In een case-control studie met 1561 gevallen en 10000

controles was het relatieve risico voor klassieke NSAID's versus geen NSAID's gelijk aan 3,7; voor COXIB's versus geen NSAID's bedraagt de RR 2,6 en voor COXIB's versus klassieke NSAID's 0,8 (95% BI 0,6 tot 1,1)². COXIB's verminderen het risico van een recidief (bloedend) ulcus niet meer dan de combinatie van een niet-selectief NSAID en een PPI in standaarddosis³⁻⁵.

Zou de associatie van een COXIB met een PPI effectiever zijn? Deze studie van Chan is de eerste gerandomiseerde studie die het preventieve effect van deze combinatie onderzocht bij patiënten met een hoog risico van bloedend ulcus. Een eerdere niet-gerandomiseerde studie⁶ toonde aan dat bij patiënten met een hoog risico (leeftijd minstens 60 jaar of antecedenten van ulcus) na zes maanden de ulcusincidentie lager was met een COXIB + 20 mg esomeprazol (0,9%) dan met een niet-selectief NSAID + 20 mg esomeprazol (6,8%). In deze studie waren er ook veel minder ulcusrecidieven met niet-selectieve NSAID's + esomeprazol dan met COXIB's alleen.

Voor de praktijk

De auteurs suggereren in hun discussie dat, op basis van een vergelijking tussen de resultaten van deze studie en eerdere studies³, de incidentie van bloedend ulcus met COXIB's (in dit geval celecoxib) toeneemt met de duur van de behandeling. In 2002 bracht een analyse van de complete gegevens van de CLASS-studie dit reeds aan het licht⁷. Op de tweede plaats is het belangrijk dat noch de associatie van een selectief NSAID met een PPI, noch een COXIB alleen volledig vrij is van gastro-intestinale risico's: ze verminderen het risico zonder het te supprimeren. De essentiële vraag blijft of de behandeling met NSAID's écht nodig is.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een hoog risico van bloedend ulcus minder recidieven optreden met een combinatie van celecoxib en een hoge dosis esomeprazol (2 x 20 mg/dag) dan enkel met celecoxib. Een vergelijking met de combinatie van een niet-selectief NSAID met een hoge dosis PPI ontbreekt, waardoor het niet mogelijk is om een uitspraak te doen over de keuze tussen een COXIB of een niet-selectief NSAID in de combinatie met een PPI. Er is dringend nood aan een studie die deze behandelingen vergelijkt.

In deze rubriek brengt de redactie korte teksten over gangbare begrippen in Evidence-Based Medicine (EBM). In maart 2007 verscheen al een eerste artikel in deze reeks over meta-analyses, publicatiebias, heterogeniteit van studies, methodologische kwaliteit van meta-analyses en het kritisch lezen van een meta-analyse.

Publicatiebias opsporen en corrigeren

P. Chevalier, M. van Driel, E. Vermeire

Studies die een gunstig effect van een nieuwe behandeling aantonen hebben veel meer kans om gepubliceerd te worden, en vaak ook in verschillende vormen, dan onderzoeken die geen verschil of zelfs ongunstige resultaten vinden. Dit noemen we 'publicatiebias'. Publicatiebias kan de schatting van het effect van een behandeling in een meta-analyse of systematische review vertekenen. Het is daarom belangrijk om eventuele publicatiebias op te sporen en, indien mogelijk, te corrigeren.

Er bestaan verschillende methodes om publicatiebias op te sporen. De meest gebruikte is de 'funnel plot' (een trechtervormige grafiek). Dit is een grafiek waarin langs de y-as de precisie van de studie (de standard error)¹ of de grootte van de steekproef wordt uitgezet tegen de grootte van het effect op de x-as (effect size). De punten in de grafiek zijn niet homogeen verdeeld, want studies met veel patiënten of met een nauwkeurige schatting van het effect liggen dicht bij de echte waarde van het effect dan kleinere of weinig nauwkeurige studies. Hierdoor ontstaat het beeld van een omgekeerde trechter. Aan de vorm van de grafiek kun je zien of er publicaties ontbreken. Een voorstelling in de vorm van een radiale plot wordt zelden toegepast. In een relatief oude studie¹ vergeleek men voor eenzelfde onderzoeksvraag de funnel plots in meta-analyses uit de Cochrane Library (13% van de 38 meta-analyses) of in meta-analyses verschenen in tijdschriften (38% van de 37 meta-analyses) met de resultaten van RCT's met veel patiënten (en dus met grotere precisie). Een asymmetrische funnel plot kon voorspellen dat de resultaten van de meta-analyse niet overeenkwamen met deze van de belangrijkste RCT. Als er duidelijke aanwijzingen zijn voor publicatiebias moeten we dus zeer voorzichtig zijn met het interpreteren van de resultaten van de meta-analyse. De funnel plot methode is echter niet altijd bruikbaar om publicatiebias op te sporen, vooral niet als er te weinig studies in de meta-analyse zijn opgenomen, wat vaak het geval is². Evenmin kun je het toepassen bij studies waarvan de resultaten zijn uitgedrukt als Odds ratio³. Het is daarom vaak moeilijk om formeel het bestaan van publicatiebias aan te tonen en nog moeilijker is het om te bewijzen dat er geen publicatiebias is⁴.

Wat kunnen auteurs van een meta-analyse doen aan het probleem van eventuele publicatiebias?

In eerste instantie kun je op verschillende manieren zoeken naar niet-gepubliceerde studies: navraag doen bij experts en posters of abstracts van congressen uitpluizen. Door niet-gepubliceerde studies op te nemen in de meta-analyse zou je een vollediger en correcter beeld hebben van de literatuur, hoewel sommigen hieraan twijfelen⁵. Deze methode wordt steeds meer gebruikt. Maar je moet wel toegang hebben tot valide gegevens: de validiteit van systematische reviews of van meta-analyses die zich vooral baseren op abstracts van congressen is onvoldoende. Er bestaan vaak grote verschillen tussen de resultaten gerapporteerd in abstracts voor congressen en de uiteindelijke publicatie in een tijdschrift⁶. Om de validiteit van niet-gepubliceerde gegevens te kunnen beoordelen, moeten we dus beschikken over het volledige klinische rapport van de studie. Vaak zullen we dan moeten vaststellen dat de methodologische kwaliteit van een niet-gepubliceerde studie zwak is⁷.

'Trim and fill' is een andere methode om te corrigeren voor een belangrijke publicatiebias: de resultaten van de 'ontbrekende studies' worden ingevuld als tegenovergestelde van de resultaten van de geïdentificeerde publicaties. Vervolgens poolt men de resultaten opnieuw. In hun meta-analyses over het antidepressieve effect van Sint-Janskruid, doen Werneke et al.⁸ enkele interessante analyses. Zij presenteren een cumulatieve meta-analyse: hierbij voegden ze de studies één voor één toe, op geleide van de publicatiedatum. Zij stelden vast dat de RR duidelijk en progressief afnam (van 4,03 na twee studies tot 1,73 na achttien studies). Tevens vulden zij met behulp van de 'trim and fill' methode de acht ontbrekende studies in de funnel plot in. In de meta-analyse van achttien studies was de RR voor Sint-Janskruid in vergelijking met placebo 1,73 (95% BI 1,40 tot 2,14), maar door het toevoegen van de ontbrekende studies verminderde de RR tot 1,30 (95% BI 1,03 tot 1,64; een betrouwbaarheidsinterval dat bijna niet meer statistisch significant is). Zij besluiten dan ook dat Sint-Janskruid in de behandeling van depressie wel eens minder effectief zou kunnen zijn dan voorheen werd gedacht.

Ondanks de vele inspanningen om voor publicatiebias te corrigeren, moeten we toegeven dat er op dit moment voor dit probleem geen goede oplossing bestaat. Wanneer publicatiebias vastgesteld wordt, moeten de resultaten van de meta-analyse zeer voorzichtig geïnterpreteerd worden.

Referenties

- 1- Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. BMJ Books 2001.
- 2- Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629-34.
- 3- Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. JAMA 2006;295:676-80.
- 4- Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Paris: Masson, 1997:390.
- 5- Cook DJ, Cuyatt GH, Ryan C, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? JAMA 1993;269:2749-53.
- 6- Toma M, McAlister FA, Bialy L, et al. Transition from meeting abstract to full-length journal article for randomized controlled trials. JAMA 2006;295:1281-7.
- 7- Egger M, Juni P, Bartlett C, et al. How important are comprehensive literature searches and the assessment of quality in systematic reviews? Empirical study. Health Technol Assess 2003;7:1-76.
- 8- Werneke U, Horn O, Taylor DM. How effective is St John's wort? The evidence revisited. J Clin Psychiatry 2004;65:611-7.

Concealment of allocation

'Concealment of allocation' refereert aan het geheimhouden of blinderen van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen in een RCT. Dit betekent dat de gene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering niet te achterhalen is.

Criteria van Kellgren en Lawrence

De criteria van Kellgren en Lawrence zijn een radiologische classificatie van artrose, ongeacht de aanwezigheid van klachten. De graad van radiologische artrose wordt aangegeven op een vijf-puntsschaal aan de hand van gewrichtsspleetversmalling en osteofytvorming. Classificatie: diagnose van artrose twijfelachtig (klasse 1), minimaal (klasse 2), zeker (klasse 3), gevorderde vorm (klasse 4).

Hazard Ratio (HR)

De relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

I² test van Higgins of Egger

Deze statistische test onderzoekt of er sprake is van inconsistentie ('inconsistency') van de resultaten van studies die opgenomen zijn in een meta-analyse. De I² geeft het percentage variantie tussen de studies aan, die aan heterogeniteit en niet aan het toeval moet worden toegeschreven. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Intention to treat gemodificeerd

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Wanneer de inname van minstens één dosis van het te evalueren geneesmiddel (of van de controlebehandeling) vereist is, wordt de term 'gemodificeerde intention to treat analyse' gebruikt.

Last Observation Carried Forward analysis (LOCF)

Hierbij beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als het eindpunt, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het einde van de studie.

Number Needed to Harm (NNH)

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie of behandeling. De NNH wordt als volgt berekend: $1/ARR (\%) \times 100$

Number Needed to Treat (NNT)

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: $1/ARR (\%) \times 100$

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.

Recall bias

Wanneer de patiënt zich een belangrijk gegeven uit het verleden niet kan herinneren en hiermee vertekening van de resultaten van het onderzoek introduceert, spreken we van 'recall bias'.

Samengesteld eindpunt

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

Standaarddeviatie (SD)

Dit is een maat die gebruikt wordt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 1,96 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Therapietrouw - compliantie

De mate waarin een persoon of populatie de voorgeschreven stappen in een behandeling of interventie daadwerkelijk volgt. Bij een medicamenteuze behandeling wordt hiermee bedoeld in hoeverre de patiënt de voorgeschreven geneesmiddelen inneemt (therapietrouw). Compliantie is een bron van vertekening (bias) in epidemiologisch onderzoek. Wanneer, bijvoorbeeld, een geneesmiddel onaangename ongewenste effecten heeft waardoor een aantal mensen het niet regelmatig inneemt, kan het gemeten effect van het geneesmiddel lager zijn. Informatie over de compliantie is daarom belangrijk in geneesmiddelenonderzoek.

Tilt test

Deze test waarbij de patiënt op een kanteltafel vanuit rugligging naar een halfstaande houding wordt gebracht, dient als hulpmiddel voor de diagnose van syncopes. De test laat toe om bij de verandering van houding de evolutie te volgen van hartfrequentie, hartritme en bloeddruk.

Visueel analoge schaal (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).