



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal De krab en de taart 113
P. Chevalier, P. Specenier

Minerva Behandeling van hypertensie bij patiënten
ouder dan tachtig jaar 114
P. De Cort

Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten
met een hoog vasculair risico? 116
P. Chevalier

Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid
van nieuwere antidepressiva? 118
M. De Meyere

Cardiovasculair risico van celecoxib 120
P. Chevalier

Wat is het langetermijneffect van een behandeling
van ADHD? 122
T. Declercq, T. Poelman

Naftidrofuryl voor claudicatio intermittens 124
P. Chevalier

Prednisolon of prednisolon samen met aciclovir
voor de behandeling van Bell-paralyse? 126
T. Poelman

Vervolg op ...

- Glucosamine: evenmin effectief voor heupartrose 128
- Het nut van gliptinen: meer vragen dan zekerheden 128

Verklarende woordenlijst

Oktober 2008

volume 7 ~ nummer 8



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

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

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- T. Declercq, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- M. De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- P. Specenier, dienst Oncologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

De Wereldgezondheidsorganisatie schat dat in de komende jaren het aantal patiënten met kanker sterk zal toenemen: van tien miljoen kankerpatiënten in 2000 tot vijftien miljoen in 2015.

Opmerkelijk is dat ongeveer 60% van de gevallen in de westerse landen zal gediagnosticeerd worden. Naar schatting zullen in 2015 ongeveer negen miljoen mensen overlijden aan kanker en in 2030 meer dan elf miljoen. Kanker zal dan de voornaamste doodsoorzaak zijn bij personen jonger dan 85 jaar.

De krab: de angst en het lijden of het standpunt van het individu

Naast dit epidemiologisch perspectief moeten we ook rekening houden met de invalshoek van het individu. Dat is immers een belangrijke drijfveer bij het nemen van individuele (en collectieve) beslissingen. In Minerva wezen we er reeds op dat tal van patiënten bereid zijn een zware chemotherapie met ernstige ongewenste effecten te ondergaan, ook al beseffen ze dat de potentiële winst in overleving beperkt is. Ze hopen dat de winst uiteindelijk toch nog groter zal zijn¹. We hebben toen onderstreept dat het moeilijk is een onderscheid te maken tussen rationele en irrationele aspecten die een rol spelen bij deze beslissing. Welke rol speelt de angst om te sterven of de angst om te lijden bij de therapiekeuze? Wat betekent voor de patiënt zelf, maar ook voor zijn naasten (in het bijzonder de ouders van kinderen met kanker) en wellicht voor ieder van ons, de angst voor de voortschrijdende kanker, die krab die ons van binnenuit opvreest²? Die angst is vaak nog pijnlijker wanneer er geen oncologische behandeling meer mogelijk is. In welke mate beïnvloedt deze angst de politieke beslissingen in het domein van de oncologie?

Het spectrum van de krab: standpunt van mensen die de plicht en de macht hebben beslissingen te nemen

Kunnen artsen, maar ook mensen die verantwoordelijk zijn voor het gezondheidsbeleid, ontkomen aan die emotionele drang 'alles in het werk te stellen' om iemand (een verwante, een vriend, een bekende of een onbekende) te genezen? Hoe zwaar weegt dit (gerechtvaardigd) gevoel door bij de beslissing om een aanzienlijk deel van de publieke middelen te besteden aan oncologische behandelingen?

Het voortschrijden van de krab: wetenschappelijk standpunt

De geneesmiddelenagentschappen (FDA, EMEA) hebben al vaker gewezen op de methodologische beperkingen van studies over geneesmiddelen in de oncologie: de afwezigheid van een comparator, het gebruik van intermediaire eindpunten, geen blinding van de behandeling, geen bewijs van een therapeutische meerwaarde³. Een ander kritiek punt is het vroegtijdige stopzetten van studies in de oncologie en de motivatie voor dit vroegtijdig stopzet-

ten. Trotta et al. waren na een grondige literatuurstudie van oordeel dat een dergelijke vroegtijdige stopzetting meer problemen oplevert dan oplost⁴. De beslissing om studies vroegtijdig te stoppen is vaak niet uit bezorgdheid voor het belang en de bescherming van de patiënt, en evenmin gebaseerd op een mogelijk snellere toegang tot waardevolle geneesmiddelen. Al te dikwijls ligt de intentie om een soms veelbelovende markt te bezetten aan de basis van het vroegtijdige stopzetten van een studie. Bovendien zijn ook in het domein van de oncologie de klassieke vormen van bias aanwezig: publicatiebias⁵, abstracts gepresenteerd op congressen met vaak positievere resultaten dan de uiteindelijke publicaties⁶ en resultaten van fase II-studies met vaak betere resultaten dan fase III-studies, ook al gaat het om hetzelfde behandelingsprotocol⁷.

De krab met de gouden scharen: standpunt van de verkoper

De marktevolutie van geneesmiddelen in de oncologie volgt en gaat soms vooraf aan de hoger vermelde epidemiologische evolutie. Tussen 2000 en 2005 is de markt meer dan verdubbeld en het aantal nieuwe geneesmiddelen in ontwikkeling is indrukwekkend: meer dan 650 potentiële moleculen, goed voor 30% van het huidige wetenschappelijke onderzoek. Zeventig procent van de omzet wordt gerealiseerd door nieuwe geneesmiddelen en in 2006 bestond 16% van de blockbusters uit oncologische geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen worden grotendeels verkocht in de rijkste landen (45% in de VS, 35% in Europa, 10% in Japan). De voorziene turn-over van deze geneesmiddelenklasse is 12%, duidelijk hoger dan de turn-over van de farmaceutische markt die op wereldniveau globaal 4,6 % bedraagt. De kostprijs van de nieuwe geneesmiddelen wordt hoger en hoger, zeker in het domein van de oncologie en zeker als het gaat om zogenaamde doelgerichte middelen zoals de angiogeneseremmers, de tyrosine-kinase-inhibitoren en de monoklonale antilichamen. Volgens de verwachtingen zullen oncologische geneesmiddelen in 2011 de eerste plaats qua verkoop bezetten, ver boven de cardiovasculaire geneesmiddelen⁸. De toegenomen kankerincidentie en de (wild)groei aan steeds duurere geneesmiddelen plaatsen zelfs de rijkste landen voor een enorme uitdaging. Binnen deze context van overvloed aan geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid (maar niet de ongewenste effecten) door de media sterk in de verf gezet wordt, wordt de keuze van een behandeling door de arts/oncoloog en de patiënt nog bemoeilijkt door emotionele factoren en door beperkingen van de beschikbare wetenschappelijke gegevens. Geldt dat ook voor de politieke besluitvorming in dit domein?

1. Chevalier P. Editoriaal: Hoop die we ons niet kunnen veroorloven. *Minerva* 2006;5(8):120.
 2. Bluebond-Langner M, Belasco JB, Goldman A, Belasco C. Understanding parents' approaches to care and treatment of children with cancer when standard therapy has failed. *J Clin Oncol* 2007;25:2414-9.
 3. EMEA. *The European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.* London: European Medicines Agency 2005.
 4. Trotta F, Apolone S, Garattini S, Tafuri C. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Ann Oncology* 2008;19:1347-53.

5. Metcalfe S, Burgess C, Laking C, et al. Trastuzumab: possible publication bias. *Lancet* 2008;371:1646-8.
 6. Tam VC, Hotte SJ. Consistency of phase III clinical trial abstracts presented at an annual meeting of the American Society of Clinical Oncology compared with their subsequent full-text publications. *J Clin Oncol* 2008;26:2205-11.
 7. Zia MI, Siu LL, Pond GR, Chen EX. Comparison of outcomes of phase II studies and subsequent randomized control studies using identical chemotherapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2005;23:6982-91.
 8. Desdouits F, Delaporte L, Parnis S. Roadmap for success in oncology. *Scrip executive briefing.* May 28th & 30th, 2008.

Behandeling van hypertensie bij patiënten ouder dan tachtig jaar

Klinische vraag

Blijft het klinische voordeel van een medicamenteuze antihypertensieve behandeling voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen behouden bij 80-plussers met hypertensie?

Duiding

P. De Cort

Bespreking van

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

Achtergrond

Omdat de grote hypertensiestudies onvoldoende 80-plussers includeerden, blijft het onduidelijk of hypertensie in deze leeftijdsgroep medicamenteus behandeld moet worden. Epidemiologisch onderzoek bij deze oudere populatie stelt een omgekeerde correlatie vast tussen hoge bloeddruk en sterfte, waarschijnlijk omdat ernstig zieke ouderen een lage bloeddruk hebben¹. Er bestaan aanwijzingen in de literatuur dat het risico van beroerte daalt wanneer men zeer oude mensen met hypertensie toch behandelt, maar misschien gebeurt dit ten koste van de cardiovasculaire en de totale sterfte.

Bestudeerde populatie

- 3845 personen uit Europa, China, Australië en Tunesië met een gemiddelde leeftijd van 83,6 jaar en een gemiddelde bloeddruk van 173/90,8 mmHg; 11,8% had een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte
- inclusiecriteria: 80-jarigen of ouder; een persisterende systolische bloeddruk (SBD) tussen 160 en 199 mmHg zittend; een diastolische bloeddruk (DBD) <110 mmHg zittend (gemiddelde van vier metingen zittend tijdens twee doktersbezoeken) (en een SBD \geq 140 mmHg staand)
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor de studiemedicatie, secundaire hypertensie, maligne hypertensie, voorgeschiedenis van hemorragische beroerte gedurende de laatste zes maanden, hartfalen waarvoor antihypertensiva nodig zijn, serumcreatinine >1,7 mg/dl, serumkalium <3,5 mmol/l of >5,5 mmol/l, jicht, klinische diagnose van dementie en nood aan (thuis)verpleging.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde RCT
- interventiegroep (n= 1933): 1,5 mg indapamide (met vertraagde vrijstelling) met toevoeging (volgens het oordeel van elke individuele onderzoeker) van 2 of 4 mg perindopril om de streefbloeddruk te bereiken
- controlegroep (n=1912): placebo met eventuele toevoeging van placebo om de streefbloeddruk te bereiken
- streefwaarden: SBD <150 mmHg en DBD <80 mmHg
- uitsluiting uit de studie in geval van >3 maanden additionele andere antihypertensieve medicatie dan de studiemedicatie, SBD \geq 220 mmHg en/of DBD \geq 110 mmHg ondanks maximale studiemedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fataal en niet-fataal CVA (TIA's niet inbegrepen)
- secundaire uitkomstmaten: totale mortaliteit, cardiovasculaire sterfte, cardiale sterfte (myocardinfarct, hartfalen of plotse dood), fataal CVA
- zowel per protocol als intention to treat analyse.

Resultaten

- vroegtijdige stopzetting van de studie omwille van ethische redenen, mediane follow-up: 1,8 jaar
- na twee jaar was de SBD 15,0 mmHg en de DBD 6,1 mmHg lager in de interventiegroep dan in de placebogroep; in de interventiegroep bereikte 48% van de proefpersonen de streefbloeddruk in vergelijking met 19,9% in de placebogroep
- primaire uitkomst voor de interventie- versus de placebogroep: relatieve reductie voor fataal en niet-fataal CVA (30%; 95% BI -1 tot 51; p=0,06) niet significant
- secundaire uitkomsten voor de interventie- versus de placebogroep: relatieve reductie voor fataal CVA (39%; 95% BI 1 tot 62; p=0,05), totale mortaliteit (21%; 95% BI 4 tot 35; p=0,02) en hartfalen (64%; 95% BI 42 tot 78; p<0,001)
- minder ongewenste effecten in de interventiegroep (358) dan in de placebogroep (448; p=0,001 voor het verschil); slechts vijf hiervan (drie in de interventie- en twee in de placebogroep) werden door lokale onderzoekers in verband gebracht met de studiemedicatie.

Besluit van de auteurs

Een behandeling met indapamide, met of zonder perindopril, is voordelig bij 80-plussers met hypertensie.

Financiering: British Heart Foundation en Institut de Recherches Internationales Servier

Belangenvermenging: alle auteurs kregen vergoedingen van meerdere firma's voor 'consultancy' en voordrachten.

1. Oates DJ, Berlowitz DR, Clickman ME, et al. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:383-8.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al; Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409-17.

4. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
5. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278:212-6.
6. De Cort P, Phillips H, Govaerts F, Van Royen P. Hypertensie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Methodologische beschouwingen

Dit is een methodologisch goed opgezette studie, waarvoor de onderzoekersgroep trouwens garant staat: het zijn zo goed als dezelfde onderzoekers die de vroegere gigantische Syst-Eur-trial tot een goed einde brachten. Er gebeurde een perfecte randomisatie (basiskarakteristieken van de proefpersonen zijn niet verschillend) en **concealment of allocation**. Verder gebruikte men een intention to treat analyse. Opvallend is dat de rekrutering van de proefpersonen in West-Europa erg moeizaam verliep en zelfs dramatisch laag bleef (2% van de totale onderzoekspopulatie), hoewel de onderzoekers toch een beroep konden doen op het Syst-Eur-netwerk. De Oost-Europeanen (Bulgarije, Roemenië, Rusland) (56%) en de Chinezen (39%) zijn het best vertegenwoordigd. Dit doet vragen rijzen naar de extrapolatie van de resultaten naar onze huisartsenpopulatie. Het gaat bovendien vooral om gezonde ouderen: slechts 11,8% had een cardiovasculaire voorgeschiedenis, circa 7% had diabetes en de gemiddelde BMI was net onder de 25.

De auteurs merken terecht zelf op dat een bepaling van de doodsoorzaak bij deze oudere bevolkingsgroep dikwijls extra moeilijk is: de strikte criteria worden vaak niet correct vermeld. We kunnen ons voorstellen dat het in minder ontwikkelde landen nog moeilijker is om een correcte doodsoorzaak van een oudere persoon te bepalen dan in het westen met zijn meer technische mogelijkheden. Het bepalen van de doodsoorzaak is nochtans zeer belangrijk voor de statistische berekeningen.

De resultaten in de context van andere studies

Een belangrijke review stelde vast dat een vermindering van de gemiddelde systolische bloeddruk met 20 mmHg bij mensen tussen 50 en 59 jaar oud het risico van beroerte deed dalen met 62%, maar slechts met 33% bij 80- tot 89-jarigen². Zoals in de hoger vermelde INDANA-meta-analyse moet dit voordeel in balans gebracht worden met het potentiële nadeel door de toename van de globale mortaliteit¹. Het gaat hier om een meta-analyse van de gegevens van alle 80-plussers, geïncludeerd in grote interventieonder-

zoeken voor hypertensie. De individuele resultaten van de proefpersonen (n=1 670) werden van de verschillende onderzoekers verkregen. Men vond een significante daling van het aantal beroertes (RRR 34%; 95% BI 8 tot 52) maar niet van de globale mortaliteit (RRR 6%; 95% BI -5 tot 18). Het toppunt is dat in de pilootstudie van HYVET eenzelfde tendens werd vastgesteld³. Het betrof hier een strikt Europese, multicenter (tien landen), open label studie bij 80-plussers met hypertensie (n=1 283) die gerandomiseerd werden in een diureticum-, lisinopril- of placebogroep. Indien nodig kon diltiazem worden toegevoegd. Ook hier zag men een significante daling van het aantal beroertes (HR 0,47; 95% BI 0,24 tot 0,93), maar een tendens tot verhoogde globale sterfte (HR 1,23; 95% BI 0,75 tot 2,01). Voor elke vermeende beroerte was er een mogelijke toename van één sterfte door een andere oorzaak!

De definitieve HYVET-studie werd om ethische redenen vroegtijdig gestopt. Na twee jaar trad immers een totaal onverwachte daling van de globale mortaliteit op. Deze daling was tijdens het eerste interimrapport, twee jaar eerder, nog niet significant. Ook de reductie van beroertes was nog niet significant. In een interventieonderzoek voor hypertensie is een daling van de globale mortaliteit eerder uitzonderlijk en slechts aangetoond in de open label STOP-hypertensionstudie van Dahlof et al.⁴. Een mogelijke verklaring voor de daling van de totale sterfte zou kunnen zijn dat het thiazide-analoog indapamide in associatie met perindopril vooral beschermt tegen hartfalen (25% van de behandelde patiënten kreeg alleen indapamide). De bescherming tegen hartfalen was ook bijzonder hoog in de HYVET-studie: HR 0,36 (95% BI 0,22 tot 0,58, p<0,001). In de Syst-Eur-studie daarentegen werd met een calciumantagonist als initiële behandeling geen significante daling van het aantal gevallen met hartfalen (29%) vastgesteld. In de SHEP-studie⁵ gebeurde de interventie met een thiazide en was de HR voor hartfalen dan weer 0,51 (95% BI 0,37 tot 0,71; p<0,001).

● Besluit Minerva

De HYVET-studie bij 80-plussers met niet-gecompliceerde hypertensie toont aan dat indapamide met vertraagde vrijstelling en eventuele toevoeging (bij onvoldoende effect) van perindopril, de totale mortaliteit en de incidentie van hartfalen reduceert. Deze studie includeert echter ouderen die relatief gezond zijn en etnisch verschillen van West-Europeanen. Toch kan deze behandelingsstrategie met een thiazide of een aanverwant diureticum, conform de huidige richtlijnen⁶, met enige voorzichtigheid uitgebreid worden naar West-Europese 80-plussers.



Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico?

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een hoog vasculair risico (vasculaire voorgeschiedenis of diabetes met hoog vasculair risico) de relatieve effectiviteit van telmisartan, ramipril of hun associatie op het gebied van cardiovasculaire preventie?

Duiding

P. Chevalier

Met dank aan Alexandre Persu voor herlezing van deze duiding

Bespreking van

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

Achtergrond

Meerdere studies bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of diabetes met hoog vasculair risico toonden aan dat ACE-inhibitoren effectief zijn voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Eenzelfde effectiviteit van angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) is nog niet aangetoond.

Bestudeerde populatie

- 25 620 patiënten van minstens 55 jaar oud met hoog cardiovasculair risico: vasculaire ziekte (coronair, perifeer of cerebrovasculair) of diabetes mellitus met eindorgaanschade
- gemiddeld 66 jaar, 27% vrouwen, gemiddelde BMI 28 kg/m², 85% met cardiovasculaire ziekte, 69% met hypertensie, 38% met diabetes, 13% met micro-albuminurie, 52% ex-rokers en 12% actieve rokers
- veelvoorkomende co-medicatie: statines (61,6% in het begin en 70,6% op het einde van de studie), anti-aggregantia (80,9% en 77,5%), bèta-blokkers (56,9% en 56,9%) en diuretica (28,0% en 32,5%)
- exclusie: symptomatische congestieve hartinsufficiëntie en onder andere niet-gecontroleerde hypertensie (>160/100 mmHg), belangrijke kleppathologie, renale arteriopathie, hyponatriëmie, majeure niet-cardiale ziekte.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie; non-inferioriteitsstudie voor telmisartan versus ramipril (**delta** met bovenste grens van het BI op 1,13 voor de HR) en superioriteitsstudie voor de associatie van telmisartan en ramipril versus alleen ramipril
- interventie: dagelijks eerst 5 mg, daarna 10 mg ramipril (n=8576), ofwel 80 mg telmisartan (n=8542), ofwel de combinatie van beide (8502)
- opvolgbezoek na zes weken, daarna om de zes maanden; gemiddelde follow-up van 56 maanden (studie wordt verlaten na de eerste gebeurtenis)
- analyse volgens intention to treat en per protocol.

Uitkomstmeting

- follow-up van 99,8% van de geïncludeerde patiënten, maar stopzetting van de behandeling in 21 tot 24% van de gevallen

- samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA) of hospitalisatie omwille van hartinsufficiëntie
- secundaire uitkomstmaten: samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA), hartinsufficiëntie, diabetes mellitus, voorkamerfibrillatie, demenatie of cognitieve achteruitgang, nefropathie, revascularisatie-procedure.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: non-inferioriteit van telmisartan versus ramipril volgens intention to treat (*zie tabel*) en per protocol; geen superioriteit van de combinatie versus ramipril
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen behalve frequenter voorkomen van nierinsufficiëntie met de combinatietherapie (*zie tabel*)
- ongewenste effecten (die aanleiding geven tot een definitieve medicatiestop): minder hoesten (1,1% versus 4,2%; p<0,001) en minder angioedeem (0,1% versus 0,3%; p=0,01) maar meer symptomatische hypotensie (2,7% versus 1,7%; p<0,001) voor telmisartan versus ramipril; meer ongewenste effecten met de combinatietherapie versus ramipril: symptomatische hypotensie (4,8% versus 1,7%; p<0,001), syncope (0,3% versus 0,2%; p=0,03), diarree (0,5% versus 0,1% ; p<0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat telmisartan gelijkwaardig is aan ramipril en minder angioedeem uitlokt bij patiënten met een vasculaire ziekte of diabetici met een hoog risico. De combinatie van beide geneesmiddelen gaat gepaard met meer ongewenste effecten zonder toename van de winst.

Financiering: Boehringer Ingelheim, Heart and Stroke Foundation of Ontario, Canadian Institutes of Health Research

Belangenvermenging: meerdere auteurs ontvingen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven; één van de auteurs is werknemer bij de firma die de studie financierde.

Tabel: Vergelijkende resultaten (aantal gevallen, percentage, relatief risico - RR) tussen de behandelingsgroepen voor de primaire uitkomstmaat en voor de incidentie van nierinsufficiëntie.

Uitkomstmaat	Ramipril	Telmisartan	Associatie	RR telmisartan versus ramipril	RR associatie versus ramipril
Primaire uitkomstmaat	1 412 (16,5)	1 423 (16,7)	1 386 (16,3)	1,01 (0,94 - 1,09)	0,99 (0,92 - 1,07)
Nierinsufficiëntie	871 (10,2%)	906 (10,6%)	1 148 (13,5%)	1,04 (0,96 - 1,14)	1,33 (1,22 - 1,44)

Methodologische bedenkingen

Het protocol van deze RCT met meer dan 25 000 personen met een hoog vasculair risico is complex: non-inferioriteitsstudie voor telmisartan versus ramipril, superioriteitsstudie voor hun combinatie versus alleen ramipril. Men moet onderlijnen dat de randomisatie plaatsvond na een inclusieperiode van 21 tot 28 dagen met een behandeling van ramipril + telmisartan. Dit leidde tot de exclusie van 11,7% van de gerekruteerde patiënten, vooral omwille van lage therapietrouw (3,9%) of omwille van een stijging van de creatinemie (3,0%). De registratie van de gebeurtenissen gebeurde centraal. Zoals aanbevolen, geven de auteurs de resultaten van zowel de intention to treat- als de per protocol analyse. Deze resultaten waren vergelijkbaar. De auteurs analyseerden de resultaten in functie van de therapietrouw en corrigeerden in functie van de daling van de bloeddrukwaarden. Zij rechtvaardigen de afwezigheid van een placebogroep met het feit dat de effectiviteit van ramipril, aan dezelfde dosis en bij dezelfde populatie, reeds aangetoond is in vergelijking met placebo¹. De marge van non-inferioriteit van de ONTARGET-studie werd bepaald in functie van de resultaten van de HOPE-studie. Dit is correct omdat er geen meta-analyse voorhanden is. Men moet evenwel wijzen op de tekortkomingen die voor de HOPE-studie gesignaleerd werden¹ (zie paragraaf Resultaten in perspectief).

Interpretatie van de resultaten

Het eventuele belang van bijkomende behandelingen (komen vaak voor in deze studie) was reeds duidelijk geworden bij de analyse van de HOPE-studie. De ONTARGET-onderzoekers corrigeerden hun gegevens voor deze bijkomende behandelingen en stelden geen verschillen vast in resultaten (gegevens niet vermeld in hun publicatie). Bij de interpretatie van de resultaten van de ONTARGET-studie moeten we rekening houden met het feit dat 21 tot 24% van de patiënten de studie stopzette en met de exclusie van 11% van de deelnemers tijdens de inclusieperiode. Een even belangrijke vaststelling is dat de associatie van telmisartan en ramipril niet superieur was aan een behandeling met alleen ramipril, ondanks een grotere daling van de bloeddrukwaarden. De auteurs voerden een sensitiviteitsanalyse uit naargelang de therapietrouw. Ze vermelden dat bij een therapietrouw van meer dan 50% tijdens het studieverloop de non-inferioriteit bevestigd werd. Door de afwezigheid van een placebogroep laten deze elementen evenwel niet toe om te antwoorden op de belangrijke vraag die we in een heranalyse van de CHARM-studie stelden over therapietrouw versus effectiviteit van placebo².

Resultaten in perspectief

We komen niet terug op de studies en de meta-analyses die verschillende ACE-inhibitoren en sartanen vergelijken op het vlak van de bewezen indicaties arteriële hypertensie

en hartinsufficiëntie. Voor andere indicaties is dit de enige studie die een sartan met een ACE-inhibitor vergelijkt. Op basis van een vergelijking met de HOPE-studie beweren de auteurs dat telmisartan effectiever is dan placebo. Als we hun redenering willen volgen, moeten we opnieuw de context en de kenmerken van deze HOPE-studie preciseren. De HOPE-studie toonde een gunstige NNT aan (26 op 5 jaar) voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire sterfte). De geïnccludeerde patiënten leden vooral (79,5 tot 81,4%) aan een bewezen coronaire hartziekte, er was een hoog percentage diabetici (38 tot 39%) en een sterk verhoogd cardiovasculair risico (12,2% sterfte op 5 jaar in de placebogroep). De resultaten en zeker de effectgrootte zijn dus niet extrapolerbaar naar alle patiënten met een minder verhoogd cardiovasculair risico, noch naar andere geneesmiddelen van dezelfde klassen^{3,4}. We herinneren hier bijvoorbeeld aan de EUROPA-studie met perindopril (8 mg per dag) versus placebo bij patiënten met stabiele angor⁵. Deze studie toonde geen effect aan op mortaliteit, ondanks een gunstig effect op een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Een meta-analyse⁶ onderzocht of het nuttig was om bij patiënten met coronaire ischemie zonder linkerventrikelsufficiëntie een ACE-inhibitor toe te voegen aan hun behandeling. De NNT voor de samengestelde uitkomstmaat van overlijden, myocardinfarct, cardiovasculaire sterfte en coronaire revascularisatieprocedure bedroeg 100 op 4,4 jaar. Dit illustreert dat er een (belangrijk) verschil in effectgrootte kan bestaan naargelang de precieze indicatie voor een behandeling.

Vergelijking van de ongewenste effecten

Deze studie bevestigt dat sartanen minder hoesten en minder angioedeem uitlokken dan ACE-inhibitoren, maar dat sartanen ook meer symptomatische hypotensie uitlokken. De studie bevestigt dat er meer ongewenste effecten optreden met de associatie dan met beide geneesmiddelen afzonderlijk. Dit werd reeds vastgesteld, onder andere in de VALIANT-studie⁷ die de associatie van valsartan met captopril evalueerde (zonder bijkomend voordeel) bij postinfarct hartinsufficiëntie. In de CHARM-ADDED-studie⁸ werd een winst vastgesteld voor het toevoegen van candesartan aan een ACE-inhibitor bij patiënten met hartinsufficiëntie en gedaalde linkerventrikelejectiefraction. Hier nam echter ook het risico van renale insufficiëntie en hyperkaliëmie toe waardoor meer patiënten in de candesartangroep de studie stopzetten. Een meta-analyse van RCT's die de associatie van sartanen en ACE-inhibitoren evalueerde in geval van symptomatische linkerventrikeldisfunctie, bevestigde deze toename van ongewenste effecten met de combinatie⁹.

● Besluit Minerva

De ONTARGET-studie toont aan dat bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico telmisartan niet inferieur is aan ramipril op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor deze indicatie is de effectiviteit (evenredig met het initiële risico) bewezen van ramipril versus placebo en indirect van telmisartan versus placebo. Voor de associatie van beide geneesmiddelen is er geen enkele winst aangetoond in vergelijking met ramipril maar treden er wel meer ongewenste effecten op.



Referenties: zie website www.minerva-ebm.be

Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva?

Klinische vraag

Is er bij volwassenen een verband tussen de ernst van depressie en de werkzaamheid van nieuwere antidepressiva?

Duiding

M. De Meyere

Bespreking van

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-7.

Achtergrond

Uit recente publicaties blijkt dat antidepressiva in vergelijking met placebo slechts een beperkt klinisch voordeel hebben bij de behandeling van depressie^{1,2}. Bovendien is het niet duidelijk of de werkzaamheid van antidepressiva afhankelijk is van de ernst van de depressie. Een up-to-date systematische review van zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies was dus noodzakelijk.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- alle publiek beschikbare informatie (via het FDA) over de zes meest voorgeschreven antidepressiva (fluoxetine, venlafaxine, nefazodon, paroxetine, sertraline en citalopram) tijdens de periode 1987 tot 1999
- PubMed (januari 1985 - mei 2007), literatuurlijsten, Swedish drug regulatory authority.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies
- 35 RCT's: vijf met fluoxetine, zes met venlafaxine, acht met nefazodon en zestien met paroxetine
- exclusie: twaalf studies (waaronder vier met sertraline en één met citalopram) die niet over bruikbare gegevens beschikten.

Bestudeerde populatie

- 5 133 patiënten, 3 292 kregen medicatie en 1 841 placebo
- unipolaire majeure depressie volgens DSM-IV
- gehospitaliseerde patiënten in slechts drie studies
- alleen ouderen in slechts drie studies
- geen studies met kinderen of adolescenten.

Uitkomstmeting

- Hamiltonscore: gewogen gemiddeld verschil en gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) voor behandeling met antidepressiva ten opzichte van placebo
- confrontatie met klinisch relevante drempel van NICE: gewogen gemiddeld verschil of gestandaardiseerd gemiddeld

verschil in Hamiltonscore tussen medicatie- en placebogroep van 3 of van 0,50 punten

- random effects en fixed effects model
- meten van de statistische heterogeniteit met Q- en I²-test.

Resultaten

- gewogen gemiddelde verbetering van Hamiltonscore bedroeg 9,6 in de medicatiegroep versus 7,8 in de placebogroep, wat neerkomt op een gemiddeld verschil van 1,8 in het voordeel van de medicatiegroep (lager dan de drempel van 3 punten die NICE als klinisch relevant beschouwt)
- SMD bedroeg 1,24 voor de medicatiegroep versus 0,92 voor de placebogroep wat neerkomt op een verschil van 0,32 in het voordeel van de medicatiegroep (lager dan de drempel van 0,50 die NICE als klinisch relevant beschouwt)
- verschil in SMD tussen de medicatie- en de placebogroep was hoger dan 0,50 voor de groep met ernstige depressie (Hamiltonscore ≥ 29); de werkzaamheid van de medicatie bleef stabiel maar het effect van placebo daalde naarmate de initiële ernst van depressie toenam
- noch het medicatietype noch de duur van de medicatietoediening beïnvloedden het resultaat.

Besluit van de auteurs

Het verschil in werkzaamheid tussen antidepressiva en placebo neemt toe naarmate de initiële ernst van de depressie toeneemt. Zelfs voor patiënten met een ernstige depressie zijn de verschillen tussen antidepressiva en placebo gering. Het verband tussen de initiële ernst van depressie en de werkzaamheid van antidepressiva is eerder te wijten aan een verminderde respons op placebo dan aan een toegenomen respons op medicatie.

Financiering: de auteurs verklaren dat ze financieel niet vergoed werden voor deze studie.

Belangenvermenging: enkel de eerste auteur ontving vergoedingen voor 'consultancy' van Squibb en Pfizer.

1. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
2. Depression: Management of depression in primary and secondary care. *Clinical Practice Guideline Number 23. National Institute for Clinical Excellence. London, 2004.*
3. 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.
4. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.

5. Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. [Editorial] *BMJ* 2008;336:516-7.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
7. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Methodologische beschouwingen

Dit is een meta-analyse die aan alle kwaliteitseisen beantwoordt. Door zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies te includeren hopen de auteurs publicatiebias te vermijden. Men ziet echter verschillen tussen de studieresultaten die men presenteert vóór publicatie (congressen, posters, abstracts) en de uiteindelijk gepubliceerde studieresultaten. Dit maant aan tot voorzichtigheid bij het gebruik van niet-gepubliceerde gegevens. Deze zijn immers niet getoetst aan de criteria, gebruikt door de redacties van peer reviewed tijdschriften. Een systematische review of meta-analyse die voor een groot deel gebruik zou maken van niet-gepubliceerde data, zou dan ook maar een beperkte validiteit hebben^{3,4}.

Nergens wordt de leeftijd van de bestudeerde populaties vermeld: er wordt enkel een arbitrair onderscheid gemaakt tussen volwassenen en ouderen. Er is een gebrek aan studies bij kinderen en adolescenten. Het is bovendien niet duidelijk of in de verschillende studies de leeftijden correct werden verdeeld over de studiegroepen (medicatie of placebo).

Geen enkele geïncludeerde studie duurde langer dan acht weken. Het gebrek aan langetermijnstudies staat in contrast met het feit dat voor deze aandoening de medicatie minstens zes maanden toegediend moet worden. Enkele geïncludeerde studies hadden een zeer gering aantal deelnemers, sommigen slechts 25.

Resultaten in perspectief

Uit deze studie blijkt dat de drempel van klinisch relevante winst met antidepressiva versus placebo enkel wordt bereikt voor de zeer ernstige vormen van majeure depressie. De auteurs kunnen niet verklaren waarom de werkzaamheid van de medicatie stabiel blijft en het effect van placebo daalt naarmate de initiële ernst van depressie toeneemt.

De auteurs van deze meta-analyse namen de drempelwaarde over van NICE². NICE koos arbitrair 0,50 als afkappunt voor klinische relevantie. Sommige auteurs zijn het er echter niet mee eens om de effectgrootte te verengen tot een dichotome variabele: 'wel' of 'helemaal geen' effect. De waarden 0,20 (weinig effect), 0,50 (matig effect) en 0,80 (veel effect) werden door Cohen et al. immers alleen geïntroduceerd als bakens om effectgroottes met elkaar te vergelijken⁵.

Extrapolatie naar TCA's is niet mogelijk omdat studies met TCA's niet werden opgenomen in deze meta-analyse.

Andere studies

Bijna gelijktijdig verscheen een boeiende studie over de selectieve publicatie van studies over antidepressiva⁶. De auteurs vergeleken 74 studies (12 564 patiënten) over twaalf nieuwe, bij het FDA ingediende antidepressiva. Van de 74 studies waren er 51 (70%) gepubliceerd. Op één uitzondering na waren alle studies met een positief resultaat daadwerkelijk gepubliceerd. Van de studies met geen of met een twijfelachtige verbetering volgens het FDA waren er slechts drie gepubliceerd met een correcte weergave van de resultaten; 22 studies werden niet gepubliceerd en 11 werden te positief voorgesteld. 94% van de gepubliceerde studies had een positief resultaat, terwijl volgens het FDA in totaal maar 51% een positief resultaat had. Zowel deze studie als de studie van Kirsch et al. tonen dus het belang aan van een verplichte registratie van lopende RCT's bij de betrokken internationale instituten zoals het FDA. De toegang tot alle niet-gepubliceerde studies zou toelaten om de werkzaamheid van heel wat geneesmiddelen beter in te schatten.

Voor de praktijk

In 2008 verscheen een Belgische aanbeveling over depressie bij volwassenen⁷. De opties die hierbij worden genomen sluiten naadloos aan bij de besluiten van bovenvermelde studie. In principe worden alleen bij een ernstige majeure depressie antidepressiva aanbevolen, met name een TCA of SSRI. In de regel wordt voor alle andere vormen van depressie (mineure en milde tot matige vormen van majeure depressie) een niet-medicamenteuze aanpak aangeraden: bij voorkeur cognitieve gedragstherapie, al of niet gereïseerd door de huisarts zelf⁷.

● Besluit Minerva

Deze goed uitgevoerde meta-analyse met zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies toont aan dat bij majeure depressie de drempel voor klinische effectiviteit van antidepressiva versus placebo alleen bereikt wordt voor de ernstige vormen van majeure depressie. De conclusie is afhankelijk van de gekozen drempel voor klinische effectiviteit. Hier is deze bepaald door de aanbeveling uitgewerkt door NICE en in overeenstemming met de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering⁷.



Klinische vraag

Wat is het cardiovasculaire risico bij inname van celecoxib? Varieert dit risico naargelang de dosis en het initiële cardiovasculaire risico van de patiënt?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13.

Achtergrond

Heel wat observationele of interventionele studies (RCT's) toonden aan dat het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verhoogt door het gebruik van cyclo-oxygenase-2-selectieve NSAID's (COXIBS). De placebogecontroleerde RCT's hadden te weinig power om een mogelijk verband aan te tonen tussen de gebruikte dosis celecoxib, de cardiovasculaire status vóór de behandeling en een mogelijke toename van het cardiovasculaire risico met celecoxib. De APC-studie en vijf andere langetermijnstudies met celecoxib werden vroegtijdig stopgezet omwille van het toegenomen risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Dit risico werd eerder door sommige auteurs¹ en in de promotie van dit geneesmiddel ontkend.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- gepubliceerde literatuur (de geraadpleegde gegevensbanken worden niet vermeld)
- niet-gepubliceerde studies via National Institutes of Health (VS) en Pfizer (producent van celecoxib)
- verzameling van individuele patiëntgegevens van de studies.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's met celecoxib versus placebo, met een follow-up van minstens drie jaar voor de geïncludeerde patiënten.

Bestudeerde populatie

- preventie van recidief colorectaal adenoom, recidief borstkanker, ziekte van Alzheimer
- gemiddelde leeftijd: 59 tot 75 jaar; 0 tot 68% mannen
- initieel cardiovasculair risico:
 - laag risico: geen risicofactoren
 - matig risico: één van de volgende elementen aanwezig: leeftijd >75 jaar, hypertensie of antihypertensieve behandeling, hyperlipidemie of hypolipidemiërende behandeling, actief roken, gebruik van een lage dosis aspirine
 - hoog risico: diabetes, voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, aanwezigheid van twee of méér elementen die als matig risico worden gedefinieerd
- initieel hoog cardiovasculair risico bij 27 tot 100% van de deelnemers
- 7950 patiënten; 16070 patiëntjaren in totaal.

Uitkomstmeting

Samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hartinsufficiëntie, trombo-embolische gebeurtenis.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: celecoxib versus placebo: HR 1,6 (95% BI van 1,1 tot 1,3)
- volgens de gebruikte dosis celecoxib:
 - 400 mg QD versus placebo: HR 1,1 (95% BI 0,6 tot 2,0)
 - 200 mg BID versus placebo: HR 1,8 (95% BI 1,1 tot 3,1)
 - 400 mg BID versus placebo: HR 3,1 (95% BI 1,5 tot 6,1)
- met verdubbeling van het risico wanneer het initiële cardiovasculaire risico toeneemt van laag naar matig en van matig naar hoog ($p=0,034$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het cardiovasculaire risico varieert naargelang de dosis celecoxib en het initiële cardiovasculaire risico. Ze stellen dat deze bevindingen een hulpmiddel kunnen zijn bij het nemen van therapeutische beslissingen in die gevallen waar COXIBS nuttig kunnen zijn.

Financiering: National Cancer Institute (VS); originele studies gefinancierd door nationale instellingen, door Pfizer of door beide.

Belangenvermenging: drie auteurs verklaren onderzoeksfondsen te hebben ontvangen van de firma Pfizer.

1. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-8.

2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

3. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.

4. Chevalier P. Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico? *Minerva* 2007;6(1):12-4.

5. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med* 2006;99:132-40.

Methodologische beschouwingen

Het sterke punt van deze studie is dat men over de individuele gegevens van alle studies beschikt. Dit laat de auteurs toe om gebeurtenissen toe te wijzen volgens de studieprotocollen en vooral om het initiële cardiovasculaire risico van elke patiënt te bepalen. Op die manier verdwijnt de heterogeniteit van de geïncludeerde populaties in de verschillende studies (de ADAPT-studie die patiënten met een hoge (75 jaar) gemiddelde leeftijd includeert, de CDME-studie die enkel diabetespatiënten includeert, terwijl hun aandeel in de andere studies minder dan 10% bedraagt). Het gebruik van een geneesmiddel (aspirine, antihypertensiva, hypolipidemiërende middelen) opnemen als criterium om het cardiovasculaire risico te bepalen, lijkt ons echter zéér arbitrair. In een aantal studies ontbraken sommige patiëntgegevens (tabagisme, gebruik van hypolipidemiërende middelen). In dit geval namen de auteurs aan dat het risico afwezig was voor alle patiënten (tabagisme) of bepaalden ze pathologische drempels (hypercholesterolemie). De schatting van het initiële cardiovasculaire risico is dus onvoldoende precies omdat niet voor elke studie de noodzakelijke gegevens beschikbaar waren. Het aantal gebeurtenissen in de laag-risicogroep is klein wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs tonen aan dat de incidentie versus placebo toeneemt voor 400 mg eenmaal per dag (statistisch niet-significante tendens), verder voor 200 mg tweemaal per dag (significant) en nog verder voor 400 mg tweemaal per dag (significant). In hun discussie leggen de auteurs de nadruk op een variabele respons op COXIBS, zowel op het vlak van effectiviteit als van veiligheid, onder andere omwille van genetische oorzaken (vooral CYP2C9). De gevolgen van deze variabiliteit op het cardiovasculaire risico zijn niet bekend. Zoals verwacht, tonen de uitgevoerde analyses in deze meta-analyse aan dat patiënten met het hoogste initiële risico het hoogste absolute risico van een gebeurtenis hebben. Ook het relatieve risico van een cardiovasculaire gebeurtenis met celecoxib, vooral aan een hoge dosis, is het hoogst in deze groep. Het includeren van 'hartinsufficiëntie' in de samengestelde uitkomstmaat kan in vraag worden gesteld; het uitsluiten van 'hartinsufficiëntie' verandert de resultaten nochtans niet. De gebruikte doses in deze studies zijn de maximale doses zoals vermeld in de wetenschappelijke bijsluiter voor artrose en reumatoïde artritis. Men moet ook benadrukken dat, naargelang de studie, 14 tot 62% van de patiënten een lage dosis aspirine innam (≤ 162 mg per dag).

Gezien de relatieve toename van het risico met celecoxib in deze patiëntengroep, is het verleidelijk om hieruit te concluderen dat het beschermende effect van aspirine verdwijnt bij gebruik van celecoxib aan de onderzochte doses. Het ontbreken van een rechtstreekse vergelijking laat echter niet toe om harde conclusies te trekken.

Andere publicaties

Talrijke andere publicaties onderzochten het cardiovasculaire risico van alle COXIBS samen. Een meta-analyse², eerder besproken in Minerva³, toonde aan dat het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen hoger is met COXIBS dan met placebo (NNH van 357 per jaar) of met naproxen (NNH van 256 per jaar) maar niet met COXIBS versus alle niet-COX-2-selectieve NSAID's samen aan hoge doses. Deze meta-analyse van Kearney et al. toonde ook een mogelijk toegenomen risico aan met sommige (niet met alle) niet-COX-2-selectieve NSAID's (zoals diclofenac, gebruikt als vergelijkingsproduct met lumiracoxib in de MEDAL-studies⁴). Een vroegere meta-analyse met celecoxib¹ toonde geen toename aan van het cardiovasculaire risico met celecoxib: RR 1,1; 95% BI van 0,47 tot 2,67; $p=0,81$. In tegenstelling tot de hier besproken meta-analyse, includeerde deze meta-analyse echter niet de APC-, PreSAP- en ADAPT-studies en includeerde ze studies met een veel kortere follow-up. Een andere meta-analyse van alle vergelijkende studies met celecoxib stelde een toegenomen risico vast van myocardinfarct: OR 1,88 (95% BI van 1,15 tot 3,08)⁵.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse includeert alleen studies met betrouwbare onderzoeksgegevens over de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib op middellange of lange termijn (minstens drie jaar). Het gaat in deze studies niet over patiënten met artrose of reumatoïde artritis. Toch gaat het voor een deel over de (maximale) doses die voor deze ziektes gebruikt worden en tonen de studies met deze maximale doses een toegenomen risico aan van een cardiovasculaire gebeurtenis, vooral bij patiënten met een hoog cardiovasculair risicoprofiel (zoals diabetes). Voor de minder hoge doses van celecoxib, verdeeld over één of twee innamen per dag, beschikken we niet over studies van voldoende lange duur (drie jaar) en met een nauwkeurige methodologie (RCT).

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse, gebaseerd op individuele patiëntgegevens, toont een toename aan van het risico van een cardiovasculaire gebeurtenis bij patiënten die over een lange termijn celecoxib nemen (minstens drie jaar). Dit risico is duidelijk hoger voor personen met een initieel hoog cardiovasculair risico (zoals diabetes, cardiovasculaire voorgeschiedenis, ouder dan 75 jaar en een andere risicofactor). De meta-analyse levert geen informatie over de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib aan een dosis van minder dan 400 mg per dag. Deze resultaten zijn een bevestiging van vorige vaststellingen. De arts zal dus zorgvuldig het potentiële voordeel van een behandeling met celecoxib moeten afwegen tegenover de risico's voor de patiënt.



Wat is het langetermijneffect van een behandeling van ADHD?

Klinische vraag

Wat is na drie jaar het effect op de symptomen en de sociale vaardigheden van een oorspronkelijke medicamenteuze versus een gedragstherapeutische behandeling, versus de combinatie van de twee en versus normale zorg bij kinderen van tien tot dertien jaar oud met ADHD?

Duiding

T. Declercq
T. Poelman

Bespreking van

Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM, et al. 3-year follow-up of the NIMH MTA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:989-1002.

Achtergrond

De 'Multimodal Treatment Study' bij kinderen met ADHD (MTA) onderzoekt het langetermijneffect van vier verschillende behandelingen. De oorspronkelijke RCT verloopt over een periode van veertien maanden. In deze RCT blijken een intensieve medicamenteuze behandeling (met regelmatige opvolging) en een multimodale aanpak (combinatie van medicamenteuze en gedragstherapeutische behandeling) significant beter te zijn dan een gedragstherapeutische behandeling of gewone huisartsenzorg. De studie die we hier bespreken evalueert de uitkomstmaten 24 en 36 maanden na het beëindigen van de RCT.

Bestudeerde populatie

- in de oorspronkelijke RCT: 579 kinderen tussen 7 en 9,9 jaar oud
- in deze publicatie (36 maanden na de start van de oorspronkelijke RCT): 485 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 12 jaar, 76 tot 82% naar gelang de studie
- geen significant verschil in basiskarakteristieken tussen de onderzoeksgroepen van de RCT en deze van het huidige observationele onderzoek.

Onderzoekopzet

- observationeel onderzoek
- herevaluatie na 36 maanden van het effect op de verschillende uitkomstmaten van de oorspronkelijke vier behandelingsstrategieën
- regressieanalyse in functie van de volgende variabelen: aan- of afwezigheid van co-morbiditeit, ernst van ADHD, geslacht, nood aan sociale hulp, depressie bij de ouders en een beroep doen op educatieve centra.

Uitkomstmeting

- vijf primaire uitkomstmaten: ADHD-symptomen, symptomen gelinkt aan een oppositioneel opstandige gedragsstoornis (ODD-symptomen), sociale vaardigheden - deze eerste drie uitkomstmaten werden gescoord door ouder en leraar -, leestest (Wechsler) en verslechtering van het globale functioneren

- bijkomende uitkomstmaten: wijziging van de oorspronkelijke DSM-IV-diagnose, een beroep doen op hulpverlening, op geneesmiddelen (door ouders gerapporteerd) of op bijkomende schoolvoorzieningen
- intention to treat analyse.

Resultaten

- tussen alle behandelingsgroepen: geen significante verschillen voor alle uitkomstmaten na 36 maanden
- voor elke behandelingsgroep: algemene terugval in ADHD- en ODD-symptomatologie ten opzichte van de beginwaarde
- het geneesmiddelengebruik nam af in de intensieve medicamenteuze en multimodale behandelingsgroep en nam toe in de groep met alleen gedragstherapeutische aanpak en in de groep met alleen huisartsenzorg
- behandelingsrespons na 36 maanden: niet beïnvloed door de initiële ernst van de symptomen, co-morbiditeit, geslacht, psychopathologie bij de ouders of het al dan niet krijgen van ondersteuning.

Besluit van de auteurs

De meerwaarde na veertien maanden van een intensief begeleide medicamenteuze aanpak (met of zonder gedragstherapie) gaat verloren na 36 maanden. Dit is mogelijk te wijten aan een leeftijdsgerelateerde vermindering in ADHD-symptomatologie, veranderingen in intensiteit van begeleiding van de medicamenteuze aanpak, starten of stoppen van de medicatie in het verloop van de tijd of andere niet-geëvalueerde factoren.

Financiering: verschillende gouvernementele en universitaire instituten in de Verenigde Staten

Belangenvermenging: tijdens het verloop van deze studie ontvingen de meeste auteurs onderzoeksfondsen van of fungeerden ze als wetenschappelijk adviseur voor verschillende farmaceutische bedrijven.

ADHD = attention-deficit hyperactivity disorder
ODD = oppositional defiant disorder

1. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
2. Winterstein AC, Gerhard T, Shuster J, et al. Cardiac safety of central nervous stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120:e1494-501.
3. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving stimulant drugs: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008;117:2407-23.
4. Cardiovasculaire monitoring vóór starten van een centraal stimulant bij ADHD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:52.
5. Update on drugs for hyperactivity in childhood. *Drug Ther Bull* 2007;45:37-40.
6. Aanpak van ADHD. *Transparantiefiche*. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, december 2005.
7. Aanpak van aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD) bij het kind. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:55-9.
8. ADHD kinderen/jongeren. Samenwerkingsproject met de huisarts. AZ Sint-Lucas Brugge.

Methodologische beschouwingen

Zowel het grote aantal geïncludeerde kinderen als de lange follow-up zijn uitzonderlijk voor onderzoek rond deze thematiek. We moeten echter benadrukken dat het hier gaat om een observationele opvolgstudie. Nadat de oorspronkelijke RCT na veertien maanden werd stopgezet, mochten de deelnemers hun behandeling verder vrij kiezen. Daarom dienen we de uitkomsten van de intention to treat analyse na 36 maanden zeer voorzichtig te interpreteren. Een andere belangrijke beperking in de oorspronkelijke studie-opzet is het ontbreken van een placebogroep. Dit betekent dat we niets kunnen zeggen over de absolute werkzaamheid van de éne of de andere behandelingsstrategie. In het protocol was evenmin een subgroepanalyse volgens de ernst van de symptomen voorzien.

Interpretatie van de resultaten

Mogelijk werden alle oorspronkelijke behandelingsstrategieën na veertien maanden minder intensief opgevolgd met een afname van de therapietrouw tot gevolg. Dit zou kunnen verklaren waarom de oorspronkelijke meerwaarde van een intensieve medicamenteuze en multimodale aanpak na 36 maanden verdwenen is. Het ontbreken van een placebogroep die de natuurlijke evolutie zou nagaan, laat niet toe deze veronderstelling te onderbouwen.

Uit een post hoc analyse bleek dat gebruik van geneesmiddelen tussen 24 en 36 maanden geen gunstige invloed had op de ADHD- en ODD-symptomatologie. De auteurs verklaren deze paradoxale uitkomst met de veronderstelling dat kinderen die tijdens de follow-up algemeen gunstig evolueerden, geen geneesmiddelen meer namen terwijl bij kinderen die slecht evolueerden een medicamenteuze behandeling werd gestart. Hetzelfde fenomeen kon men vaststellen voor het beroep doen op educatieve diensten.

Een andere opmerkelijke vaststelling in deze studie is de vermindering van ADHD-symptomatologie en een verbetering van het globale functioneren bij alle behandelingsgroepen. De aandacht en specifieke voordelen bij studiedeelnemers, de regressie naar het gemiddelde en de voornamelijk prepubertaire leeftijd van de deelnemers zouden deze vaststelling kunnen verklaren. Wegens het gebrek aan een placebogroep kunnen we hierover terug geen duidelijke conclusies trekken.

Ten slotte laten de in- en exclusiecriteria, de noodzaak van informed consent en de frequente behandelingssessies in de oorspronkelijke RCT niet toe om deze studiebevindingen te extrapoleren naar alle kinderen met ADHD.

Andere studies

Uit vroegere studies blijkt dat de medicamenteuze aanpak van ADHD bij kinderen effectiever is dan een louter gedragsmatige aanpak¹. Gezien het toenemende gebruik (misbruik) van methylfenidaat groeit de bezorgdheid over de risico's van een langdurig gebruik. Naast zeer vaak voorkomende ($\geq 10\%$) ongewenste effecten zoals slapeloosheid, emotionele labiliteit en verminderde eetlust, is er veel aandacht voor potentieel ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten (aritmieën, plotse dood, myocardinfarct, CVA). Een recent retrospectief onderzoek besloot dat er geen evidentie bestaat voor het verband tussen centrale stimulantia en cardiovasculaire gebeurtenissen². Dit leidt tot tegenstrijdige adviezen. De American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) vindt het niet nodig om een gezond kind te evalueren met EKG en cardiale echografie vóór het starten van methylfenidaat¹. Daarentegen raadde de American Heart Association (AHA) recent aan om bij alle kinderen een cardiale anamnese, een klinisch onderzoek en een EKG uit te voeren vooraleer een behandeling met een centraal stimulant te starten³. De haalbaarheid van dergelijke aanbeveling is wel onderwerp van discussie⁴. Het mogelijke effect van stimulantia op de groei moet verder geëvalueerd worden, ook al zijn er aanwijzingen dat er geen nadelig effect bestaat op de eindgestalte⁵.

Voor de praktijk

Volgens een recent literatuuroverzicht is de aanpak van ADHD op kinderleeftijd bij voorkeur individueel en multimodaal, d.w.z. een combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling^{1,6}. Het is echter onduidelijk hoelang medicatie bij kinderen met ADHD gegeven moet worden en of er subgroepen bestaan die meer baat zouden hebben van een medicamenteuze behandeling. Een exclusief niet-medicamenteuze aanpak zoals gedragstherapie, eventueel aangevuld met 'parent teaching', blijft niettemin op zijn plaats wanneer de ADHD-symptomen mild zijn, er sprake is van co-morbiditeit of wanneer de ouders een medicamenteuze aanpak weigeren¹.

Uit de hier besproken studie kunnen we echter afleiden dat een regelmatige follow-up nodig zal zijn om op lange termijn een effect te bekomen. Een goede samenwerking tussen het ADHD-team en de huisarts is daarom noodzakelijk. Zo kan het team een correcte diagnose stellen en een proefbehandeling opstarten en evalueren, waarna de huisarts mee opvolgt met de nodige aandacht voor therapietrouw en mogelijke ongewenste effecten⁷. In Vlaanderen loopt momenteel een samenwerkingsproject⁸.

● Besluit Minerva

Uit de literatuur blijkt dat geneesmiddelen een belangrijke hoeksteen vormen in de behandeling van kinderen met vooral ernstigere vormen van ADHD. Deze studie besluit dat de winst van een intensieve medicamenteuze aanpak ten opzichte van andere behandelingsstrategieën, bekomen na veertien maanden, verdwijnt na 36 maanden opvolging. Door het ontbreken van een placebogroep en omwille van andere methodologische tekortkomingen kunnen we echter geen definitieve besluiten trekken over het langetermijneffect van een medicamenteuze behandeling. Het voordeel van een intensieve medicamenteuze behandeling is bewezen op korte termijn. De winst en de veiligheid van een dergelijke therapie op middellange en lange termijn moeten nog worden aangetoond.



Productnamen

Methylfenidaat: Concerta®, Rilatine®

- **Klinische vraag** Wat is het effect op pijnvrije wandelafstand en wat is de veiligheid van oraal naftidrofuryl bij patiënten met claudicatio intermittens?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.

Achtergrond

Vóór de leeftijd van 49 jaar is claudicatio intermittens zeldzaam (<1%). De frequentie neemt toe met de leeftijd (ongeveer 18% na 70 jaar, 24% na 85 jaar). Vasodilerende geneesmiddelen (naftidrofuryl, pentoxifylline, buflomedil) behoren tot de behandelingen die in aanmerking komen voor symptoomverlichting. Meerdere meta-analyses besloten dat deze geneesmiddelen voor deze indicatie matig werkzaam zijn. De laatste gepubliceerde 'narrative review'¹ vermeldde een klinisch relevante doeltreffendheid van naftidrofuryl, het geneesmiddel met het grootste aantal studies van goede kwaliteit binnen deze klasse.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Register CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, Science Citation Index (tot december 2007)
- literatuurlijsten en auteurs van gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's met toegang tot individuele gegevens
- die de effectiviteit evalueren van een dosis van 3 x 200 mg naftidrofuryl oraal versus placebo
- exclusie: onvoldoende gegevens over individuele karakteristieken, geen overeenkomst tussen de geschreven en de elektronische gegevens of tussen de originele en de gepubliceerde gegevens
- zeven studies behouden (op elf voorgeselecteerde): één over twaalf maanden, vier over zes maanden en twee over drie maanden.

Bestudeerde populatie

- 1 266 patiënten (142 tot 235 patiënten per studie)
- met claudicatio intermittens (stadium 2 volgens de **classificatie van Fontaine**)
- karakteristieken: gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, 18% vrouwen, gemiddelde BMI 24,78 (SD 4,49) kg/m², gemiddelde systolische arteriële bloeddruk 148,86 (SD 21,95) mmHg, enkelarm-index 0,64 (SD 0,17), gemiddelde ziekteduur 3,45 (SD

3,44) jaar, 23,4% obesitas (BMI \geq 30 kg/m²), 48% actieve rokers, 32,7% hypertensie, 12,6% angor, 13,4% type 2-diabetes, 38,7% hyperlipidemie, 43,6% sedentaire (zonder enige fysieke activiteit) levensstijl.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor effectiviteit: wandelafstand zonder pijn in de kuit, uitgedrukt in meter, tijdens een gestandaardiseerde oefening (op roltapijt, uitgezonderd in één studie)
- gebruikte maat: gemiddelde relatieve verbetering van de uiteindelijke wandelafstand in vergelijking met de initiële wandelafstand; een behandelingsrespons wordt gedefinieerd als minstens 50% verbetering in wandelafstand
- secundaire uitkomstmaten: maximale wandelafstand, ongewenste effecten
- veiligheid: verschil tussen het gemiddelde van gerapporteerde ongewenste effecten in beide groepen
- analyse volgens intention to treat met LOCF, behalve bij studie-uitval als gevolg van verergering van arteriopathie
- multilevel (het geheel van de resultaten wordt aanzien als één studie) en random effects model (resultaten per studie samengevoegd) analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde verbetering van 1,60 voor naftidrofuryl versus 1,21 voor placebo; ratio tussen beide waarden: 1,37 (95% BI 1,32 tot 1,51; $p < 0,001$)
- responders: absoluut verschil versus placebo: 22,3% (95% BI 17,1 tot 27,6%); NNT 4,5 (95% BI 3,6 tot 5,8).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met claudicatio intermittens naftidrofuryl in de zes maanden na het opstarten een statistisch en klinisch significant effect heeft op de wandelafstand.

Financiering: Chief Scientist Office, Health Department, the Scottish Executive UK

Belangenvermenging: geen enkele vermeld, behalve statistische 'consultancy' van PL voor de firma (Merck), producent van naftidrofuryl

1. Goldsmith DR, Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 2005;22:967-77.
2. Bruyninckx R. Voorspellen claudicatioklachten perifeer vaatlijden? *Minerva* 2006;5(10):159-61.
3. D'Hooge D, Lehert P, Clement DL. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL). A Belgian Study. *Int Ang* 2001;20:288-94.
4. Boccalon H, Lehert P, Comte S. Claudication intermittente et qualité de vie. Validation des qualités psychométriques de la version française du questionnaire CLAU-S. *J Mal Vasc* 2000;25:98-107.
5. Martindale. *The Complete Drug Reference*. 35th edition. London, Pharmaceutical Press, 2007.

6. Hankey CJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006;295:547-53.
7. Lemiengre M. Atorvastatine bij claudicatio intermittens. *Minerva* 2004;3(9):150-1.
8. Chevalier P. Aspirine of aspirine én anticoagulans bij perifeer arterieel vaatlijden? *Minerva* 2008;7(1):6-7.
9. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie? *Minerva* 2006;5(5):76-9.

Claudicatio intermittens en perifere arteriële vaatziekte

De symptomen van claudicatio intermittens zijn goed gedefinieerd (pijn, krampen of gevoel van vermoeidheid in de spieren van het aangetaste been, opkomend bij wandelen en verdwijnend na rust). Geen enkel inspanningsgebonden pijntype is echter voldoende gevoelig of specifiek om een perifere arteriële vaatziekte te bevestigen of uit te sluiten. Heel wat patiënten met perifere arteriële vaatziekte worden niet gediagnosticeerd omwille van de afwezigheid van 'klassieke' klachten van claudicatio².

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd met individuele gegevens. Deze aanpak laat toe om de per protocol analyse van enkele originele studies te corrigeren. Met de beschikbare individuele gegevens wordt opnieuw een intention to treat analyse uitgevoerd. Zo is het mogelijk de heterogeniteit te evalueren en vormt deze niet langer een beperking. De auteurs zorgden voor een goede kwaliteit van de zoektocht in de literatuur: geen taalrestrictie en het opsporen van publicatiebias waarvoor een funnel plot weinig relevant was (klein aantal studies) maar waar geen enkele andere bron op mogelijke publicatiebias wees. De methodologische beoordeling van de studies gebeurde op basis van de Jadad-criteria, maar ook op basis van enkele bijkomende criteria (minstens dertig deelnemers, studieduur \geq drie maanden). In hun conclusie spreken de auteurs nochtans over een effectiviteit na zes maanden. De auteurs gebruikten eveneens technieken, geschikt voor het imputeren van ontbrekende gegevens. Voor de primaire uitkomstmaat gebruikten ze een **geometrisch gemiddelde** in plaats van een **rekendkundig gemiddelde**, omdat deze techniek de centrale tendens correcter weerspiegelt.

Analyse van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse gaan dus niet over perifere arteriële vaatziekte, maar wel over het symptoom claudicatio intermittens. De vastgestelde verbetering met naftidrofuryl was onafhankelijk van de beginwaarde. De drempel voor respons werd vastgelegd op 50% verbetering. Voor een initiële waarde van 200 meter (gemiddelde van de initiële waarden) komt dit neer op een verbetering met 100 meter. Voor enkele auteurs betekent dit een significante verbetering in het behoud van de noodzakelijke activiteiten van het dagelijkse leven³. Een verbetering van 50% voor personen met een initieel lagere wandelafstand is echter niet noodzakelijk relevant. Andere auteurs heb-

ben ook vastgesteld dat bij personen met claudicatio de achteruitgang van levenskwaliteit weinig gecorreleerd was met de vermindering van de wandelperimeter, gemeten op een rollend tapijt. Ze wijzen op de noodzakelijkheid om de levenskwaliteit even goed te evalueren als de pijnvrije wandelafstand⁴. Het is ook nog de vraag of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar oudere personen: de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde personen in deze studies was 62,8 jaar; op deze leeftijd is de incidentie van claudicatio intermittens véél kleiner dan op 70 en zeker na 80 jaar (personen die respectievelijk dikwijls of volledig, op één uitzondering na, werden uitgesloten uit de studies). In de studies wordt weinig rekening gehouden met de initiële risicofactoren, in het bijzonder met roken en sedentaire levensstijl. Verandering van deze twee risicofactoren kan ook hebben bijgedragen (cumulatief of synergisch) tot de resultaten. We mogen ook de relatieve verbetering van 21% in de placebogroep niet vergeten. Dit resultaat kan eventueel geïnterpreteerd worden in het kader van de co-interventies. De auteurs beloven andere analyses om de impact van covariabelen op de initiële wandelafstand te evalueren.

De ongewenste effecten worden karig beschreven: mineure maagsymptomen (zoals oesofagitis, diarree). Andere ongewenste effecten van naftidrofuryl zijn nochtans bekend: occasioneel huidruptie, zeldzaam hepatitis of leverinsufficiëntie, convulsies en verstoring van het hartritme in geval van overdosering⁵.

Voor de praktijk

Zoals we eerder besloten in Minerva, is het primordiaal om bij perifere arteriële vaatziekte de cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, diabetes en dyslipidemie aan te pakken². Twee niet-medicamenteuze interventies hebben hun nut bewezen bij patiënten met perifere arteriële vaatziekte: fysieke oefening en rookstop⁶. Een behandeling met statines zou een kleine verbetering kunnen geven van de pijnvrije wandelafstand maar de klinische relevantie van dit voordeel is twijfelachtig⁷. De associatie van warfarine met aspirine biedt geen voordelen⁸. De globale cardiovasculaire winst bij patiënten met (onder andere) een perifere arteriële vaatziekte, maar vooral met een toegenomen cardiovasculair risico, is daarentegen aangetoond voor statines of anti-aggregantia, in hoofdzaak aspirine, misschien ook clopidogrel (methodologische bias in de CAPRIE-studie⁹). In vergelijking met al deze gegevens lijkt een symptomatisch voordeel van naftidrofuryl op perifere arteriële vaatziekte met claudicatio intermittens klinisch weinig relevant en is er geen bewijs van winst op het vlak van levenskwaliteit.

● Besluit Minerva

Deze systematische review wijst op het belang om perifere arteriële vaatziekte goed te diagnosticeren. Verder toont deze publicatie aan dat naftidrofuryl bij patiënten met claudicatio intermittens een gunstig effect heeft op de pijnvrije wandelafstand op een rollend tapijt. Er werd niet gezocht naar winst bij 70-plussers (dikwijls uitgesloten in deze studies), noch naar enig voordeel op het gebied van cardiovasculaire gebeurtenissen en levenskwaliteit. De aanpak van cardiovasculaire risicofactoren blijft essentieel. Specifiek voor de behandeling van perifere arteriële vaatziekte is de aanmoediging van fysieke activiteiten en rookstop zeer belangrijk.



Productnamen

Naftidrofuryl: Praxilene®, pentoxyfylline: Torental®, buflomedil: Lofty!®

Prednisolon of prednisolon samen met aciclovir voor de behandeling van Bell-paralyse?

Klinische vraag Wat is het effect van vroegtijdig toegediend prednisolon en/of aciclovir versus placebo op het verdwijnen van de symptomen bij Bell-paralyse?

Duiding

T. Poelman

Bespreking van

Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-607.

Achtergrond

Bell-paralyse of Bell's palsy is een acute idiopathische unilaterale perifere verlamming van de nervus facialis. Hoewel de oorzaak per definitie onbekend is, suggereren serologisch onderzoek en PCR-onderzoek van de cerebrale ganglia dat de nervus facialis ontsteekt door een reactivatie van herpes simplex virus type 1. Het daarbij optredende oedeem zou de zenuw afklemmen in het benigne kanaal. Vandaar dat deze aandoening vaak behandeld wordt met aciclovir en prednisolon. Twee systematische reviews van de Cochrane Collaboration concludeerden echter dat er onvoldoende bewijs bestaat voor de effectiviteit van deze twee geneesmiddelen bij de behandeling van Bell-paralyse^{1,2}.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ≥ 16 jaar oud met unilaterale onverklaarbare uitval van de nervus facialis, tussen juni 2004 en juni 2006 door hun huisarts ($>75\%$) of door een spoedgevallendienst verwezen naar zeventien ziekenhuizen in Schotland
- exclusie: zwangerschap, borstvoeding, ongecontroleerde diabetes mellitus ($HbA_{1c} >8\%$), maagulcera, otitis media, herpes zoster, multiple sclerose, systeeminfectie, sarcoïdose, andere zeldzame aandoeningen
- van de 752 verwezen patiënten werden er uiteindelijk 551 gerandomiseerd, evenveel mannen als vrouwen, gemiddelde leeftijd was 44,0 (SD 16,4) jaar, gemiddelde House-Brackmann score bedroeg 3,6 (SD 1,3).

Onderzoeksoptype

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 'factorial design' studie
- vier studiegroepen: prednisolon + placebo; aciclovir + placebo; prednisolon + aciclovir; placebo + placebo
- prednisolon 25 mg tweemaal daags; aciclovir 400 mg vijfmaal daags gedurende tien dagen
- eerste dosis werd binnen de 72 uur toegediend in het ziekenhuis, de vervolgbehandeling gebeurde ambulante
- follow-up: drie tot vijf dagen, drie en (indien geen volledig herstel na drie maanden) negen maanden na randomisatie, door een externe onderzoeker.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: volledige genezing (graad één op de House-Brackmann score) na drie en na negen maanden
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven, welbevinden, pijn
- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 55 patiënten of 10%
- volledig herstel met prednisolon versus geen prednisolon en met aciclovir versus geen aciclovir na drie en na negen maanden (zie tabel)
- volledig herstel zonder medicatie (dubbelplacebo): 64,7% na drie maanden en 85,2% na negen maanden
- volledig herstel met beide geneesmiddelen samen: 79,7% na drie maanden en 92,7% na negen maanden
- geen significante verschillen in secundaire uitkomstmaten tussen de verschillende behandelingsgroepen
- ongewenste effecten: geen majeure ongewenste effecten, geen significant verschil in aantal mineure ongewenste effecten tussen de verschillende behandelingsgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vroegtijdige behandeling van Bell-paralyse met prednisolon significant de kans op volledig herstel verbetert na drie en na negen maanden. Er is geen evidentie over enige winst van aciclovir alleen of een additioneel effect van aciclovir toegevoegd aan prednisolon.

Financiering: Health Technology Assessment Programme of the National Institute for Health Research

Belangenvermenging: twee auteurs kregen eerder fondsen van GlaxoSmithKline voor projecten die niets met het huidige onderzoek te maken hebben.

Tabel: Aantal personen (%) met volledig herstel, na vroegtijdige behandeling met prednisolon versus geen prednisolon en met aciclovir versus geen aciclovir, na drie en na negen maanden met ARR en NNT.

Follow-up	Volledig herstel		ARR (95% BI; p-waarde)	NNT (95% BI)
	Prednisolon	Geen prednisolon		
Drie maanden	83%	63,6%	19,4 (11,7 tot 27,1); $p < 0,001$	6 (4-9)
Negen maanden	94,4%	81,6%	12,8 (7,2 tot 18,4); $p < 0,001$	8 (6-14)
	Aciclovir	Geen aciclovir		
Drie maanden	71,2%	75,7%	-4,5 (-12,4 tot 3,3); $p = 0,50$	
Negen maanden	85,4%	90,8%	-5,4 (-11 tot 0,3); $p = 0,10$	

Methodologische beschouwingen

Dit is een zeer goed opgezette RCT waarbij zowel patiënten, behandelende artsen als effectbeoordelaars blind waren voor de randomisatie. De **concealment of allocation** werd nauwkeurig beschreven en correct uitgevoerd. De auteurs kozen terecht voor de gevalideerde House-Brackmann schaal³ als evaluatie van de primaire uitkomstmaat. De invulling van de schaal gebeurde zeer objectief door een panel van drie experts (NKO-arts, neuroloog en plastisch chirurg) die digitale foto-opnames van de patiënt analyseerden. In slechts 8% van de gevallen weken de panelleden meer dan één House-Brackmann graad van elkaar af. De therapietrouw was behoorlijk: 86% van de patiënten bracht zijn verpakkingen terug en in 90% van de gevallen waren de geneesmiddelen opgebruikt. De studie-uitval bedroeg slechts 10% waardoor de intention to treat analyse correct kan worden geïnterpreteerd.

Interpretatie van de resultaten

Enkel voor prednisolon, binnen de drie dagen opgestart, werd een significante winst vastgesteld aan de hand van de House-Brackmann schaal. Dit significant effect vertaalde zich vreemd genoeg niet in een significante winst van secundaire uitkomstmaten. Integendeel, na negen maanden zag men een significante vermindering van de levenskwaliteit met prednisolon of aciclovir. Dit tegenstrijdige resultaat kan worden verklaard door het feit dat de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten na negen maanden alleen plaatsvond bij de patiënten zonder volledig herstel na drie maanden.

Globaal wordt met aciclovir geen effect op de nervus facialis functie aangetoond. Het protocol van deze studie voorziet geen subgroepanalyses. Het is dus niet mogelijk na te gaan of bepaalde patiënten wel beter zouden reageren op een behandeling met aciclovir. Zo kan men zich afvragen of patiënten met ernstige vormen van Bell-paralyse of patiënten met zoster sine herpete - ongeveer 30% van patiënten met Bell-paralyse zou lijden aan een zona zonder huiduitslag⁴ - wel baat zouden hebben bij een behandeling met aciclovir.

Andere studies

De studie van Sullivan et al. is de eerste methodologisch goed opgezette studie met een voldoende aantal patiënten (n=551) binnen dit onderzoeksdomein. De afwezigheid van een significant effect van cortison in een meta-analyse van vier vroegere studies met in totaal slechts 181 patiënten¹, zou onder meer kunnen worden verklaard door een tekort aan power.

In tegenstelling tot de studie van Sullivan et al. toonde een recente Japanse studie⁵ (296 patiënten) wel een significant effect aan met valaciclovir (een prodrug van aciclovir met een drie- tot vijfdubbele biobeschikbaarheid in vergelijking met aciclovir) als adjuvans bij prednisolon ten opzichte van aciclovir alleen (ARR 6,8%; 95% BI 0,1 tot 13,4). Hier moeten we echter wijzen op mogelijke bias: de behandelende artsen en de effectbeoordelaars waren op de hoogte van de toegediende behandeling en de resultaten van 25% van de patiënten zijn niet in de analyse opgenomen. De studie vond bovendien plaats in een tertiair ziekenhuis en het ging om ernstigere gevallen van Bell-paralyse (House-Brackmann graad 4 tot 5). Dit zou de tegenstrijdigheid met de studie van Sullivan et al. kunnen verklaren.

Voor de praktijk

Uit observationele studies blijkt dat de incidentie van Bell-paralyse ongeveer 30 per 100 000 persoonsjaren bedraagt. 71% herstelt volledig (61% indien volledige verlamming en 94% indien partiële verlamming) en 4% kan ernstige restverschijnselen vertonen⁶. Ook uit de studie van Sullivan et al. blijkt dat de meeste patiënten met Bell-paralyse in de huisartsenpraktijk volledig herstellen met placebo (85% na negen maanden). Daartegenover staat dat er slechts acht patiënten met prednisolon behandeld moeten worden om na negen maanden één extra herstel te verwezenlijken. Bovendien wordt een behandeling met prednisolon goed verdragen en is de kostprijs van deze behandeling laag. Een vroege diagnose van Bell-paralyse is echter wel vereist omdat het nut van een behandeling met prednisolon na 72 uur niet bewezen is. Vaak is het niet mogelijk om alle mogelijke oorzaken van facialisparalyse binnen dit korte tijdsbestek uit te sluiten.

● Besluit Minerva

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie toont aan dat het herstel van Bell-paralyse significant verbetert met 25 mg prednisolon bid gedurende tien dagen en toegediend binnen de 72 uur na aanvang van de symptomen. Aciclovir in monotherapie of als adjuvans aan prednisolon geeft geen enkele winst op het herstel.

1. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.
2. Allan D, Dunn L. Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
3. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-7.
4. Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, et al. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 2000;30:529-33.

5. Hato N, Yamada H, Kohno H, et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2007;28:408-13.
6. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;549:4-30.

● Glucosamine: evenmin effectief voor heupartrose

P. Chevalier

In 2006 bespraken we in Minerva¹ de GAIT-studie². Deze studie toonde aan dat er voor de behandeling van gonartrose geen enkele winst was met glucosamine, chondroïtine of de combinatie van beide geneesmiddelen. In onze bespreking gaven we aan dat ook andere studies en een review ervan geen bijkomende valide bewijzen van de effectiviteit op alle WOMAC-criteria samen konden aantonen. In 2008 verscheen een RCT waarbij de effectiviteit van glucosamine werd onderzocht op het gebied van de verbetering van de symptomen en de evolutie van structurele veranderingen bij heupartrose³. De auteurs includeerden 222 patiënten die gedurende twee jaar dagelijks 1 500 mg glucosamine in orale vorm of placebo kregen. Ongeveer 50% van de patiënten had een Kellgren and Lawrence score van 1 (gewrichtsspleetvernauwing, pijnlijke osteofytose). Er was geen significant verschil op de WOMAC-score voor pijn (-1,54; 95% BI van -5,43 tot 2,36) noch op de WOMAC-score voor functionaliteit (-2,01; 95% BI van -5,38 tot 1,36). Er was evenmin een verschil in verandering van gewrichtsspleetruimte: gemiddeld verschil van -0,029 (95% BI van -0,122 tot 0,064). De Cochrane Collaboration evalueerde in 2005 de effectiviteit van glucosamine bij verschillende vormen van artrose (vooral gonartrose)⁴. De auteurs vonden slechts één studie voor heupartrose en gonartrose met inclusie van 42 patiënten, zonder gunstige resultaten voor glucosamine.

Orale toediening van glucosamine heeft geen effect op de symptomen, noch op de radiologische evolutie van heupartrose.

Referenties

1. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? Minerva 2006;5(9):148-50.
2. Clegg D, Reda D, Harris C et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354:795-808.
3. Rozendaal R, Koes B, van Osch C, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis. Ann Intern Med 2008;148:268-77.
4. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 2.

● Het nut van gliptinen: meer vragen dan zekerheden

P. Chevalier

Gliptinen of inhibitoren van dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) vormen een nieuwe klasse van orale antidiabetica, waarvan er reeds twee op de Belgische markt beschikbaar zijn: sitagliptine en vildagliptine. Deze orale geneesmiddelen inhiberen de afbraak van incretine, terwijl subcutaan toegediend exenatide de activiteit van incretine nabootst.

In 2007 verscheen een review over orale antidiabetica¹, besproken in Minerva². Het besluit van deze review was dat de effectiviteit van oudere antidiabetica vergelijkbaar is aan of zelfs beter is dan de nieuwere en duurere antidiabetica. Studies met gliptinen waren niet opgenomen. Een meta-analyse evalueerde alle geneesmiddelen die werken via het incretinesysteem (gliptinen en exenatide)³. De auteurs besloten dat de effectiviteit van deze geneesmiddelen matig is in vergelijking met andere antidiabetische behandelingen en dat de veiligheid beter onderzocht moet worden (vooral voor gliptinen). Zij pleiten voor andere studies, over langere termijn, om de plaats van deze geneesmiddelen in de therapeutische aanpak van diabetes te kunnen bepalen. In 2008 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse die deze resultaten ook voor gliptinen bevestigt⁴. Deze auteurs besluiten dat deze geneesmiddelenklasse enkele theoretische voordelen biedt, maar dat er dringend gegevens nodig zijn over de veiligheid (o.a. cardiovasculaire) vooraleer deze geneesmiddelen op grotere schaal gebruikt kunnen worden. Een betere kennis van de eventuele impact op het immuunsysteem is eveneens noodzakelijk: de frequentie van infecties is gestegen, significant met sitagliptine en niet-significant met vildagliptine. Zoals voor de andere nieuwere antidiabetica beschikken we evenmin over resultaten op het vlak van levenskwaliteit, complicaties van diabetes en globale mortaliteit, die voor de patiënt belangrijker zijn dan HbA_{1c}.

De plaats van gliptinen in de aanpak van diabetes kan nog steeds niet bepaald worden omwille van het tekort aan overtuigende bewijzen, in het bijzonder op het vlak van veiligheid.

Referenties

1. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-99.
2. Coderis G. Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica bij type 2-diabetes. Minerva 2008;7(5):70-1.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AC. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
4. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008, Issue 2.

Productnamen

Sitagliptine: Januvia®, vildagliptine: Galvus®, exenatide: Byetta®

ARR - Absolute risicoreductie (Eng: absolute risk reduction - ARR)

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*).

Centrale registratie

Tijdens het verloop van een klinische studie kunnen de gebeurtenissen die zich voordoen door de verschillende onderzoekers anders geïnterpreteerd worden. De bevestiging dat een gebeurtenis overeenkomt met de oorspronkelijke definitie in het protocol wordt betrouwbaarder wanneer een comité van onafhankelijke experts (los van de onderzoekers) de gebeurtenissen registreert. Eén centraal comité voor de ganse studie geniet daarbij de voorkeur.

Classificatie van perifere arterieel vaatlijden volgens Fontaine

Stadium I: asymptomatisch
 Stadium II (a et b): claudicatio intermittens
 Stadium III: pijn bij rust
 Stadium IV: trofische letsels (teenulcera, kritieke ischemie van het been, gangreen)

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect 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.

Delta voor het berekenen van non-inferioriteit

Men beschouwt behandeling A niet inferieur aan behandeling B als het verschil tussen beide behandelingen binnen een bepaalde klinische marge (delta) valt. De marge van non-inferioriteit wordt bepaald via consensus tussen experts en is gebaseerd op een literatuuronderzoek, bij voorkeur op - indien beschikbaar - een meta-analyse. De marge moet kleiner zijn dan het afkappunt voor klinisch relevante superioriteit; over het algemeen wordt een waarde gekozen die de helft en soms tweederde bedraagt van het afkappunt voor superioriteit. (Grouin JM, Coste M. Essais de non-infériorité et d'équivalence: méthodologie et analyse. In Essais cliniques: théorie, pratique et critique. Médecine-Sciences. Editions Flammarion, 2006)

Geometrisch gemiddelde

Het geometrische gemiddelde is de n^{de} machtswortel van het product van n verschillende waarden.

Hazard Ratio - HR

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

House Brackmann score van de nervus facialis

De functie van de nervus facialis wordt uitgedrukt in graad I (normaal) tot graad VI (totale uitval). De graad kan worden bepaald op basis van 1) het meten van de maximaal mogelijke bewegingsuitslag van het middelste deel van de wenkbrauw en de mondcommisuur of 2) de beschrijving van de faciale spierfunctie in rust en bij beweging.

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: $1/ARR$ (%) van de negatieve uitkomst * 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: $1/ARR$ (%) * 100.

Regressie naar het gemiddelde (Eng: regression to the mean)

Dit is een statistisch fenomeen en betekent dat opeenvolgende metingen in een populatie meer naar de gemiddelde waarde zullen neigen.

Regressieanalyse

Bij regressieanalyse gebruikt men het verband dat er bestaat tussen twee variabelen om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele.

Rekenkundig gemiddelde

Het rekenkundige gemiddelde is de som van n verschillende waarden gedeeld door hun aantal n . Een rekenkundig gemiddelde kan, meer dan een geometrisch gemiddelde, de echte waarde overschatten.

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 (Eng: standard deviation - SD)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 2 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.