

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Welke scheidsrechter zal medische fraude terugblazen? 66  
P. Chevalier

### MINERVA

- Tiotropium bij COPD: minder exacerbaties? 67  
P. Chevalier
- Oefentherapie onmiddellijk na een enkeldistorsie? 69  
P. Roosen
- Effect van een behandeling met vitamine B op de progressie van diabetische nefropathie 71  
R. Hellemans, G.A. Verpooten, T. Poelman
- Bij onvoldoende gecontroleerde diabetes een DPP-4-inhibitor toevoegen? 73  
P. Chevalier
- Pre-expositie profylaxe voor de preventie van HIV bij mannen 75  
P. Semaille

### EBM-BEGRIPPEN

- Indirecte vergelijkingen (vervolg) 77  
P. Chevalier

### VERKLARENDE WOORDENLIJST

78

# 6

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

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




#### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

#### Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

#### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)
- Vertaling: Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Belangenconflict

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 belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

#### Financiering

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



#### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be))

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

## Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

## Continue Medische Navorming online

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschijnen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

### Onvervalste fraude

- Scott Reuben, hoofd van de acute pijnkliniek in het Baystate Medical Center in Springfield (Massachusetts, V.S.) gaf in maart 2009 toe dat hij schuldig was aan het gebruik van fictieve gegevens in 21 van de 72 artikels die hij had gepubliceerd en die geïndexeerd waren in PubMed<sup>1</sup>. Deze frauduleuze publicaties leidden indirect maar onterecht tot de promotie van celecoxib.
- Wakefield, een Brits chirurg, publiceerde in 1998 in de Lancet een onderzoek waarin hij een verband legde tussen vaccinatie tegen bof/mazelen/rubella en autisme veroorzaakt door 'autism enterocolitis'<sup>2</sup>. Geen enkel ander onderzoek kon dit verband bevestigen. In 2010 trok de Lancet het bewuste artikel in omwille van de manipulaties in het manuscript (selectie bij de inclusie van de kinderen en geen goedkeuring door een ethisch comité)<sup>3</sup>. Er was eveneens geknoeid met de gegevens<sup>4</sup>.
- Joachim Boldt, hoofd anesthesiologie van het Ludwigshafen Hospital en hoogleraar aan de Universiteit van Giessen (Duitsland) is in maart 2011 beschuldigd van het uitvoeren van grotendeels verzonden onderzoek met hydroxyethylzetmeel (HES) dat wordt gebruikt als plasmavervangingsmiddel tijdens operaties. Hij claimde dat dit middel (10 maal duurder dan andere) doeltreffend was, terwijl andere publicaties aan toonden dat de risico's van peri-operatieve sterfte, nierinsufficiëntie, hemorragieën en hartfalen toenamen. De uitgevers zagen zich genoodzaakt om talrijke publicaties van deze onderzoeker in te trekken<sup>5</sup>.

In deze drie voorbeelden komen twee vormen van fraude voor: gegevens verzinnen voor patiënten die niet bestaan en gegevens manipuleren van échte patiënten; alleen plagiaat ontbreekt hier nog. De voorbeelden wijzen ook op de medeplichtigheid van de co-auteurs aan frauduleuze publicaties en op de onmacht of het gebrek aan middelen van de uitgevers om de gegevens van een publicatie te controleren. Ook andere praktijken die niet onmiddellijk frauduleus maar toch onaanvaardbaar zijn, komen hierbij aan het licht: geen respect voor de patiënt (geen goedkeuring door een ethische commissie, onderzoek of behandeling zonder duidelijke toestemming van de patiënt) en eerder vertrekend vanuit winstbejag dan vanuit een verbetering van de zorg.

### Belangenconflicten

Bovenstaande voorbeelden illustreren nog maar eens het belang van financiële belangenconflicten. Brian Deer, journalist van de Sunday Times, ontdekte dat Wakefield in de bovenvermelde fraudezaak bepaalde belangenconflicten niet had aangegeven<sup>6</sup>. De journalist kreeg inzage in een document waarin men potentiële investeerders in een diagnostische test voor 'autism enterocolitis' een mogelijke opbrengst van 32 miljoen euro voorspiegelde. Dat soort documenten zegt veel over de niet-wetenschappelijke motieven van de persoon in kwestie. De dubbelzinnige relatie tussen enerzijds de wetenschap die gericht is op de beste zorg voor de patiënt en anderzijds de wetenschap die zich richt op de financiële rentabiliteit van de investering in wetenschappelijk onderzoek (wat mogelijk wil

zeggen onderzoek naar een maximaal voordeel) leidt tot belangenconflicten. Zonder puur frauduleus te zijn hebben belangenconflicten een bewezen impact op de gepubliceerde resultaten van studies. De invloed van de financieringsbron op de besluiten van een studie kan groot zijn: gesponsorde studies bevelen 5,3 maal meer (OR 5,3; 95% BI van 2,0 tot 14,4) het onderzochte middel aan als eerstekeuzebehandeling dan niet-gesponsorde studies<sup>7</sup>. Ook meta-analyses komen met een gunstiger resultaat naar buiten als ze gefinancierd zijn door de farmaceutische industrie. Een studie in de BMJ (2007) onderzocht deze invloed in 124 meta-analyses over hypertensie, waarvan 40% gesponsord werd door de farmaceutische industrie<sup>8</sup>. De financiering door een farmaceutische firma leidde niet tot het presenteren van betere resultaten maar wel tot een besluit dat gunstiger was voor het product van de betrokken firma (OR 5,11; 95% BI van 1,54 tot 16,92). Zonder te kunnen spreken over fraude stricto sensu, wordt de (snelle) lezer hier op een verkeerd spoor gezet.

### En de klinische richtlijnen?

De bovenvermelde publicaties van Boldt waren reeds opgenomen in een consensusrichtlijn van verschillende Britse medische verenigingen. Deze verenigingen hebben de consensusrichtlijn van hun websites gehaald en zijn bezig de richtlijn te herschrijven<sup>9</sup>. Dergelijk nieuws is verontrustend. Hebben auteurs van richtlijnen de mogelijkheden om eventuele fraude op te sporen? Hoe controleren ze de bronnen van hun richtlijn? Spelen belangenconflicten hier ook een rol? Mendelson et al. analyseerden 17 recente richtlijnen van de American College of Cardiology/American Heart Association<sup>9</sup>. 56% van alle (co-)auteurs verklaarde belangenconflicten te hebben. Bij de ontwikkeling van kwaliteitsvolle richtlijnen is het niet altijd evident om een evenwicht te vinden tussen het opnemen van ervaringen en inzichten van experts en de garantie dat financiële en intellectuele belangenconflicten de richtlijn niet beïnvloeden. In dat opzicht deden Guyatt et al. in 2010 een aantal voorstellen voor richtlijnontwikkelaars: expliciete criteria opstellen voor de definitie van en omgang met intellectuele en financiële belangenconflicten, de verantwoordelijkheid van elk hoofdstuk toevertrouwen aan een methodoloog zonder belangrijke belangenconflicten, de aanbeveling uiteindelijk laten formuleren door auteurs zonder belangrijke belangenconflicten<sup>10</sup>.

Frauduleuze praktijken en belangenconflicten mogen we niet zomaar over één boeg gooien. We willen alleen benadrukken hoe belangrijk het is om aandachtig de belangenconflicten in medische publicaties te onderzoeken. Het is één van de middelen om te ontdekken of de besluiten beïnvloed zijn of eventueel onderhevig aan fraude (zelden). Ook op beleidsniveau zijn er mogelijke oplossingen. Als gevolg van de Mediator-affaire is in Frankrijk voorgesteld om een onafhankelijke commissie op te richten voor de controle van de resultaten en de evaluatiemethodologie van klinische studies. Ten slotte is het belangrijk dat men zorgvuldiger omgaat met belangenconflicten.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Tiotropium bij COPD: minder exacerbaties?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103. (POET-COPD-studie)

## Klinische vraag

Is tiotropium effectiever dan salmeterol voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met minstens matige COPD (GOLD-stadium  $\geq$  II) en een recente voorgeschiedenis van exacerbaties?

## Achtergrond

De aanbevelingen voor de behandeling van COPD zijn duidelijk. Ze zijn opgebouwd in functie van de stadia van de pathologie (GOLD) en gebaseerd op uitgebreid onderzoek<sup>1</sup>. Vanaf GOLD-stadium II zijn bronchodilatoren aanbevolen. De langwerkende geneesmiddelen blijken het meest gebruiksvriendelijk en veilig. Op het vlak van werkzaamheid (preventie van exacerbaties), waren er tot nu toe nog geen verschillen aangetoond tussen het enige langwerkende anticholinergicum (tiotropium) en de langwerkende bèta-2-mimetica (LABA: salmeterol, formoterol, indacaterol)<sup>2,3</sup>. Een recente RCT (2011) stelt deze vaststelling in vraag.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 7 376 COPD-patiënten,  $\geq$ 40 j. (gemiddelde leeftijd 63 (SD 9) jaar), GOLD-stadium  $\geq$  II, tabagisme met minstens 10 pakjaren (48% actieve rokers, gemiddeld 38-39 pakjaren) én in het voorbije jaar minstens 1 exacerbatie die leidde tot behandeling met systemische glucocorticoiden of antibiotica of tot hospitalisatie; in de 2 onderzoeksgroepen had resp. 0,2 en 0,4% GOLD-stadium I, 47,8% en 49,6% GOLD II, 43,1% en 42,1% GOLD III, 8,9% en 7,9% GOLD IV; duur COPD: 8 jaar (SD 6,5)
- exclusiecriteria: o.a. co-morbiditeit die de studieresultaten kon beïnvloeden of waardoor patiënten niet konden deelnemen aan de studie, astma, levensbedreigende longobstructie, mucoviscidose, actieve tuberculose, symptomatische prostaathyperplasie (behalve indien de patiënt hiervoor medicatie nam), obstructie van de blaashals, geslotenhoekglaucoom, myocardinfarct of hospitalisatie voor hartfalen in het voorbije jaar, hartaritmie die medische of chirurgische behandeling vereiste, ernstige cardiovasculaire pathologie, nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$ 50 ml/min), onbehandelde hypokaliëmie, onbehandelde thyrotoxicose, slecht gecontroleerde diabetes mellitus, alcohol- of drugsmisbruik, gebruik van een wisselende dosis systemische corticosteroiden of een equivalent van >10 mg prednisolon per dag of van 20 mg om de andere dag.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde, multicenter (725 centra), internationale (25 landen), parallelgroepen studie
- inlooffase van 2 weken: tiotropiumgebruik werd stopgezet en vervangen door ipratropium tot op het ogenblik van de randomisatie (30%; 29% nam reeds een kortwerkend anticholinergicum); LABA-gebruikers mochten deze medicatie verder nemen (52%); gebruikers van LABA + inhalatiecorticosteroiden (ICS) in vaste combinatie werden aan het begin van de interventie overgeschakeld naar ICS in monotherapie (43-44%)
- randomisatie en interventie: 18  $\mu$ g tiotropium (Handihaler) 1x/dag + placebo (doseeraërosol) 2x/dag of 50  $\mu$ g salmeterol doseeraërosol 2x/dag + placebo Handihaler 1x/dag gedurende twaalf maanden (opvolging op twee, vier, acht en twaalf maanden); verdere inname van alle COPD-medicatie, behalve anticholinergica en LABA, was toegelaten tijdens de studie
- 30 supplementaire dagen opvolging van de ongewenste effecten.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de eerste exacerbatie in de loop van de twaalf interventie maanden
- definitie van exacerbatie: verergering of optreden van meer dan één symptoom van COPD (hoest, sputum, wheezing, dyspnoe of drukkend gevoel op de borst) met minstens één symptoom dat minstens drie dagen aanhoudt en dat aanleiding geeft tot een behandeling met antibiotica, systemische corticosteroiden of beide (criterium voor matige exacerbatie) of tot hospitalisatie (criterium voor ernstige exacerbatie)
- secundaire uitkomstmaten: o.a. tijd tot het optreden van verschillende gebeurtenissen (matige exacerbatie, exacerbatie met hospitalisatie, enz...), aantal patiënten met verschillende gebeurtenissen, aantal keren dat een bepaalde gebeurtenis optrad, 6 criteria voor veiligheid (o.a. ernstige ongewenste effecten, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit)
- **modified intention to treat analyse** (inname van minstens één dosis).

### Resultaten

- gemiddelde studie-uitval: 16% in de tiotropium- en 18% in de salmeterolgroep (HR 0,88; 95% BI van 0,78 tot 0,98;  $p=0,01$ )
- primaire uitkomstmaat: de gemiddelde tijd tot de eerste exacerbatie kon niet worden berekend omdat het gemiddelde aantal exacerbaties te klein was (36% van de patiënten); de tijd tot het ogenblik dat minstens 25% van de patiënten een exacerbatie had (eerste kwartiel) was langer voor tiotropium (187 dagen) dan voor salmeterol (145 dagen): een verschil van 42 dagen (HR 0,83; 95% BI van 0,77 tot 0,90;  $p<0,001$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal exacerbaties/jaar (matige of ernstige): 0,64 met tiotropium versus 0,72 met salmeterol (rate ratio 0,89; 95% BI van 0,83 tot 0,96;  $p=0,002$ ); statistisch significante vermindering van matige en ernstige exacerbaties en exacerbaties die systemische corticosteroiden of antibiotica of beide vereisten; in de verschillende subgroepen was het effect gelijkaardig
  - ~ veiligheid: geen significant verschil tussen beide groepen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matige tot ernstige COPD, tiotropium effectiever is dan salmeterol voor de preventie van exacerbaties.

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is zwak. Om een power van 80% te bereiken hadden de onderzoekers 6800 patiënten nodig; omwille van het kleine aantal exacerbaties moesten ze in de loop van de studie het aantal te includeren patiënten verhogen tot 7350. Omdat het aantal exacerbaties nog steeds te laag bleef, kon men alleen maar het eerste kwartiel van de patiënten analyseren (de tijd waarin minstens 25% van de patiënten een exacerbatie doormaakte)....en dat in een populatie met exacerbaties als inclusiecriteria. De primaire uitkomstmaat is dus niet geëvalueerd zoals voorzien in het protocol. Het feit dat er zo weinig exacerbaties optraden in deze studie blijft een onbeantwoorde vraag. Dat kan te maken hebben met de selectie van patiënten en met het grote aantal rekruteringscentra (725; gemiddeld 10 geïncludeerde patiënten/centrum). Veel verschillende personen (met meer kans op discrepanties) moesten dus oordelen of er zich 'exacerbaties' voordeden.

De grootste struikelblok in deze studie is de incorrecte vergelijking van de onderzoeksgroepen: tiotropium zonder LABA maar wel met kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) (= 2 vormen van bronchodilatatie) versus salmeterol zonder anticholinergicum + eventueel een SABA (= 1 vorm van bronchodilatatie). Er zijn talrijke beperkingen: o.a. een niet-conventionele definitie van exacerbaties in het voordeel van de symptomen die best onder controle zijn met bronchodilatatie (dyspnoe of drukkend gevoel op de borst), waardoor de combinatie van 2 vormen van bronchodilatatie effectiever was; patiënten die de studie stopzetten werden aanzien als patiënten zonder exacerbatie (afwezigheid van een 'worst case scenario'); geen statistische correctie voor multiële analyses, 53-54% van de patiënten gebruikte bij de inclusie een ICS en dit aantal verminderde in de loop van de studie tot 42% zonder uitleg over de reden hiervan.

Ten slotte hebben we reeds hoger vermeld dat de firma die tiotropium op de markt brengt, tussenkwam in alle stadia van de studie.

### Interpretatie van de resultaten

Men includeerde in deze studie alleen patiënten met exacerbaties. Op basis van de initiële patiëntkenmerken stellen we echter vast dat 10% van de patiënten op het ogenblik van de inclusie geen enkele behandeling kreeg. Gaat het hier over patiënten die men includeerde vier weken na een COPD-exacerbatie en die nog niet behandeld waren ('naïeve patiënten')? Het zou interessant zijn om de resultaten te kennen van deze specifieke groep. Salmeterol werd toegediend via doseeraërosol zonder voorzetkamer, wat niet dezelfde longdispositie verzekert als de Handihaler waarmee tiotropium werd toegediend (geactiveerd door inademing). In een post-hoc analyse was er een gelijklopende vermindering van het aantal exacerbaties met tiotropium in vergelijking met salmeterol bij de patiënten die tijdens de studieperiode ICS gebruikten (HR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 0,02) of geen ICS gebruikten (HR 0,81; 95% BI van 0,72 tot 0,91). De auteurs besluiten hieruit dat het effect van tiotropium wel eens onafhankelijk zou kunnen zijn van het al of niet gebruiken van ICS.

We staan toch perplex van de beschreven winst: het resultaat voor de primaire uitkomstmaat beperkt zich tot het eerste kwartiel en bestrijkt niet de volledige onderzoekspopulatie. Het aantal exacerbaties vermindert in absolute cijfers met 0,08/jaar (van 0,72 naar 0,64). Voor ernstige exacerbaties bedraagt de **absolute risicoreductie** (ARR) 0,04/jaar. De klinische relevantie van dergelijke verschillen lijkt erg beperkt.

### Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde reeds een duiding van een meta-analyse (2007), bedoeld als wetenschappelijke onderbouwing van een richtlijn, waaruit bleek dat de ene bronchodilatator niet superieur was aan de andere<sup>2,3</sup>. Nadien verscheen de grote UPLIFT-studie<sup>4</sup>. In een duiding hierover besloot Minerva dat er geen statistisch significante winst was voor tiotropium versus placebo noch op het ESW-verloop, noch in het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie minder<sup>5</sup>. De resultaten van een volgende meta-analyse (2011) toonden aan (met mogelijke publicatiebias) dat tiotropium een beperkt voordeel heeft versus placebo op het vlak van aantal exacerbaties/patiëntjaar en aantal hospitalisaties, maar zonder voordeel versus salmeterol voor beide eindpunten samen<sup>6,7</sup>.

De auteurs van de hier besproken POET-COPD-studie vermelden dat het risico van exacerbaties (36%) lager is dan in andere studies, maar even groot als in de UPLIFT-studie<sup>4</sup>. In de UPLIFT-studie had 67% van de tiotropiumgebruikers en 68,2% van de placebogebruikers over vier jaar een exacerbatie ( $p=0,35$  voor het verschil). Tiotropium was statistisch niet-significant effectiever dan placebo voor de vermindering van ernstige exacerbaties (met hospitalisatie). De recente ontdekking van verschillende fenotypen die anders gevoelig zijn voor exacerbaties, gedeeltelijk onafhankelijk van het GOLD-stadium, is een nieuw element dat men zal moeten integreren in verder onderzoek (ECLIPSE-studie<sup>8</sup>).

### Besluit Minerva

Deze RCT met onaanvaarbare methodologische beperkingen toont aan dat bij COPD-patiënten met exacerbaties, tiotropium een statistisch significant voordeel heeft versus salmeterol maar met een twijfelachtige klinische relevantie.

### Voor de praktijk

Bij COPD zijn vanaf GOLD-stadium II langwerkende bronchodilatatoren aanbevolen<sup>1</sup>. Op basis van de literatuur kunnen we op het vlak van werkzaamheid geen onderscheid maken tussen het enige langwerkende anticholinergicum (tiotropium) en de langwerkende bèta-2-mimetica (salmeterol, formoterol, indacaterol) voor de preventie van exacerbaties. De hier besproken POET-COPD-studie stelt de huidige richtlijnen niet in vraag, omwille van de talrijke en onaanvaarbare methodologische beperkingen van de studie.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Financiering van de studie:** Boehringer Ingelheim en Pfizer die tiotropium commercialiseren en die betrokken waren bij elke fase van het onderzoek.

**Belangenconflicten:** drie van de zeven auteurs zijn werknemer of ex-werknemer van Boehringer Ingelheim; de overige auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van deze en verschillende andere firma's voor uiteenlopende redenen.

# Oefentherapie onmiddellijk na een enkeldistorsie?

**Duiding:** P. Roosen, Revalidatiewetenschappen en Kinesithérapie, Universiteit Gent

**Referentie:** Bleakley CM, O'Connor SR, Tully MA, et al. Effect of accelerated rehabilitation on function after ankle sprain: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1964.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met een acute enkeldistorsie graad 1 of 2 het effect van een oefenprogramma, onmiddellijk gestart na het trauma, op het functionele herstel van het enkelgewricht in vergelijking met gewone zorg?

## Achtergrond

Patiënten met een acute enkeldistorsie hebben niet alleen pijn en functieverlies, wat in een kwart van de gevallen zal leiden tot werkverzuim, maar lopen tevens een grote kans op langdurige klachten of op recidivering. Zo rapporteert 15% tot 64% na drie jaar nog steeds niet volledig hersteld te zijn<sup>1</sup>. De optimale behandeling voor acute enkeldistorsies blijft onduidelijk. Verschillende meta-analyses hebben aangetoond dat een functionele behandeling onder de vorm van vroegtijdige mobilisatie en belasting als aanvulling op externe hulpmiddelen zoals tape of brace, compressieve verbanden, ijsapplicaties, NSAID's en oefentherapie de meest effectieve aanpak is<sup>1,2</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 101 patiënten tussen 16 en 65 jaar (gemiddelde leeftijd 26 jaar), 66% mannen, die zich op een spoedafdeling of sportkliniek in Noord-Ierland aanmeldden met een acute (<7 dagen) enkeldistorsie graad 1 of 2
- exclusiecriteria: enkeldistorsie graad 3, botletsel (volgens **Ottawa enkelregels** of RX), andere bot- of gewrichtsletsels, contra-indicatie voor ijsapplicaties, niet Engels sprekend, onder invloed van medicatie of alcohol, onmogelijkheid tot verdere opvolging.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- tijdens de eerste week na het trauma:
  - ~ interventiegroep (n=50): standaardbehandeling (schriftelijk advies om driemaal per dag tweemaal tien minuten met interval van tien minuten ijs en compressief verband aan te leggen) + gestandaardiseerd oefenprotocol (verbaal en schriftelijk advies met ondersteuning van DVD voor actieve oefeningen met de voet, isometrische spiercontracties, functionele flexie en extensiebewegingen van het ganse onderste lidmaat en stretching van de kuit)
  - ~ controlegroep (n=51): alleen standaardbehandeling
  - ~ geen systematisch gebruik van tape, brace of bandage en van pijnstillers
- vanaf de tweede tot de vierde week na het trauma: gestandaardiseerd oefenprotocol (spierversterkende, neuromusculaire training en sportspecifieke oefeningen gedurende 30 minuten per week) in beide groepen
- follow-up: na één, twee, drie en vier weken.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: subjectieve enkelfunctionaliteit gemeten met de **lower extremity functional scale**
- secundaire uitkomstmaten: pijn bij rust en tijdens activiteit (gemeten met een **VAS**-schaal), zwelling, fysieke activiteit; de sports ankle rating score (meet de objectieve functionaliteit) na vier weken; de **Karlsson-score** (meet de subjectieve functionaliteit) na vier en zestien weken; aantal recidieven na één tot vier weken en na zestien weken
- intention to treat analyse.

### Resultaten

- studie-uitval: elf in de interventiegroep en vier in de controlegroep
- de subjectieve functionaliteit was tijdens de ganse studieperiode in het voordeel van de interventiegroep ( $p=0,0077$ ); het verschil was alleen significant na de eerste en de tweede week (resp. 5,28; 95% BI 0,31 tot 10,26;  $p=0,008$  en 4,92; 95% BI 0,27 tot 9,57;  $p=0,0083$ )
- geen significante verschillen voor de secundaire uitkomstmaten en voor de Karlsson-score na zestien weken
- recidieven: twee in elke groep
- de interventiegroep was significant meer actief (o.a. tijdsbesteding aan wandelen en lichte activiteiten) tijdens de eerste week na het enkeltrauma (slechts gegevens voor 34 deelnemers).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een oefenprogramma, onmiddellijk gestart tijdens de eerste week na een enkeldistorsie, de functionaliteit van het enkelgewricht verbetert. De interventiegroep was tijdens de eerste week na het trauma actiever dan de controlegroep die alleen een standaardbehandeling kreeg.

**Financiering van de studie:** de 'Physiotherapy Research Foundation and Strategic Priority Fund' (Noord-Ierland); de onderzoekers waren volledig onafhankelijk van deze instelling.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

### Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze studie vermelden duidelijke in- en exclusiecriteria en rekruteerden patiënten zowel in een urgentiedienst als in een sportkliniek. Ze includeerden echter te weinig patiënten om met voldoende power een eventueel verschil in secundaire uitkomstmaten tussen beide onderzoeksgroepen te kunnen aantonen. De manier van randomisatie is correct beschreven en gebeurde gestratificeerd op basis van het sportieve niveau. De basiskarakteristieken van de deelnemers waren vergelijkbaar in beide onderzoeksgroepen. De verschillende uitkomstmaten waren relevant om zowel de objectieve als de subjectieve functionaliteit op verschillende tijdstippen op te volgen. De opvolging gebeurde blind door één onderzoeker. De deelnemers moesten tijdens de eerste week een dagboek bijhouden waaruit achteraf bleek dat slechts één patiënt in de controlegroep de toegewezen behandeling niet had gekregen. Op het einde van de opvolgperiode bleek er een ongelijke studie-uitval te zijn tussen de twee studiegroepen wat de interpretatie van de resultaten uit de intention to treat analyse bemoeilijkt. De statistische techniek, LOCF, die de auteurs gebruikten om voor deze asymmetrie te corrigeren, is onbetrouwbaar<sup>3</sup>.

### Interpretatie van de resultaten

Onderzoek heeft aangetoond dat pijnlijke en gezwollen gewrichten resulteren in een reflexinhibitie van de enkelmusculatuur, artrogene spierinhibitie genoemd<sup>4</sup>. Dat heeft een duidelijke invloed op neuromusculaire activatiepatronen, spierkracht en evenwicht en zodoende ook op de mogelijkheid tot volledige belasting en gebruik van het enkelgewricht. Het nut van vroegtijdige mobilisaties berust dan ook op een snelle spierreactivatie en herprogrammatie van bewegingspatronen. De in deze studie gehanteerde vroegtijdige oefentherapie is gebaseerd op deze fenomenen en blijkt in vergelijking met alleen een 'passieve' standaardbehandeling de subjectieve functionaliteit te verbeteren. Deze verbetering bleek echter alleen significant te zijn tijdens de eerste en tweede week na het enkeltrauma. Bovendien was het verschil kleiner dan de 9 punten verschil die de auteurs in hun protocol als klinisch relevante verbetering bestempelden. Om een verschil in secundaire uitkomstmaten te kunnen aantonen had de studie te weinig power. Er was geen verschil in recidiefkans tussen beide groepen. In deze studie was de recidiefkans slechts 4% (2% in de interventiegroep en 2% in de controlegroep), wat in andere studies tussen de 34% en 42% kan oplopen<sup>1</sup>. Waarschijnlijk is dat een gevolg van het feit dat na de eerste week een gestandaardiseerd functioneel oefenprogramma in beide groepen gebruikt werd. De interpretatie van de resultaten wordt bemoeilijkt door een ongelijke studie-uitval tussen beide groepen (elf in de interventiegroep ten opzichte van vier (+ één exclusie) in de controlegroep). Bovendien kan, op basis van deze studie, geen uitspraak gedaan worden over ernstige enkeldistorsies (graad 3). Tot slot is het zinvol om te vermelden dat de evidentie van het standaardprogramma van rust, ijs, elevatie en compressie nog steeds onzeker is. De slechte prognose van enkeldistorsies berust waarschijnlijk ook op een gebrek aan standaardisatie van behandelingsprotocollen.

### Resultaten in perspectief

Meerdere systematische reviews ondersteunen een functionele behandeling ten opzichte van immobilisatie voor enkeldistorsies van graad 1 en 2<sup>5,6</sup>. In hun systematische review concludeerden Van Rijn et al.<sup>7</sup> dat bijkomende begeleide oefentherapie op korte termijn een meerwaarde biedt ten opzichte van een conventionele behandeling. De meerwaarde situeert zich op het gebied van herstel en hervatten van de sportactiviteit. Ze besluiten echter ook dat de evidentie beperkt is en dat veel studies bias vertonen.

### Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat actieve oefentherapie tijdens de eerste week na een enkeldistorsie graad 1 en 2 de subjectieve enkelfunctionaliteit gedurende de eerste twee weken significant verbeterde ten opzichte van alleen een passieve standaardbehandeling, maar de klinische relevantie van deze winst blijft onzeker.

### Voor de praktijk

In de aanbeveling van Domus Medica over enkeldistorsie worden oefeningen (bij de kinesist) op evenwicht, spierkracht, beweeglijkheid, verplaatsing, proprioceptie en coördinatie pas aanbevolen vanaf tien dagen<sup>8</sup>.

De argumenten voor het starten van een oefenprogramma vanaf de eerste week, zijn te zwak om de bestaande aanbevelingen te wijzigen.

### Referenties

1. Van Rijn RM, van Os AC, Bernsen RM, et al. What is the clinical course of acute ankle sprains? A systematic literature review. *Am J Med* 2008;121:324-31.
2. Bleakley CM, McDonough SM, MacAuley DC. Some conservative strategies are effective when added to controlled mobilisation with external support after acute ankle sprain: a systematic review. *Aust J Physiother* 2008;54:7-20.
3. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
4. Hall RC, Nyland J, Nitz AJ, et al. Relationship between ankle invertor H-reflexes and acute swelling induced by inversion ankle sprain. *J Orthop Sports Phys Ther* 1999;29:339-44.
5. Kerkhoffs GM, Rowe BH, Assendelft WJ, et al. Immobilisation and functional treatment for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.
6. Jones MH, Amendola AS. Acute treatment of inversion ankle sprains: immobilization versus functional treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:169-72.
7. van Rijn RM, van Ochten J, Luijsterburg PA, et al. Effectiveness of additional supervised exercises compared with conventional treatment alone in patients with acute lateral ankle sprains: systematic review. *BMJ* 2010;341:c5688.
8. Wyffels P, De Naeyer P, Van Royen P. Aanbeveling Enkeldistorsie. *Huisarts Nu* 2000;29:382-93.

# Effect van een behandeling met vitamine B op de progressie van diabetische nefropathie

**Duiding:** R. Hellemans en G.A. Verpooten, Dienst Nefrologie-Hypertensie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen; T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy. JAMA 2010;303:1603-9.

## Klinische vraag

Wat is na drie jaar het effect van een vitamine B-preparaat (foliumzuur, vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>) versus placebo op de progressie van nefropathie en op de preventie van vasculaire complicaties bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2 en diabetische nefropathie?

## Achtergrond

Verschillende observationele studies hebben een significant verband aangetoond tussen hoge plasmahomocysteïnespiegels en het risico van de ontwikkeling van diabetische nefropathie, retinopathie en vasculaire aandoeningen zoals myocardinfarct en beroerte<sup>1</sup>. Uit andere observationele studies weten we dat een vitamine B-preparaat (foliumzuur, vitamine B<sub>6</sub> en vitamine B<sub>12</sub>) de plasmaconcentratie van homocysteïne verlaagt<sup>2</sup>. De hier besproken studie is opgezet vanuit de hypothese dat vitamine B-therapie de progressie van diabetische nefropathie vertraagt en vasculaire complicaties voorkomt.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 238 patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2 en met een klinische diagnose van diabetische nefropathie (albuminurie  $\geq 300$  mg/dag of proteïnurie  $\geq 500$  mg/dag); gemiddelde leeftijd bedroeg 60 jaar (SD 11), 75% mannen, 83% blanken, 82% type 2-diabetes, 64% chronische nierinsufficiëntie graad 3; rekrutering vanuit vijf universitaire medische centra in Canada gedurende zes jaar (2001-2007)
- exclusiecriteria: leeftijd <18 jaar, levensverwachting <3 jaar, gevorderd nierlijden (chronische nierinsufficiëntie stadium 4 of 5; creatinineklaring <30 ml/min), zwangere vrouwen of vrouwen die niet bereid waren om effectieve contraceptieve maatregelen te nemen.

### Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- interventie: één tablet vitamine B-preparaat (foliumzuur 2,5 mg, vitamine B<sub>6</sub> 25 mg, vitamine B<sub>12</sub> 1 mg) per dag (n=119)
- controle: één tablet placebo per dag (n=119)
- opvolging van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) door herhaalde metingen van de klaringssnelheid van een radionuclide (na 0, 18 en 36 maanden) en van creatinine (om de zes maanden) en door schatting van GFR met de MDRD-formule (om de zes maanden)
- studieduur: 36 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering van GFR als progressie van nefropathie
- secundaire en tertiaire uitkomstmaten: nood aan dialyse, optreden van vasculaire complicaties (myocardinfarct, beroerte, cardiale of perifere revascularisatie) en globale mortaliteit, cognitieve achteruitgang (gemeten met MMSE) en amputatie
- alle andere ongewenste of schadelijke effecten op de gezondheid
- **modified intention to treat analyse.**

### Resultaten

- studie-uitval: 49% in de vitamine B-groep en 52% in de placebogroep, vooral als gevolg van ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaat: gemiddelde MDRD GFR daling van -13,5 (SD 1,2) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de vitamine B-groep versus -9,1 (SD 1,2) ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in de placebogroep na 36 maanden; significant gemiddeld verschil van -4,4 (95% BI van -7,8 tot -1,0; p=0,01)
- geen significant verschil tussen beide groepen in evolutie van proteïnurie en in percentage deelnemers dat dialyse nodig had
- samengestelde uitkomstmaat van vasculaire complicaties en mortaliteit was significant hoger in de vitamine B- versus de placebogroep (HR 2,0; 95% BI 1,0 tot 4,0; p=0,04); geen significant verschil voor de afzonderlijke secundaire uitkomstmaten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met diabetische nefropathie een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat in vergelijking met placebo leidt tot een sterkere daling van GFR en een toename van vasculaire gebeurtenissen.

**Financiering van de studie:** de Canadian Institutes of Health Research en de Kidney Foundation of Canada, die geen rol speelden in de opzet en de uitvoering van de studie, de analyse van de resultaten en het schrijven van het artikel.

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee auteurs, waaronder de eerste auteur, hebben een patent op het gebruik van mesna om homocysteïnespiegels bij dialysepatiënten te reduceren; één auteur kreeg vergoedingen voor consultancy bij Pan American Laboratories en Medice Arzneimittel Pütter GmbH & co.



### Methodologische beschouwingen

De onderzoekspopulatie was goed afgelijnd en representatief voor patiënten met diabetische nefropathie. De randomisering en blinding waren adequaat uitgevoerd. De auteurs gebruikten een modified intention to treat analyse waarbij alleen patiënten zijn opgenomen met minstens één inname van de studiemedicatie en minstens één GFR-bepaling. GFR-daling wordt in de nefrologie als een valide uitkomstmaat beschouwd<sup>3</sup>. De auteurs gebruikten de techniek van multi-pele imputation voor het verwerken van ontbrekende GFR-waarden. Aan patiënten die uiteindelijk in het stadium van dialyse terechtkwamen, werd een GFR-waarde van 10 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> toegekend.

Er was een opvallend hoge studie-uitval maar dit zou volgens de auteurs de resultaten niet beïnvloed hebben. Deze hoge studie-uitval kan de extrapolatie van de studie echter wel bemoeilijken.

### Resultaten in perspectief

Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaconcentratie van homocysteïne geassocieerd is met een verslechtering van diabetische nefropathie<sup>4</sup>. Men zou dus kunnen verwachten dat een homocysteïneverlagende behandeling de progressie van diabetische nefropathie zal vertragen. In deze RCT zag men na 36 maanden een significante daling van homocysteïne in de vitamine B-groep in vergelijking met placebo. Na drie jaar kon men echter geen voordeel aantonen van deze daling op de progressie van diabetische nefropathie. Men vond integendeel een statistisch significant sterkere achteruitgang van de nierfunctie in de vitamine B-groep dan in de placebogroep. Deze laatste bevinding vraagt echter om bevestiging, omdat in de literatuur geen enkele dierexperimentele of klinische studie terug te vinden is die wijst op nefrotoxiciteit van één van de drie bestudeerde vitamines. We kunnen wel besluiten dat deze studie suggereert dat hyperhomocysteïnemie waarschijnlijk niet meer is dan een marker voor de nierfunctie en dat vitamine B-therapie, ondanks de daling van de hyperhomocysteïnemie, geen invloed heeft op klinische uitkomsten<sup>5</sup>.

In een Cochrane Review van acht RCT's (n=24 210 patiënten)<sup>6</sup> met een kleine kans op bias nam het risico van niet-fataal en fataal myocardinfarct, CVA of globale mortaliteit niet af met een homocysteïneverlagende therapie. Dat resultaat werd bevestigd door een recente meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens<sup>7</sup>, door een recente RCT<sup>8</sup> bij 12 064 patiënten met hyperhomocysteïnemie en antecedenten van myocardinfarct en door een andere recente RCT<sup>9</sup> bij 8 164 patiënten met antecedenten van recent CVA of TIA. In de hier besproken studie traden er meer cardiovasculaire gebeurtenissen op in de vitamine B-groep, maar dit verschil was alleen significant voor de samengestelde uitkomstmaat. De studie had te weinig power om een significant verschil voor de afzonderlijke secundaire en tertiaire eindpunten aan te tonen. De auteurs vermelden dat er geen bloeddrukverschil was tussen beide groepen, waardoor een verschil in bloeddrukcontrole deze verhoging van cardiovasculaire gebeurtenissen niet kan verklaren.

### Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat in vergelijking met placebo leidt tot een sterkere daling van de GFR en een toename van vasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetische nefropathie.

### Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling van Domus Medica<sup>10</sup> wordt aanbevolen om bij diabetespatiënten met micro-albuminurie de bloeddruk onder controle te houden met een ACE-inhibitor. Ook een strikte controle van de glykemie zou verdere progressie van nefropathie voorkomen. Deze studie voegt niets nieuws toe aan het huidige aanbevolen beleid van patiënten met diabetische nefropathie. Op basis van de resultaten van deze studie is het gebruik van een hoog gedoseerd vitamine B-preparaat zelfs af te raden bij de behandeling van patiënten met diabetische nefropathie.

### Referenties

1. Becker A, Smulders YM, van Guldener C, Stehouwer CD. Epidemiology of homocysteine as a risk factor in diabetes. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1:105-20.
2. Chambers JC, Ueland PM, Obeid OA, et al. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: an effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000;102:2479-83.
3. Clase CM, Gao P, Tobe SW, et al; ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease). Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:310-8.
4. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Disturbed homocysteine and methionine cycle intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are related to degree of renal insufficiency in type 2 diabetes. *Clin Chem* 2005;51:891-7.
5. Bhalla V. In diabetic nephropathy, high doses of vitamin B decrease glomerular filtration rate and increase risk of the composite outcome of a vascular event or all-cause mortality compared with placebo. *Evid Based Med* 2011;16:14-5.
6. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4.
7. Chevalier P. Cardiovasculaire preventie: geen foliumzuursupplementen. *Minerva Online* 28/04/2011.
8. Armitage JP, Bowman L, Clarke RJ, et al; Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303:2486-94.
9. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855-65.
10. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.

# Bij onvoldoende gecontroleerde diabetes een DPP-4-inhibitor toevoegen?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

**Referentie:** Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:594-603.

## Klinische vraag

Wat is bij onvoldoende gecontroleerde type 2-diabetes het effect van DPP-4-inhibitoren (gliptines) op het bereiken van een HbA1c <7% en wat is hun veiligheid?

## Achtergrond

In 2008 besloten we dat de oudere orale antidiabetica (OAD, metformine en de tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) een gelijkaardig of beter effect hebben dan de nieuwere en duurere OAD (glitazonen (thiazolidinediones), gliniden en  $\alpha$ -glucosidase-inhibitoren)<sup>1,2</sup>. In de systematische review waarop dit besluit gebaseerd was, waren de dipeptidylpeptidase-4-inhibitoren (gliptines) niet opgenomen. Uit twee andere meta-analyses bleek dat de gliptines hetzelfde effect hadden op HbA1c als de andere OAD<sup>3,4</sup>. Naar aanleiding hiervan wees Minerva op het tekort aan gegevens over het effect op klinische gebeurtenissen en over de veiligheid<sup>5</sup>. In 2011 verscheen een meta-analyse die alle gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van vildagliptine, sitagliptine, saxagliptine en alogliptine op een rijtje zette.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane CRCT, CINAHL tot september 2010
- raadplegen van de samenvattingen van de productkenmerken, websites met de protocollen van geregistreerde studies en van de referentielijsten van de gevonden studies.

### Geselecteerde studies

- 43 RCT's (52 vergelijkingen), studieduur: minstens twaalf weken (12 tot 52 weken)
- verschenen in peer-reviewed tijdschriften
- evaluatie van een gliptine bij patiënten die nog nooit een OAD kregen (N=10), of een OAD verder namen (N=25) of hun OAD stopzetten vóór de studie (N=9)
- minstens 30 deelnemers per studie-arm
- twee open-label studies, de overige dubelblind
- exclusie: geen type 2-diabetes, starten van twee OAD tegeliktijd, dosis die afwijkt van de actueel aanbevolen maximum dosis.

### Bestudeerde populatie

- 19101 patiënten met type 2-diabetes, gliptine (n=10467) versus placebo of ander OAD (metformine, glitazon, glicemipiride, n=8634)
- gemiddelde leeftijd: 50 tot 58 jaar; aanvankelijke HbA1c van 7,3 tot 9,6%.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met HbA1c <7%
- secundaire uitkomstmaten: verandering van de HbA1c ten opzichte van de oorspronkelijke waarde, episodes van hypoglykemie, verandering in gewicht
- **random effects model.**

### Resultaten

- versus placebo: significante verbetering van HbA1c met gliptine (*zie tabel*); 40% van de patiënten bereikte een HbA1c <7%, zonder verhoging van het risico van hypoglykemie
- versus ander OAD: geen verschil voor daling in HbA1c en aantal patiënten met een HbA1c <7%, verschil voor gewichtsverandering naargelang het OAD, geen verschil voor hypoglykemieën
- aanvangswaarde van HbA1c is de beste voorspellende factor voor het bereiken van een HbA1c <7% (hoe lager de aanvankelijke waarde, hoe meer kans om de streefwaarde te bereiken).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een groter aantal patiënten met type 2-diabetes de streefwaarde van HbA1c <7% kan bereiken met gliptines in monotherapie dan met placebo, zonder gewichtsverhoging en zonder risico van meer hypoglykemie; de gliptines verschillen niet van andere OAD.

**Financiering van de studie:** niet vermeld.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Aantal RCT's (N), **Odds Ratio** en 95% BI voor het aantal patiënten dat de HbA1c-streefwaarde van <7% bereikte en vergelijking van de veranderingen in gewicht met de verschillende gliptines versus placebo en versus ander OAD.

gliptine	HbA1c versus placebo	HbA1c versus ander OAD	verandering in gewicht
vildagliptine 100 mg/dag	N=7; 3,29 (2,5 tot 4,01)	N=7; 0,82 (0,52 tot 1,15)	↑ vs placebo, ↓ met metformine, ↑ met glitazon
sitagliptine 100 mg/dag	N=12; 3,15 (2,47 tot 3,72)	N=10; 0,70 (0,35 tot 1,12)	↑ vs placebo, ↓ met metformine, ↑ met glitazon en glicemipiride
saxagliptine 5 mg/dag	N=5; 2,81 (2,31 tot 3,72)	N=3; 0,95 (0,8 tot 1,11)	↑ vs placebo, geen verschil versus OAD
alogliptine 12,5 mg/dag	N=8 OR: 3,8		geen verschil vs placebo
25 mg/dag	OR: 3,76		

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van dit onderzoek is goed beschreven en correct uitgevoerd. De auteurs zochten naar literatuur via verschillende databanken; ze spoorden publicatiebias op (geen gevonden) en twee auteurs verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar. Ze toetsten de heterogeniteit van de studies met de **Chi<sup>2</sup>**-en de **I<sup>2</sup>-testen**, gebruikten de geschikte statistische testen en voerden sensitiviteitsanalyses uit voor de duur en de methodologische kwaliteit van de studies. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit beperkten ze zich echter tot het berekenen van de Jadad-score. Drie studies halen een score <3. Bij exclusie van deze studies veranderen de resultaten van de meta-analyse niet. Het nut van de HbA1c-waarde als primaire uitkomstmaat is beperkt, maar dat is de enige uitkomstmaat waarover we beschikken in de studies met de nieuwe diabetesbehandelingen (geen gegevens over kwaliteit van leven, diabetescomplicaties of globale mortaliteit).

### Resultaten in perspectief

In Minerva gaven we reeds kort commentaar op twee vorige meta-analyses<sup>5</sup>. In de eerste meta-analyse evalueerden de onderzoekers het effect van geneesmiddelen die inwerken op het incretinesysteem (gliptines (14 studies) en exenatide)<sup>3</sup>. Ze besloten dat het effect van deze geneesmiddelen op de HbA1c-waarde matig was in vergelijking met het effect van andere OAD in oudere studies. Waarschijnlijk is dat te wijten aan een gemiddeld hogere initiële HbA1c-waarde in oudere studies. Ze wezen verder op de noodzaak om beter het veiligheidsprofiel van deze nieuwe antidiabetica te onderzoeken, in het bijzonder van de gliptines. In een meta-analyse voor de Cochrane Collaboration inclueerden Richter et al. 25 RCT's (n=6 743) over vildagliptine en sitagliptine<sup>4</sup>. Ze besloten dat deze geneesmiddelenklasse enkele theoretische voordelen biedt, maar dat er nood is aan gegevens over de veiligheid (o.a. op het cardiovasculaire vlak) vooraleer deze geneesmiddelen op grote schaal te gebruiken. Een betere kennis van de eventuele impact op het immuunsysteem is eveneens noodzakelijk: de frequentie van infecties is significant gestegen met sitagliptine en niet-significant met vildagliptine.

De hier besproken meta-analyse van Esposito et al. includeerde meer studies/patiënten en onderzocht het effect van twee bijkomende gliptines (saxagliptine en alogliptine). De meta-analyse toonde geen superioriteit aan van de gliptines ten opzichte van andere OAD voor het bereiken van de HbA1c-streefwaarde. We willen eveneens wijzen op de korte duur van de studies (bij de meeste minder dan 30 weken), wat niet toelaat om op een betrouwbare manier het langetermijneffect te beoordelen.

### Ongewenste effecten

In deze meta-analyse stelt men geen verschil vast op het vlak van aantal hypoglykemieën. Voor gewichtsverandering zijn de resultaten wat ingewikkelder. Ten opzichte van het initiële gewicht is er geen verschil, maar omdat het gewicht met placebo en met metformine daalt, is dat in vergelijking met deze twee groepen een nadeel voor de gliptines.

Over de ongewenste effecten zijn er weinig andere gegevens beschikbaar. In de Cochrane meta-analyse was het relatieve risico voor ernstige ongewenste effecten niet-significant voor sitagliptine (0,97 met 95% BI van 0,75 tot 1,27) en evenmin voor vildagliptine (0,87 met 95% BI van 0,64 tot 1,17)<sup>4</sup>. Het risico van infecties was significant gestegen met sitagliptine (RR 1,29; 95% BI van 1,09 tot 1,52; p=0,003) en niet-significant gestegen met vildagliptine (RR 1,04; 95% BI van 0,87 tot 1,24; p=0,7). We wil-

len eraan herinneren dat DPP-4 eveneens de T-lymfocyten stimuleert. Wat ons meer verontrust zijn de gegevens die het FDA verzamelde over de ongewenste effecten van de gliptines<sup>6</sup>. Uit dit overzicht blijkt dat het risico van pancreatitis zes maal hoger is bij behandeling met sitagliptine (of exenatide) dan bij een andere diabetesbehandeling. Het risico van pancreaskanker wordt 2,4 maal groter met sitagliptine (of 2,9 maal met exenatide). Ook het risico van andere vormen van kanker zou toegenomen zijn. Deze auteurs vermelden ook dat metformine een beschermend effect zou hebben tegen de verhoging van het risico van pancreatitis of pancreaskanker door een gliptine (of een incretine mimeticum)... wat het primordiale belang van metformine alleen maar versterkt.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze nieuwe meta-analyse over de DPP-4-inhibitoren bevestigen dat ze geen meerwaarde hebben op het vlak van werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van de andere orale antidiabetica. De farmacovigilantie meldt zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (pancreatitis, pancreaskanker of andere vormen van kanker).

### Voor de praktijk

Omwille van de publicatiedatum maakt de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over type 2-diabetes geen melding van de gliptines<sup>7</sup>.

Op basis van de bovenvermelde Cochrane review beveelt NICE gliptines aan in de volgende omstandigheden<sup>8</sup>:

- ~ toevoegen aan metformine bij onvoldoende effect en als de toevoeging van een hypoglykemiërend sulfamide slecht verdragen wordt of gecontraïndiceerd is of een te hoog risico van hypoglykemie vormt (de enige terugbetalingsmodaliteit in België)
- ~ toevoegen aan een hypoglykemiërend sulfamide bij onvoldoende effect en als de toevoeging van metformine slecht verdragen wordt of gecontraïndiceerd is
- ~ in tritherapie met metformine + hypoglykemiërend sulfamide bij onvoldoende metabole controle en als insuline niet aanvaardbaar of niet geschikt is voor de patiënt.

De hier besproken meta-analyse bevestigt dat de gliptines geen meerwaarde hebben ten opzichte van de andere OAD op het vlak van HbA1c-daling. Er is nog geen bewijs van een effect op het vlak van preventie van klinische complicaties van diabetes. Farmacovigilantie toont aan dat er mogelijk ernstige ongewenste effecten kunnen optreden. We moeten het potentiële individuele voordeel van het toevoegen van een gliptine aan een behandeling met onvoldoende metabole controle, afwegen tegen de mogelijke risico's.

Bij onvoldoende controle van diabetes met orale antidiabetica, kan het nuttig zijn sneller over te schakelen op insuline, zoals we vroeger reeds vermeldden in Minerva<sup>9</sup>.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Productnamen

saxagliptine: Onglyza®; sitagliptine: Januvia®, vildagliptine: Calvus®

# Pre-expositie profylaxe voor de preventie van HIV bij mannen

**Duiding:** P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

**Referentie:** Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al for the iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van pre-expositie antiretrovirale medicatie voor de preventie van HIV-transmissie?

## Achtergrond

In zijn epidemiologisch jaarrapport stelt het Wetenschappelijk Instituut vast dat het aantal HIV-besmettingen voor België in 2009 is toegenomen met 1 135 nieuwe diagnoses<sup>1</sup>. Sedert het begin van de epidemie was het aantal HIV-besmettingen nog nooit zo hoog. Er is een duidelijke toename van de transmissie bij homoseksuele mannen. Post-expositie profylactische behandeling is aanbevolen na een professioneel of een niet-professioneel risico van HIV-overdracht<sup>2,3</sup>. Het effect van deze behandeling is echter beperkt door het feit dat men de eventuele blootstelling aan het HIV-virus moet erkennen en ook door het feit dat men de behandeling moet starten binnen 72 uur na het risico van blootstelling.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: HIV-seronegatieve, homoseksuele mannen of transseksuelen, minstens 18 jaar oud, met hoog risico van HIV-infectie
- 2 499 personen gerandomiseerd op 4 905 geselecteerde personen; afkomstig uit Zuid-Amerika (Peru 56%, Equador 12%, Brazilië 15%), V.S. 9%, Thailand 5% en Zuid-Afrika 4%; tijdens de laatste zes maanden had 41% van de deelnemers betaalde seks en ongeveer 80% onbeschermd anaal contact
- exclusiecriteria: abnormale testen bij inclusie (verhoging ALT, hyperbilirubinemie, nierinsufficiëntie, diabetes), HIV-seropositief.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie: dagelijks emtricitabine 300 mg plus tenofovir 200 mg (FTC/TDF) (n=1 251) versus dagelijks placebo (n=1 248) in één inname; alle geïncludeerde deelnemers kregen een HIV-test, counseling voor risicoreductie, condooms en informatie over seksueel overdraagbare infecties (SOI)
- opvolging (mediane duur van 1,2 jaar): om de vier weken (HIV-test, begeleiding en counseling, controle van de therapietrouw en bezorgen van condooms) en om de drie maanden (klinisch onderzoek, bloed- en urine-onderzoek, evaluatie van risicodrag)
- vooraf vastgelegde subgroepanalyse om te onderzoeken of de aanwezigheid van de medicatie in het bloed correleerde met het preventieve effect van de behandeling.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: graad van HIV-seroconversie
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van besmetting door andere SOI dan HIV, reductie van seksueel risicodrag.

### Resultaten

- stopzetten van de studie: acht deelnemers in de FTC/TDF-groep en dertien in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: **relatieve risicoreductie** (RRR) voor HIV-besmetting: 44% in de FTC/TDF-groep (95% BI van 15 tot 63; p=0,005); geen significant verschil volgens regio, etnische afkomst, besnijdenis, alcoholgebruik of leeftijd, maar wel een superieur effect bij de deelnemers die bij inclusie onbe-

schermde anale contacten hadden vermeld (RRR 58%; 95% BI van 32 tot 74); bij het stopzetten van de studiemedicatie was de mate van seroconversie dezelfde in beide groepen (161 met FTC/TDF en 159 met placebo, p=0,2); een betere therapietrouw verhoogde het effect relatief met 73% (95% BI van 41 tot 88; p<0,001)

- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ minder aantal onbeschermd, anale penetraties en meer condoomgebruik in beide groepen, zonder een verschil tussen beide
  - ~ geen verschil voor syfilis, gonokokken, chlamydia, genitale wratten en genitale ulcera
- subgroepanalyse (farmacologisch): detectie van het geneesmiddel in het bloed bij 51% van de seronegatieve deelnemers en 9% van de geïnfecteerde deelnemers in de FTC/TDF-groep, met een relatieve HIV-risicoreductie van 92% (95% BI van 40 tot 99; p<0,001) voor de groep met detecteerbare bloedspiegel, na correctie voor melding van onbeschermd anale betrekkingen bedroeg de RRR 95% (95% BI van 70 tot 99; p<0,001)
- ongewenste effecten: frequenter nausea tijdens de eerste vier weken in de FTC/TDF-groep dan in de placebogroep (p<0,001); andere ongewenste effecten kwamen evenveel voor in beide groepen bij ongeveer 70% van de deelnemers.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orale profylactische pre-expositiebehandeling met emtricitabine + tenofovir bescherming biedt tegen HIV-infectie. De aanwezigheid van het antiretrovirale geneesmiddel in het bloed correleert sterk met het profylactische effect.

**Financiering van de studie:** Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS), National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bill and Melinda Gates Foundation en J. David Gladstone Institutes. De firma Gilead Sciences bezorgde de geneesmiddelen.

**Belangenconflicten van de auteurs:** verschillende auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's (o.a. Gilead Sciences) voor diverse redenen; twee auteurs zijn tewerkgesteld bij deze firma.

### Methodologische beschouwingen

De analyse van de resultaten gebeurde met een **modified intention to treat analyse** (mITT): exclusie van de patiënten met HIV-infectie bij inclusie (twee in de interventiegroep en acht in de placebogroep). Een modified intention to treat analyse kan ervoor zorgen dat de randomisatie niet meer correct is<sup>4</sup>, maar dat risico is hier verwaarloosbaar gezien het om een klein aantal patiënten ging. Bij de analyse van de behandelde patiënten ('as treated') excludeerden de onderzoekers de patiënten zonder HIV-opvolgtest (25 in de interventiegroep en 23 in de placebogroep) of met slechte therapietrouw (minder dan 50% inname van de medicatie). Bij de weergave van hun resultaten extrapoleerden de auteurs de ontbrekende gegevens ('imputatie' voor ontbrekende gegevens). De werkzaamheid was verschillend naargelang de analyse gebeurde via intention to treat analyse (47%; 95% BI van 22 tot 65;  $p=0,001$ ) of naargelang men rekening hield met de therapietrouw (>90% inname op basis van zelfrapportage zonder controle hiervan; 49% van de patiënten) (73%; 95% BI van 41 tot 88;  $p<0,001$ ). In het protocol waren de uitkomstmaten echter niet duidelijk beschreven.

De auteurs voerden talrijke subgroepanalyses uit zonder de patiëntenaantallen per subgroep te vermelden. De interpretatie van die resultaten is dus moeilijk en hypothetisch.

### Resultaten in perspectief

De resultaten van dierstudies<sup>5</sup> en van studies bij HIV-seronegatieve personen<sup>6</sup> hebben aangetoond dat een profylactische pre-expositiebehandeling effectief kan zijn, goed verdragen en aanvaardbaar is. De werkzaamheid van condoomgebruik is duidelijk bewezen voor de preventie van seksuele HIV-overdracht. Dat is ook het geval voor gedragsinterventies, counseling en besnijdenis<sup>7</sup>, sterk actieve antiretrovirale behandeling van HIV-dragers<sup>8</sup> en behandeling van SOI. Eerder wezen we in Minerva op het belang van counseling, vooral bij hoogrisicopatiënten<sup>9</sup>. Counseling betekent meestal een gedragsinterventie met het geven van adviezen op het seksuele vlak, vaardigheidstraining of ondersteuning om seksuele risico's te verminderen of te vermijden.

In België voorziet het RIZIV de terugbetaling van niet-professionele profylactische post-expositiebehandeling (of professionele indien deze niet gedekt is door een verzekering)<sup>3</sup>: men moet de behandeling snel starten (liefst binnen vier uur en maximum binnen 48 tot 72 uur na de blootstelling) en de behandeling dient te gebeuren in een AIDS-referentiecentrum, of in de hieraan verbonden spoedgevallendiensten<sup>10</sup>.

We moeten het potentiële voordeel van een profylactische behandeling afwegen tegen de ongewenste effecten van de geneesmiddelen zoals de kans op de ontwikkeling van resistente virussen, de kostprijs en de kosten/batenverhouding. Dat in functie van een al of niet goede therapietrouw (in de hier besproken studie bedroeg de therapietrouw 49%). De kosten/batenverhouding dient men af te wegen tegenover andere preventiestrategieën. Een medicamenteuze behandeling zou kunnen leiden tot het verwaarlozen van voorzorgsmaatregelen wat de bedoeling niet kan zijn. In de hier besproken studie was dat niet het geval, maar het gaat hier uiteraard om een specifieke studie-context. De vraag is immers ook of de resultaten van deze studie extrapoleerbaar zijn. De prevalentie van HIV-infecties bij deze studiestudiepopulatie (o.a. afkomstig uit grootsteden, met talrijke seksuele partners) is immers vrij groot. Een onderzoek naar de kosten/batenverhouding van deze aanpak is daarom des te meer noodzakelijk.

### Besluit Minerva

Ondanks enkele methodologische beperkingen tonen de resultaten van deze studie aan dat bij homoseksuele mannen met een hoog HIV-risico, een profylactische pre-expositiebehandeling in zekere mate effectief kan zijn, indien de betrokkenen daarnaast ook adviezen krijgen om het risico van infectie te verminderen en gestimuleerd worden om een condoom te gebruiken.

### Voor de praktijk

Het Center for Disease Control and Prevention (CDC) raadt een profylactische pre-expositiebehandeling aan voor de preventie van HIV bij homoseksuele mannen met een hoog risico van seksuele HIV-overdracht, samen met adviezen die het risico verminderen, regelmatige HIV-screening en het ter beschikking stellen van condooms<sup>11,12</sup>.

Deze studie bevestigt het nut van een dergelijke specifieke aanpak. De haalbaarheid van deze strategie in onze Belgische context en de kosten/batenverhouding ten opzichte van andere preventieve, niet-medicamenteuze maatregelen vraagt verder onderzoek.

### Referenties

1. Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid. HIV/AIDS in België. Toestand op 31 december 2009. Semestriële rapport N° 70.
2. EACS. European Treatment guidelines. Version 5-3. URL: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
3. Libois A. News in the treatment of sexually transmitted diseases. Rev Med Brux 2009;30:379-84.
4. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. Minerva 2011;10(2):25.
5. Cohen MS, Kashuba AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. PLoS Med 2008;5:e30.
6. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLoS Clin Trials 2007;2:e27.
7. OMS et ONUSIDA. Circoncision et prévention du VIH : conséquences des recherches sur les politiques et les programmes. Mars 2007. URL: [http://whqlibdoc.who.int/unaid/2007/a91109\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/unaid/2007/a91109_fre.pdf).
8. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. Lancet 2010;375:2092-8.
9. Semaille P. Gedragscounseling en seksueel overdraagbare infecties (SOI). Minerva 2009;8(4):50-1.
10. Belgische vereniging voor Infectiologie en klinische microbiologie. URL: <http://www.sbimc.org/guidelines.htm>
11. Smith DK, Grant RM, Weidle PJ. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. MMWR 2011;60:65-8.
12. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59:1-110.

### Productnaam

emtricitabine + tenofovir disoproxil: Truvada®

## Indirecte vergelijkingen (vervolg)

P. Chevalier

### Belangrijke concepten

In deze EBM-rubriek kwam de validiteit van indirecte vergelijkingen reeds ter sprake voor netwerk meta-analyses<sup>1</sup>. Na een systematische evaluatie van netwerk meta-analyses, wezen Song et al. op het belang van similariteit, homogeniteit en coherentie bij het uitvoeren van indirecte vergelijkingen<sup>2</sup>. Deze drie concepten zijn de tegenhanger van homogeniteit bij meta-analyses met directe vergelijkingen.

In 2010 publiceerden Donegan et al. een systematische review over de kwaliteit van indirecte vergelijkingen<sup>3</sup>. Deze publicatie vormt een nuttige aanvulling op de bovenvermelde evaluatie van Song et al. De auteurs stelden een lijst op met criteria voor het beoordelen van indirecte vergelijkingen. Deze criteria kunnen een stramen vormen voor een consensus die tot op heden nog steeds ontbreekt. Hieronder hernemen we de kernaanbevelingen uit het artikel van Donegan et al., aangevuld en geïllustreerd met publicaties van Michel Cucherat<sup>4</sup>.

### Criteria voor het beoordelen van de kwaliteit van indirecte vergelijkingen

#### ● De methode

De methode die men toepast voor het uitvoeren van de indirecte vergelijking moet én beschreven én adequaat zijn. Het mag geen 'naïeve' vergelijking zijn en de randomisatie van de oorspronkelijke studies moet behouden blijven.

Voorbeelden van adequate technieken: gecorrigeerde indirecte vergelijking, gemengd lineair model (mixed treatment comparison – MTC), Bayesiaanse methodes, meta-regressie<sup>3</sup>.

#### ● Opzoeken en selecteren van studies

Zoals voor elke meta-analyse, moet men zeer grondig zoeken in de literatuur (gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies) en moet men de studies selecteren in functie van hun methodologische kwaliteit.

#### ● Similariteit en stabiliteit

Similariteit ('similarity') slaat op het klinische aspect (dezelfde patiëntkenmerken en dezelfde pathologieën, interventies, co-behandelingen, studiecontext en –duur en dezelfde uitkomstmaten), maar ook op het methodologische aspect (risico van bias in de studies). Er bestaat geen betrouwbare methode om de similariteit te bevestigen. Subgroep-, sensitiviteits- of meta-regressie-analyses kunnen hier wel een zicht op geven.

Even belangrijk is de stabiliteit van het effect; indien bepaalde co-variabelen interfereren met de behandeling (bv. een verschillend effect naargelang de patiënt wel of geen diabetes heeft), moeten deze co-variabelen gelijk verdeeld zijn in de studies die men wil vergelijken (bv. eenzelfde aantal patiënten met diabetes). De stabiliteit van het effect kan opgespoord worden door middel van subgroepanalyses of een interactietest.

#### ● Homogeniteit

De onderzoekers evalueren de homogeniteit van de studies die deel uitmaken van de indirecte vergelijking met dezelfde methodes gebruikt in klassieke meta-analyses. De statistische heterogeniteit controleert men visueel met een forest plot of

toetst men met de  $\chi^2$ -toets of de  $I^2$  van Higgins. Het vermoeden van homogeniteit moet voldoende groot zijn. In het geval van heterogeniteit dienen de analyses te gebeuren volgens het random effects model. De oorzaak van heterogeniteit kan men onderzoeken in subgroep-, sensitiviteits- of meta-regressie-analyses. Indien de klinische heterogeniteit te groot is, kan men geen meta-analyse uitvoeren. Het is belangrijk dat al deze elementen goed beschreven zijn.

#### ● Coherentie

De evaluatie van de coherentie ('consistency') tussen de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen dient te gebeuren volgens een welbepaalde methode, hoewel er hierover geen algemene consensus bestaat<sup>5</sup>. In een netwerk van studies zijn er meerdere mogelijkheden om twee behandelingen te vergelijken; het is belangrijk dat er geen incoherentie bestaat tussen deze verschillende mogelijkheden (bv. tussen verschillende indirecte vergelijkingen). Bij voldoende coherentie moet men de resultaten voor de directe en de indirecte vergelijkingen vermelden samen met de manier waarop men de resultaten van beide vergelijkingen samenvoegde. Bij onvoldoende coherentie kan men de resultaten niet samenvoegen. Ook hier is het belangrijk de oorzaak van de incoherentie te onderzoeken: methodologische beperkingen in de directe of indirecte vergelijkingen (bias), grote klinische diversiteit tussen de geïncludeerde patiënten of een combinatie van beide elementen.

#### ● Interpretatie

De auteurs moeten een duidelijk onderscheid maken tussen de directe en de indirecte vergelijkingen en ook vermelden of er verder direct vergelijkend onderzoek nodig is. Afwezigheid van een verschil tussen twee behandelingen betekent niet dat de behandelingen equivalent zijn.

#### ● Rapporteren van de resultaten

Voor indirecte vergelijkingen moet het rapport van elke meta-analyse de resultaten vermelden van beide behandelingsgroepen. De auteurs dienen ook aan te geven wat de meerwaarde is van de indirecte vergelijking en goed te omschrijven welke behandeling toegediend werd in elk van de studies.

### Referenties

1. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
2. Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147.
3. Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One* 2010;5:e11054.
4. Cucherat M. Comparaisons indirectes et méta-analyse en réseau. Dans: *Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale*. Faculté de médecine Lyon – Laennec. URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/geraadpleegd> 9 februari 2011).
5. Clenny AM, Altman DC, Song F, et al; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.

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

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

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

De chi<sup>2</sup>-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid. Met behulp van de chi<sup>2</sup>-waarde kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

**HR - Hazard Ratio**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Dat laat toe een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met het effect van co-variabelen, o.m. het feit dat de geïncorporeerde personen niet op hetzelfde tijdstip deelnemen aan de studie.

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

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

**Intention to treat modified**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de ITT populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

**Karlsson-score (enkel en voet)**

Dit is een door de patiënt ingevuld meetinstrument voor de evaluatie van de functionaliteit van de enkel. In de scorelijst zijn de volgende items opgenomen wat betreft enkel en voet: pijn, andere symptomen, activiteiten van het dagelijkse leven, functionele capaciteiten voor sport- en recreatieve activiteiten en kwaliteit van leven.

**Lower extremity functional scale**

Een door de patiënt in te vullen vragenlijst bestaande uit 20 activiteiten van het onderste lidmaat, elk gescoord op een vijf punten-schaal (0=onmogelijk uit te voeren; 4=zonder problemen uit te voeren). De maximale score is 80.

**OR - Odds ratio**

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

**Ottawa enkelregels**

Radiografie is nodig in het geval van pijn ter hoogte van de malleoli en bij één van de volgende vaststellingen:

- pijnlijke palpatie van de onderste 6 cm van de laterale of mediale malleolus,
- onmogelijkheid om vier passen te zetten, hetzij onmiddellijk na het ongeval, hetzij tijdens het onderzoek.

**Pakjaren tabagisme**

Dit is een score waarmee men de blootstelling van sigaretten-rook kan nagaan bij rokers (of ex-rokers). Met het aantal pakjaren kan men berekenen hoeveel iemand rookt door het aantal jaren roken te vermenigvuldigen met het aantal sigaretten per dag en dit cijfer te delen door 20.

**Random-effects model**

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariëatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

**RRR - relatieve risicoreductie** (Eng: relative risk reduction - RRR)

De relatieve risicoreductie is een relatieve maat voor risicodaling. Het is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep.

**SD - Standaarddeviatie** (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

**VAS - visueel analoge schaal** (Eng: visual analogue scale)

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).

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Minder valpartijen bij ouderen met het 'Otago-oefenprogramma'?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Thomas S, Mackintosh S, Halbert J. Does the 'Otago exercise programme' reduce mortality and falls in older adults?: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2010;39:681-7.

**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat het 'Otago-oefenprogramma' effectief is voor de preventie van valpartijen bij ouderen thuis en voor de reductie van de mortaliteit in de twaalf maanden na de initiatie van het programma.

- **Snelle aanpak van CVA** P. Chevalier

**Bespreking van:** Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al; SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol* 2010;9:866-74.

**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze studie bevestigen het nut van trombolysie met alteplase binnen de 3 tot 4,5 uur na het optreden van een ischemisch CVA; het voordeel is groter indien het tijdsinterval minder dan 3 uur bedraagt.

- **Bronchiolitis en corticosteroïden** P. Chevalier

**Bespreking van:** Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 10.

**Besluit van Minerva:** er is nog steeds geen bewijs dat inhalatiecorticosteroïden of systemische glucocorticoiden werkzaam zijn dan placebo voor de behandeling van bronchiolitis. De associatie van dexamethason met epinefrine via nebulisatie zou effectief kunnen zijn, maar deze resultaten moeten nog bevestigd worden.

- **Combinatie van metformine met een hypoglykemiërend sulfamide: zijn de risico's definitief weerlegd?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Sillars B, Davis WA, Hirsch IB, Davis TM. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:757-65.

**Besluit van Minerva:** de resultaten van dit observationeel onderzoek van zeer goede methodologische kwaliteit tonen aan dat, na correctie van de gegevens, het cardiovasculaire risico en/of de cardiovasculaire sterfte niet toeneemt met de combinatie van metformine en een hypoglykemiërend sulfamide in vergelijking met een andere diabetesbehandeling.

- **Vitamine D: effect op spierkracht, beweeglijkheid en vallen bij oudere vrouwen** P. Chevalier

**Bespreking van:** Zhu K, Austin N, Devine A, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2063-8.

**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze studie tonen aan dat bij vrouwen van 70 tot 90 jaar met antecedenten van valpartijen en met aanvankelijk minder spierkracht en minder goede beweeglijkheid en met 25-OH-vitamine D-aanvangswaarden <24 ng/ml, een dagelijkse dosis vitamine D2 van 1 000 I.E. samen met 1 gr calcium, de spierkracht en de beweeglijkheid gunstig kunnen beïnvloeden. Deze resultaten bevestigen ook dat een systematische, dagelijkse toediening van vitamine D aan alle ouderen geen bewezen effect heeft.