

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Minerva in een nieuw kleedje De redactie	103
Minerva	Langwerkende β_2 -mimetica versus leukotrieenantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden bij chronisch astma P. Chevalier	104
	Combinatie van tiotropium en fluticason-salmeterol: geen meerwaarde bij COPD JP. Sturtewagen	106
	Met CPAP minder slaperig bij milde vorm van slaapapnoesyndroom? D. Pevernagie, T. Poelman	108
	Varenicline en cytisine bij rookstop A. De Sutter	110
	Homocysteïne verlagen heeft geen effect op het risico van trombo-embolie P. Chevalier	112
	Invloed van vitamine B ₆ , B ₁₂ of foliumzuur op cognitief functioneren: meer rook dan vuur G. Laekeman	114
	Aspirine in cardiovasculaire preventie: welke dosis? P. Chevalier	116
	Vervolg op ...	118
	Verklarende woordenlijst	

September 2007

volume 6 ~ nummer 7



• Redactieraad

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
☎ 09 240 24 55 ~ 📠 09 240 48 67
✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Christine Vandevelde, Pierre Chevalier, Tom Poelman, Mieke van Driel

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Marc De Meyere, Bergbos 233
B-9820 Merelbeke

Belangenvermenging

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

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



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



Werkten mee aan dit nummer :

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven
- D. Pervernagie, Departement Respiratoire Ziekten en Centrum voor Slaapstoornissen, Universitair Ziekenhuis Gent.
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- JP. Sturtewagen, Projekt Farmaka, Gent

Wat is nieuw?

We hopen dat we met de nieuwe presentatie beter tegemoet zullen komen aan de wensen van onze lezers. De vormgeving is aangepast om de leesbaarheid van het tijdschrift te verbeteren. Uiteraard is de wetenschappelijke nauwkeurigheid, die voor Minerva essentieel is, daarbij behouden. We voegden een extra pagina toe die ruimte geeft voor een nieuwe rubriek 'Vervolg op ...'. In deze rubriek vindt u een korte samenvatting van nieuwe publicaties over onderwerpen die reeds eerder in Minerva uitgebreid besproken werden. De redactie meent dat deze studies geen aparte duiding behoeven, maar toch de moeite waard zijn om aan haar lezers te signaleren. Deze korte berichtjes zullen afgewisseld worden met teksten over courante Evidence-Based Medicine (EBM)-begrippen, zoals bijvoorbeeld publicatiebias in systematische reviews.

Belangrijk is ook de geplande aanpassing van onze website, die gebruiksvriendelijker zal zijn en door het inzetten van nieuwe zoekmachines de Minervabesprekingen toegankelijker zal maken. De website zal ook iets nieuws bieden: een aanbod voor permanente nascholing, mogelijk ook met accreditering. De modules zullen ofwel een bespreking uit Minerva (toegankelijk via de website) onder de loep nemen, ofwel uw kennis van EBM toetsen aan de hand van de methodologische teksten die in het tijdschrift verschijnen. U kunt hieraan meedoen door in te schrijven. De vernieuwde website zal binnenkort beschikbaar zijn.

Wat blijft?

Onveranderd is de doelstelling van Minerva om onafhankelijke wetenschappelijke informatie voor de eerste lijn te verspreiden. De redactie volgt hiertoe voortdurend en systematisch de wetenschappelijke literatuur en houdt zich eraan om regelmatig en op kritische wijze artsen, apothekers en andere eerstelijns werkers op de hoogte te brengen van nieuwe ontwikkelingen, zogenaamde nieuwe ontwikkelingen en bevestigingen van eerdere conclusies.

Voor deze belangrijke taak is de Minervaredactie samengesteld uit huisartsen, vertegenwoordigers van alle centra voor huisartsgeneeskunde van de Belgische universiteiten, en apothekers. Alle redacteurs streven een strenge selectie na van artikels die de moeite waard zijn om te bespreken in Minerva. Deze worden vervolgens gededuceerd door deskundige collega's en/of leden van de redactie op basis van hun expertise. Alle duidingen worden, indien nodig verschillende malen, in de redactie besproken. De publicaties van Minerva zijn dus 'peer reviewed' (door artsen en apothekers) en volledig onafhankelijk van sponsors of elke andere mogelijke beïnvloeding.

Samenwerking

Naast het aanbod aan permanente nascholing wil Minerva, in samenwerking met andere partners, een aanbod ontwikkelen voor Lokale Kwaliteitsgroepen (LOK's) of andere groepen van eerstelijns werkers. Deze plannen zijn voor een groot deel geïnspireerd door de ervaringen met het ICHO (Interuniversitair Centrum voor Huisartsen Opleiding), dat Minerva boven de doopvont hield, Domus Medica en de Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG). We bouwen hierbij tevens voort op eerdere samenwerking met andere bronnen van onafhankelijke informatie, in het bijzonder met het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Al deze aanpassingen, die we kunnen waarmaken in een voortgezette en versterkte samenwerking, zijn mogelijk gemaakt door ondersteuning op langere termijn door het RIZIV. Hartelijk dank aan alle personen die hieraan hun steun hebben verleend.

Beantwoordt Minerva nu beter aan uw verwachtingen? We zijn benieuwd wat u ervan vindt.

Wellicht is het je opgevallen dat Minerva een nieuw kleedje kreeg.

Achter deze nieuwe verpakking schuilen een aantal ontwikkelingen die de vertrouwde Minervaformule verder vorm geven.

Langwerkende β_2 -mimetica vs leukotrieenantagonisten toegevoegd aan inhalatiecorticosteroiden bij chronisch astma

Klinische vraag

Wat is het effect van langwerkende β_2 -mimetica versus leukotrieenreceptorantagonisten toegevoegd aan een bestaande behandeling met inhalatiecorticosteroiden bij astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

Achtergrond

Wanneer astma niet meer onder controle is met intermitterend (zo nodig) gebruik van een kortwerkend β_2 -mimeticum, worden over het algemeen inhalatiecorticosteroiden (ICS) voorgeschreven als basisbehandeling ter preventie van exacerbaties¹. Wanneer ook deze behandeling onvoldoende is om een bevredigende controle te bekomen, wordt aanbevolen om een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) toe te voegen. Een alternatief is toevoeging van een leukotrieenreceptorantagonist. RCT's die deze twee behandelingen vergelijken tonen aan dat LABA's ofwel beter zijn (één studie²), ofwel dat er geen significant verschil bestaat (vier studies, waarvan er één werd besproken in Minerva³).

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL en Cochrane Airways Group Specialised Register (CENTRAL)
- respiratoire tijdschriften, referenties van gevonden publicaties, abstracts van congressen
- contacteren van auteurs van publicaties en farmaceutische firma's die deze geneesmiddelen produceren.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een minimale follow-up van 28 dagen die het effect onderzoeken van het toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum (salmeterol 50 μg bid; N=9 of formoterol 12 μg bid, N=2) of een leukotrieenreceptorantagonist (montelukast 10 mg per dag, N=9 of zafirlukast 20 mg per dag, N=2) aan een bestaande behandeling met inhalatiecorticosteroiden (400-560 μg beclomethason of een ander product met equivalente dosis) voor chronisch astma bij volwassenen
- in alle studies was noodmedicatie (kortwerkende β_2 -mimetica, orale corticosteroiden) toegestaan, alsook alle andere behandelingen voor astma voor zover het gebruik niet veranderde tijdens de studie.

Bestudeerde populatie

- 15 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria: 11 (6030 patiënten, waaronder slechts 80 kinderen, gemiddelde leeftijd van 35-44 jaar) leverden gegevens voor een meta-analyse

- de patiënten hadden een FEV₁ van 66-76% van de vooraf gespeelde waarde.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten dat een astma-exacerbatie doormaakte waarvoor kortdurend systemische corticosteroiden vereist waren (resultaten van zes studies);
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de exacerbaties (bijvoorbeeld hospitalisatie), longfunctietesten, symptoomscore, asymptomatische dagen en/of nachten, levenskwaliteit, noodmedicatie met β_2 -mimetica, ontstekingsparameters (bijvoorbeeld eosinofilie), ongewenste effecten;
- een **sensitiviteitsanalyse** volgens verschillende uitkomstmaten was voorzien;
- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- studieduur: 4 tot 48 weken
- reductie van het aantal exacerbaties: 11% (LABA) en 9% (leukotrieenreceptorantagonisten); RR= 0,83 (95% BI van 0,71 tot 0,97)
- resultaten voor de verschillende uitkomstmaten waren over het algemeen in het voordeel van LABA versus leukotrieenreceptorantagonisten (zie tabel blz. 105)
- geen significant verschil voor medicatiestop omwille van ongewenste effecten of slechte astmacontrole, hospitalisatie, osteopenie/osteoporose, ernstige ongewenste effecten of alle ongewenste effecten samen, hoofdpijn, cardiovasculaire gebeurtenissen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten bij wie astma onvoldoende onder controle is met kleine doses inhalatiecorticosteroiden, toevoegen van een langwerkend β_2 -mimeticum beter is dan toevoegen van een leukotrieenreceptorantagonist op gebied van preventie van exacerbaties waarvoor systemische corticosteroiden vereist zijn, van verbetering van longfunctie en symptomen, alsook van gebruik van noodmedicatie met β_2 -mimetica.

Financiering: Nederlands Astma Fonds, NHS Research and Development UK en de eerste auteur

Belangenvermenging: Ducharme vermeldt ontvangst van fondsen voor samenwerking met of consultancies voor de meeste firma's die de in deze meta-analyse bestudeerde geneesmiddelen commercialiseren.

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.
2. Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-41.
3. Kegels E. Montelukast vs salmeterol toegevoegd aan fluticasone bij matig persisterend astma. *Minerva* 2004;3(10):155-7.
4. Ducharme FM, Di Salvo F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
5. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to

- inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 1.
6. Sturtewagen JP. Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol? *Minerva* 2004;3(12):161-3.
7. Kegels E, De Sutter A, Michels J, Van Peer W. Astma bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2003;32:275-300.
8. Montelukast: aucune place actuellement dans l'asthme. *Rev Prescr* 1999;19:323-7.
9. Martindale. *The complete drug reference*. 35th edition 2007.
10. Chevalier P. Astma en langwerkende β_2 -mimetica. *Minerva* 2007;6(5):74-6.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse gebruikt een rigoureuze methodologie en de goede methodologische kwaliteit van de meeste geïncludeerde studies (acht studies met een Jadad score van 5/5) is een pluspunt. Therapietrouw tijdens het verloop van de studies wordt echter niet geëvalueerd. De auteurs stellen in de subgroepanalyse en in hun conclusie dat een vaste associatie van langwerkende β_2 -mimetica en inhalatiecorticosteroiden beter is ter preventie van exacerbaties, dan een vrije associatie. Zoals ze zelf overigens opmerken, is dit echter gebaseerd op een indirecte vergelijking en is het initiële risico in de twee subgroepen niet gelijk. Hun conclusie is dus niet evidence-based en zelfs misleidend. Dit verwachten we niet van een systematische review van de Cochrane Collaboration. Moeten we deze 'fout' wijten aan belangenconflicten?

Resultaten in perspectief

De klinische relevantie van de statistisch significante verschillen lijkt beperkt. We kunnen ook geen conclusies trekken voor kinderen. De leukotrienreceptorantagonisten zijn minder effectief dan de inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van astma⁴, maar ze kunnen een tweede keus zijn in geval van intolerantie voor inhalatiecorticosteroiden¹. Leukotrienreceptorantagonisten toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden heeft weinig voordeel voor de longfunctie. De mogelijkheid om de dosis corticosteroiden te verlagen wordt als voordeel genoemd, maar dit voordeel is niet overtuigend aangetoond en lijkt tevens beperkt te zijn⁵. In deze

meta-analyse presteren LABA's beter dan leukotrienreceptorantagonisten als toegevoegde medicatie bij inhalatiecorticosteroiden. Volgens de auteurs zouden de resultaten echter beïnvloed kunnen zijn door de leeftijd van de patiënten, reversibiliteit, roken, de initiële ernst van het astma, het type astma (al dan niet eosinofiel), de faciliterende factoren (allergische rhinitis), de opvolging... Op basis van deze meta-analyse is het niet mogelijk om de plaats van leukotrienreceptorantagonisten als toevoeging aan inhalatiecorticosteroiden (na LABA) te bepalen in relatie tot andere tweedekeuze-alternatieven, zoals verdubbeling van de dosis corticosteroiden⁶ en theofylline. Internationale richtlijnen¹ erkennen dat bij astma het toevoegen van LABA aan inhalatiecorticosteroiden effectiever is dan het toevoegen van leukotrienreceptorantagonisten, maar uit de overzichtstabel is niet op te maken welke strategie gevolgd moet worden. De minder recente Vlaamse richtlijn⁷ geeft aan de leukotrienreceptorantagonisten geen plaats.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van montelukast en zafirlukast zijn zeldzaam: vooral hoofdpijn en misschien ook vasculitis (zeer zeldzaam en slecht onderbouwd)⁸. Een andere bron⁹ voegt hieraan toe: het risico van een allergische reactie (urticaria, angio-oedeem, anafylaxie), oedeem, agitatie en (voor zafirlukast) dikwijls ernstige hepatotoxische effecten. In Minerva werden onlangs de voordelen en de potentiële risico's van toename van ernstige exacerbaties en zelfs overlijden door LABA versus placebo bij astma besproken¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij volwassenen bij wie matig astma onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden, toevoegen van langwerkende β_2 -mimetica effectiever is dan toevoegen van leukotrienreceptorantagonisten.

De strategie die in verschillende richtlijnen wordt aanbevolen, stemt overeen met deze vaststelling.

Als toevoeging aan een behandeling met inhalatiecorticosteroiden, zijn langwerkende β_2 -mimetica eerste keuze.

Leukotrienreceptorantagonisten zijn tweede keuze, naast theofylline of een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden. Er zijn geen studies die deze drie behandelingen vergelijken.

Tabel: Statistisch significante resultaten in het voordeel van de toevoeging van LABA versus leukotrienreceptorantagonisten: gewogen gemiddeld verschil, gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD), procentueel aandeel, relatief risico (RR) of Risk Ratio.

Uitkomstmaat	Statistische maat voor het verschil	Verskil
Exacerbaties met gebruik van systemische corticosteroiden	RR (95% BI)	0,83 (0,71 tot 0,97)
Vermijden van één exacerbatie over 48 weken	NNT (95% BI)	38 (23 tot 247)
Ochtend PEF	L/min (95% BI)	16 (13 tot 18)
Avond PEF	L/min (95% BI)	12 (9 tot 15)
FEV ₁	ml (95% BI)	80 (60 tot 100)
Asymptomatische dagen	% dagen (95% BI)	6 (2 tot 11)
Noodmedicatie met β_2 -mimetica	Puffs/dag (95% BI)	-0,5 (-0,2 tot -1)
Levenskwaliteit		0,1 (0,05 tot 0,2)
Symptoomscore	SMD	- 0,2 (-0,1 tot -0,3)
Nachtelijk ontwaken	Aantal per week (95% BI)	- 0,1 (-0,06 tot -0,2)
Patiëntentevredenheid	RR (95% BI)	1,12 (1,07 tot 1,16)
Medicatiestop	Risk Ratio (95% BI)	0,83 (0,73 tot 0,95)

Combinatie van tiotropium en fluticason-salmeterol: geen meerwaarde bij COPD

Klinische vraag

Wat is het klinische effect van tiotropium gecombineerd met salmeterol of met salmeterol én fluticason versus tiotropium alleen bij patiënten met matig of ernstig COPD?

Duiding

JP. Sturtewagen

Bespreking van

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:545-55.

Achtergrond

Langwerkende β_2 -mimetica en langwerkende anticholinergica veroorzaken bronchodilatatie via een verschillend werkingsmechanisme, terwijl inhalatiecorticosteroiden een anti-inflammatoir effect hebben. Behandeling van COPD met een combinatie van deze producten zou beter kunnen zijn dan monotherapie. Dit is echter nog niet bewezen.

Bestudeerde populatie

- patiënten >35 jaar met matig of ernstig COPD, gerekruteerd in 27 Canadese klinieken
- deelnemers: 449 patiënten (42 tot 46% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar
- voorgeschiedenis van >10 sigaretten pakjaren en één COPD-exacerbatie in het afgelopen jaar
- exclusie: astma of chronisch hartfalen met linkerventrikel-disfunctie.

Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek
- deelnemers gedurende één jaar verdeeld in drie behandelgroepen: tiotropium 18 μ g eenmaal per dag + placebo bid (n=156); tiotropium 18 μ g eenmaal per dag + salmeterol 50 μ g bid (n=148); tiotropium 18 μ g eenmaal per dag + salmeterol 50 μ g bid + fluticason 500 μ g bid (n=145);
- follow-up met maandelijks telefoongesprekken en consultaties na 4, 20, 36 en 52 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met een COPD-exacerbatie waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden en/of antibiotica vereist is;
- secundaire uitkomstmaten: gemiddeld aantal COPD-exacerbaties per patiëntjaar, totaal aantal exacerbaties dat aanleiding geeft tot dringende medische hulp, aantal hospitalisaties omwille van COPD of andere oorzaken, levens-

kwaliteit, mate van dyspnoe en longfunctie (ESW)

- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- >40% van de patiënten in de tiotropiumgroep en de tiotropium + salmeterolgroep versus 25% in de tiotropium + salmeterol + fluticasongroep stopten de studiemedicatie en >50% kreeg verder een (open-label) behandeling met inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica
- geen significant verschil in het percentage patiënten dat een exacerbatie doormaakte tussen de groep behandeld met tiotropium + placebo versus tiotropium + salmeterol (62,8% versus 64,8%; ARR -2,0%; 95% BI -12,8 tot 8,8); evenmin een significant verschil tussen tiotropium + placebo versus tiotropium + salmeterol + fluticason (62,8% versus 60%; ARR 2,8%; 95% BI -8,2 tot 13,8)
- significant minder hospitalisaties wegens COPD-exacerbaties en significant meer verbetering van de longfunctie met tiotropium + salmeterol + fluticason in vergelijking met tiotropium + placebo
- zowel met tiotropium + salmeterol als met tiotropium + salmeterol + fluticason meer verbetering in levenskwaliteit dan met tiotropium + placebo.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met matig of ernstig COPD het toevoegen van fluticason + salmeterol aan een behandeling met tiotropium het aantal COPD-exacerbaties niet reduceert, maar de longfunctie, de levenskwaliteit en de hospitalisatiefrequentie wel verbetert.

Financiering: Canadian Institutes of Health Research en de Ontario Thoracic Society

Belangenvermenging: Alle auteurs ontvingen eerder financiële steun van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder de producenten van tiotropium, salmeterol en fluticason.

1. www.goldcopd.com
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE-guideline: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE, February 2004.
3. Herziene aanbevelingen van "GINA" voor astma en van "GOLD" voor COPD. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:1-6.
4. Sturtewagen JP, Chevalier P. Anticholinergica eerste keuze bij COPD? *Minerva* 2007;6(3):38-40.

5. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.
6. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006;129:509-17.
7. Smeele IJM, van Weel C, van Schayck CP, et al. NHC-Standaard COPD. *Huisarts Wet* 2007;50:362-79.

Methodologische beschouwingen

De 'power' van de studie was berekend voor een uitval van 5%, maar de uitval was opvallend hoog: 39% van de geïncludeerde patiënten onderbrak de studiebehandeling, met name in de twee groepen die niet met inhalatiecorticosteroiden werden behandeld. De analyse volgens het intention-to-treatprincipe tracht dit te ondervangen, maar kan de resultaten ook vertekenen. De bedoeling van de auteurs was om in de studie personen te includeren met matig en ernstig COPD¹. In de praktijk bleken de geïncludeerde patiënten vooral ernstig COPD te hebben. Hoeveel van de geïncludeerde patiënten volgens de huidige GOLD- en NICE-richtlijnen^{1,2} in aanmerking kwamen om met inhalatiecorticosteroiden behandeld te worden, is echter niet duidelijk. Hoewel de plaats van inhalatiecorticosteroiden in de behandeling van COPD nog steeds onduidelijk is^{1,3}, zijn ze aangewezen bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD en frequente (volgens NICE: twee of meer per jaar) exacerbaties in de laatste drie jaar.

De studie was niet opgezet om verschillen tussen de T + S-arm en de T + S + F-arm te vergelijken en was hiervoor trouwens 'underpowered'. In deze studie ontbreekt ook een 'zuivere' placebogroep, want elke patiënt kreeg een onderhoudsbehandeling. De onderzoekers gingen er als het ware van uit dat tiotropium als basisbehandeling beschouwd kan worden. Ze gaan hier echter voorbij aan het gegeven dat zowel de GOLD- als de NICE-richtlijnen aan langwerkende bronchodilatoren (tiotropium, salmeterol, formoterol) een plaats toekennen in de behandeling van COPD, indien de patiënten dyspnoe blijven vertonen ondanks 'zo nodig' gebruik van een kortwerkende bronchodilatator^{1,2}.

Interpretatie van de resultaten

Tiotropium wordt beschouwd als alternatief voor langwerkende β_2 -mimetica in de symptomatische behandeling van COPD. Maar de werkzaamheid van langwerkende β_2 -mimetica is wel beter onderbouwd door klinische studies. Andere, langere termijnstudies, bevestigen dat langwerken-

de β_2 -mimetica, al dan niet in combinatie met inhalatiecorticosteroiden, effectiever zijn dan placebo op het gebied van longfunctie en op sommige klinische parameters. De potentiële onveiligheid van β_2 -mimetica en de mogelijk betere werkzaamheid van anticholinergica hebben ervoor gezorgd dat tiotropium, als enig langwerkend anticholinergicum, weer in de belangstelling staat⁴.

In deze studie van Aaron et al. stelt men geen effect vast op het primaire eindpunt. Er waren, voor de T + S + F-groep, vergeleken met de T-groep, wel statistisch significante verschillen op secundaire eindpunten. Op basis daarvan kunnen we echter geen duidelijke en onderbouwde conclusies trekken⁵.

Andere studies

Een statistisch significant grotere werkzaamheid van de combinatie van tiotropium met formoterol op longfunctieparameters is beschreven in slechts één (zeer) korte en kleine studie⁶. Dit open-label, cross-over onderzoek met 95 patiënten dat driemaal twee weken duurde, rapporteerde geen klinische eindpunten. Ondanks de zeer magere onderbouwing wordt deze behandeling echter vaak voorgeschreven.

Voor de praktijk

De resultaten van deze onafhankelijke studie veranderen niets aan de huidige gevalideerde richtlijnen. Deze raden aan om ofwel een anticholinergicum, ofwel een β_2 -mimetikum 'as needed' te gebruiken. Langwerkende bronchodilatoren komen in aanmerking indien de patiënt dyspnoeisch blijft ondanks gebruik van een kortwerkende bronchodilatator. Inhalatiecorticosteroiden kunnen aan deze behandeling worden toegevoegd bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige COPD en frequente exacerbaties. Aangezien COPD-patiënten geen homogene groep vormen, kan het in de praktijk zinvol zijn om de klinische respons op één of andere behandeling als maatstaf voor deze behandeling te hanteren^{1,2}.

● Besluit Minerva

Deze studie kan bij patiënten met matig of ernstig COPD die allen tiotropium krijgen, geen meerwaarde aantonen van een behandeling met een tweede langwerkende bronchodilatator en een inhalatiecorticosteroid op het aantal exacerbaties, ook al zijn er voordelen voor secundaire eindpunten.

Er is een hoge studieuitval, vooral in de groepen die geen inhalatiecorticosteroid krijgen. De bestaande richtlijnen voor COPD blijven gelden: volgens de behoefte van de patiënt een anticholinergicum ofwel een β_2 -mimetikum gebruiken vanaf stadium II en inhalatiecorticosteroiden vanaf stadium III, indien er ook frequente exacerbaties optreden en deze behandeling slechts verderzetten bij gunstige klinische respons⁷.

Productnamen

Tiotropium: Spiriva®
Salmeterol: Serevent®
Salmeterol + fluticason: Seretide®

Met CPAP minder slaperig bij milde vorm van slaapapnoesyndroom?

Klinische vraag

Wat is het effect van continue positieve drukbeademing (CPAP) in vergelijking met placebo op slaperigheid overdag bij patiënten met een mild tot matig obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS)?

Duiding

D. Pevernagie
T. Poelman

Bespreking van

Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430-4.

Achtergrond

Continue positieve drukbeademing voorkomt luchtwegobstructie tijdens de slaap¹ en vermindert slaperigheid overdag bij patiënten met ernstig OSAS (apnoe-hypopnoe index > 30/u)². In richtlijnen wordt CPAP beschouwd als eerstekeuzebehandeling bij matig tot ernstig OSAS³. Het effect van CPAP op slaperigheid overdag bij patiënten met een mild tot matig slaapapnoesyndroom (apnoe-hypopnoe index tussen 5 en 30/u) is nog niet onderzocht.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1994 tot 2004)
- 'persoonlijke kennis van de auteurs', eerder uitgevoerde RCT's, meta-analyses en reviews (inclusief Cochrane reviews).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies die gedurende minstens één week het effect nagaan van manueel getitreerde CPAP versus placebo (orale inname van placebotabletten of sham CPAP) of conservatieve therapie (adviezen over gewichtsverlies, slaaphygiëne, slaaphouding, vermijden van alcohol en sedativa) bij patiënten met mild tot matig slaapapnoesyndroom (apnoe-hypopnoe index tussen 5 en 30/u)
- 296 studies geïdentificeerd waarvan zeven geïnccludeerd
- totaal 418 patiënten (25 tot 125 per studie)
- controlegroep: inname van tabletten (N=4); conservatieve behandeling (N=2); sham CPAP (N=1)
- studieduur: 3 tot 24 weken
- studieuitval: 6 tot 33%.

Onderzoekspopulatie

- gemiddelde leeftijd: 44 tot 54 jaar
- 52 tot 86% man
- gemiddelde BMI: 29 tot 33 kg/m²
- **Epworth Sleepiness Scale (ESS)** vóór de behandeling: 10 tot 14.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld placebogecontroleerd effect van CPAP op slaperigheid overdag gemeten met de **Epworth Sleepiness Scale (ESS)**, de **Maintenance of Wakefulness Test (MWT)** en de **Multiple Sleep Latency Test (MSLT)**
- analyse: afhankelijk van heterogeniteit volgens 'fixed' en/of 'random effects model'.

Resultaten

- met CPAP versus placebo een significante verbetering van de ESS met 1,2 punten (95% BI 0,5 tot 1,9; p=0,001)(N=7)
- significante verbetering van de MWT met 2,1 minuten (95% BI 0,5 tot 3,7; p=0,011) (N=2)
- afname van de MSLT met 0,2 minuten (95% BI -1,0 tot 0,6; p=0,74) (N=4).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met mild tot matig slaapapnoesyndroom, CPAP subjectief de slaperigheid en objectief de waakzaamheid verbetert. De effecten op slaperigheid zijn klinisch weinig relevant.

Financiering: Massey University en Sleep Wake Research Centre
Belangenvermenging: geen belangenvermenging aangegeven

1. Sullivan CE, Issa FG, Bethon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.
2. Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnoea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-71.
3. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea in adults. *SIGN* 2003. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/73/index.html>
4. Ciles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:757-64.
6. Lam B, Sam K, Mok WY, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:354-9.
7. Syndrome 'apnées obstructives du sommeil'. Attention à la somnolence diurne. *Rev Prescr* 2007;27:201-6.
8. Stradling J. Obstructive sleep apnoea. *BMJ* 2007;335:313-4.

Methodologische bedenkingen

Voor hun 'systematisch literatuuronderzoek' raadpleegden de auteurs slechts één databank (MEDLINE) en deden ze verder beroep op hun 'persoonlijke kennis'. Wat ze hiermee precies bedoelen is onduidelijk, maar zet de deur open voor **selectiebias**. We stellen vast dat twee onderzoekers tevens eerste auteur waren van drie van de zeven geïncludeerde studies. Volgens de auteurs toont de funnel plot (niet gepubliceerd) geen publicatiebias, maar bij een gering aantal studies (in dit geval zeven) is dit geen betrouwbare methode. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was matig (Jadad score 3/5). Slechts één studie werd met sham CPAP uitgevoerd (waarmee de verstoorde ademhaling tijdens de slaap polysomnografisch niet verbeterde). Omdat de druk bij CPAP echter regelmatig bijgesteld dient te worden, was zelfs hier dubbelblind onderzoek onmogelijk. Meer dan de helft van de geïncludeerde studies waren cross-over studies. In een afzonderlijke analyse van cross-over en parallel studies bleek CPAP echter in beide gevallen werkzaam te zijn. In geen enkele studie was er een washoutperiode voorzien zodat er een kans is op carry-over effecten. De studieuitval was in sommige studies meer dan 30%, wat de validiteit van de resultaten verder beperkt.

Interpretatie van de resultaten

Als inclusie criterium gebruikten de onderzoekers een apnoe-hypopnoe index (AHI) >5 en <30 . Deze index heeft echter een beperkte voorspellende waarde voor de ernst van slaperigheid overdag en andere symptomen geassocieerd met het slaapapnoesyndroom⁴. Aangezien de ESS van de geïncludeerde patiënten gemiddeld 10 tot 14 was, mogen we er toch van uitgaan dat het een populatie betreft met een mild slaapapnoesyndroom.

De subjectieve verbetering van slaperigheid, gemeten met ESS, verliep parallel met de objectieve verbetering, gemeten met de MWT, maar niet met de MSLT. Vooral de neiging om in slaap te vallen op ongepaste ogenblikken (gemeten met de MWT) is hinderlijk en een verbetering hiervan is dan ook klinisch relevanter dan de toename van slaaplatentie wanneer indutten is toegelaten (gemeten met de MSLT).

We kunnen ons echter wel afvragen of de grootte van het effect op de MWT klinisch relevant is. Het is jammer dat in deze studie de klinische complicaties van OSAS niet worden geëvalueerd. De follow-up duur is daarvoor te kort en bovendien is het onduidelijk wat de gezondheidsrisico's zijn van OSAS^{7,8}. Het OSAS lijkt, althans op korte termijn, het cognitieve functioneren te beïnvloeden en het risico van accidenten door slaperigheid te vergroten. Een relatie met arteriële hypertensie is niet duidelijk vastgesteld, evenmin als een relatie met oversterfte of met cardiovasculaire aandoeningen. Patiënten met COPD en OSAS hebben een verhoogde kans op pulmonaire hypertensie en respiratoire insufficiëntie overdag.

Andere studies

De subgroep analyses van een recente Cochrane Review (36 RCT's met 1718 patiënten)⁴ maakten geen onderscheid tussen studies met milde, matige of ernstige slaapapnoe, maar wel tussen cross-over studies en studies met parallele groepen. Het effect van CPAP bleek groter te zijn in studies met parallele groepen bij de patiënten met een ESS >14 . Hetzelfde gold echter niet voor cross-over studies en evenmin vond men een verband tussen AHI bij inclusie en respons op CPAP. In drie studies met parallele groepen vond men een significante verbetering van het fysieke functioneren en de algemene gezondheid gemeten met de SF-36 vragenlijst in het voordeel van CPAP. De studies die het effect op de bloeddruk onderzochten, toonden een daling van de bloeddruk met CPAP. Een recente meta-analyse voegt daaraan toe dat het effect groter zou zijn naarmate de AHI toeneemt⁵. De klinische relevantie van deze resultaten is echter nog niet duidelijk, aangezien de studies minder dan twaalf maanden duren. Het is nog onduidelijk of CPAP bij OSAS beter is dan orale hulpmiddelen wat betreft verbetering van slaperigheid en andere uitkomsten^{4,6}. In de meeste studies zag men wel minder studieuitval met CPAP⁴.

In de Belgische nomenclatuur kan terugbetaling voor CPAP bekomen worden voor slaapapnoepatiënten met een AHI > 20 .

● Besluit Minerva

Deze studie bij patiënten met mild tot matig slaapapnoesyndroom besluit dat CPAP versus placebo het subjectieve gevoel van slaperigheid overdag vermindert. De geïncludeerde studies zijn echter van korte duur en het vastgestelde effect is klinisch weinig relevant. Er is nog weinig bekend over de gezondheidsrisico's bij milde en matige vormen van OSAS. Daarnaast is CPAP een ingrijpende behandeling. Routinematig voorschrijven van CPAP is daarom bij deze patiënten momenteel niet aangewezen. Dit geldt echter niet voor patiënten met ernstige vormen van OSAS.

Klinische vraag Zijn varenicline en cytisine effectief en veilig bij rookstop?

Duiding

A. De Sutter

Bespreking van

Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.

Achtergrond

Cytisine en varenicline zijn partiële nicotine-receptoragonisten. Zij veroorzaken enerzijds (als agonist) een vrijzetting van dopamine (zoals nicotine), waardoor de dervingsverschijnselen bij rookstop verminderen. Anderzijds zorgen zij (als antagonist) voor een afname van de bevrediging door roken. Deze dubbele werking zou theoretisch het stoppen met roken moeten vergemakkelijken.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL
- auteurs van studierapporten.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met follow-up van minstens zes maanden
- zes placebogecontroleerde studies met varenicline (drie hadden tevens een onderzoekarm met bupropion)
- één studie met cytisine.

Bestudeerde populatie

- aantal deelnemers: van 370 tot 1 200
- jongvolwassenen (gemiddelde leeftijd van 40 tot 50 jaar)
- goede gezondheid (exclusie van lichamelijke en psychiatrische morbiditeit)
- gemiddeld >20 sigaretten per dag
- bereidheid om te stoppen
- onderzoeksgroepen onderling niet verschillend.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomst: biochemisch bevestigde (concentratie CO gemeten in de uitgeademde lucht) rookstop minstens zes maanden na het starten van de behandeling.

Resultaten

- vier studies met varenicline versus placebo onderzochten hoeveel deelnemers er blijvend waren gestopt met roken één jaar na het starten van de behandeling: de gepoolde OR voor varenicline versus placebo was 3,22 (95% BI 2,43 tot 4,27) en voor varenicline versus bupropion 1,66 (95% BI 1,28 tot 2,16)
- twee studies met varenicline zijn niet in de meta-analyse opgenomen (één veiligheidsstudie en één hervalstudie)
- meest gerapporteerd ongewenst effect: tijdelijke milde tot matige nausea
- één studie met cytisine versus placebo: OR voor rookstop na 24 maanden van 1,77 (95% BI 1,30 tot 2,40).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat varenicline in vergelijking met placebo de kans op succesvol stoppen met roken ongeveer verdrievoudigt. Uit de tot nog toe beschikbare gegevens blijkt ook dat varenicline effectiever is dan bupropion. Over de effectiviteit van varenicline in de preventie van herval zijn onvoldoende gegevens beschikbaar (één studie). Of varenicline ook beter is dan nicotinevervangers is niet onderzocht. Er zijn op dit ogenblik onvoldoende gegevens (één studie) over de effectiviteit van cytisine.

Financiering: de meta-analyse was niet gesponsord door de farmaceutische industrie of door een andere belangengroep.

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen banden te hebben met de farmaceutische industrie of met andere belangengroepen.

1. Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. *BMJ* 2004;328:397-9.
2. Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
3. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
4. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.

5. Varénicline. Sevrage tabagique: pas mieux que la nicotine. *Rev Prescr* 2006;26:645-8.
6. Williams KE, Reeves KR, Billing Jr CB, et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007;23:793-801.
7. Etter JF. Cytisine for smoking cessation: a literature review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006;166:1553-9.

Methodologische beschouwingen

In de meta-analyse over varenicline zijn vier studies samen gebracht: in totaal kregen 1082 deelnemers varenicline en 941 placebo. Deze studies waren methodologisch van goede kwaliteit: dubbelblind met correcte randomisering, een voldoende lange follow-up en rookstop bevestigd aan de hand van CO-metingen in de uitgeademde lucht. De totale deelnemersuitval was groter in de placebo- dan in de vareniclinegroep. Alle analyses gebeurden volgens intention-to-treat. Bij sensitiviteitsanalyses om de invloed van de deelnemersuitval in te schatten, bleef varenicline superieur aan placebo.

Varenicline beter?

Blijvend stoppen met roken blijkt erg moeilijk. Zelfs met een intensieve begeleiding bij sterk gemotiveerde mensen zal slechts één op dertien blijvend stoppen met roken¹. Beschikbare farmacologische hulpmiddelen waren tot nu toe nicotinevervangers en bupropion. Beide zijn nagenoeg even effectief met ongeveer een verdubbeling van de stoppercentages ten opzichte van placebo^{2,3}. Bijkomende effectievere middelen zijn dan ook welkom. Met varenicline stopte 21,4% van de deelnemers en met placebo 8%. Met nicotinevervangers is het gemiddelde stoppercentage 16,9% t.o.v. 8% met placebo (OR 1,59; 95% BI 1,15 tot 2,19)², met bupropion 19% ten opzichte van 10,2% met placebo (OR 1,94; 95% BI 1,72 tot 2,19)³. Varenicline lijkt het dus beter te doen; de betrouwbaarheidsintervallen van de OR's overlappen net niet. Dit verschil is niet onbelangrijk gezien het grote aantal rokers. Toch moeten we deze resultaten voorzichtig interpreteren. Alle studies met varenicline zijn gefinancierd door de producent (Pfizer) en recente systematische reviews tonen aan dat zelfs bij methodologisch correct uitgevoerde studies de resultaten vaker in het voordeel van het product van de sponsor uitvallen, dan wanneer de studie door een andere instantie gefinancierd wordt⁴.

Ongewenste effecten

Vooraf milde tot matige nausea wordt gemeld, maar andere aan varenicline toegeschreven ongewenste effecten zijn constipatie, slaapstoornissen, hoofdpijn en abnormale dromen⁵. Deze verdwijnen meestal in de loop van de behandeling. De ongewenste effecten nemen toe bij gelijktijdig

gebruik van nicotine, een probleem dat kan optreden als mensen toch roken. Varenicline is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie. Omdat bij gebruik van varenicline een licht toegenomen incidentie van hartaandoeningen werd geconstateerd, waarschuwt de FDA dat cardiotoxiciteit niet uitgesloten kan worden⁵. Ook bij gebruik van bupropion en nicotinevervangers zijn ongewenste effecten beschreven. Het is op dit ogenblik nog niet duidelijk of varenicline meer of minder veilig is en postmarketinggegevens van meer gebruikers en op langere termijn zijn nodig. Ondertussen blijft waakzaamheid geboden.

Andere studies

Recentelijk verscheen een nieuwe, relatief kleine (251 deelnemers), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, die de veiligheid van varenicline over één jaar onderzocht. Ongewenste effecten waren: nausea (40%), abnormale dromen (22,7%) en slaapstoornissen (19,1%). Voor de meeste mensen was dit echter geen reden om de therapie te onderbreken. Ook in deze studie stopten meer deelnemers met varenicline dan met placebo (na zeven dagen: 37,7% met varenicline versus 7,9% met placebo)⁶. Over de werking van cytisine verscheen in 2006 een meta-analyse met tien studies (uitgevoerd tussen 1967 en 2005 in Bulgarije, Duitsland, Polen en Rusland) die een effect bij rookstop aantoonde. Slechts vier ervan waren gecontroleerde studies en bovendien van slechte kwaliteit⁷.

Voor de praktijk

Roken is een ernstige bedreiging voor de gezondheid en elk product dat de kans op stoppen verhoogt, ook al is het slechts in geringe mate, kan betekenen dat duizenden mensen méér erin slagen. Voorwaarde is wel dat het product effectief en voldoende veilig is. De resultaten van de eerste studies met varenicline zijn veelbelovend, maar het aantal studies is nog te beperkt om de plaats ervan in het arsenaal van farmacotherapeutische middelen voor rookstop te kunnen bepalen. Meer studies, met onafhankelijke financiering, die vergelijken met bestaande rookstopbehandelingen, zijn nodig om uit te maken of dit product de aanzienlijk hogere kostprijs (€ 3,18 per dag) ook waard is (ter vergelijking: bupropion 300 mg/dag kost € 1,96 en de hoogst gedoseerde nicotinepatch kost € 2,38).

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat varenicline de kans op blijvende rookstop na één jaar verdrievoudigt ten opzichte van placebo. Varenicline is in vergelijkende studies effectiever dan bupropion. Er zijn geen vergelijkende studies met nicotinevervangers. Het belangrijkste ongewenste effect is nausea. Er zijn slechts vier studies opgenomen in de meta-analyse (alle gesponsord door de producent).

De ervaring met dit product is van korte duur en de kostprijs is hoog. In afwachting van meer gegevens over veiligheid blijft waakzaamheid geboden.

Deze meta-analyse kan geen uitspraak doen over cytisine (slechts één studie).

Productnamen

Bupropion: Zyban®

Cytisine: Tabex®

Varenicline: Champix®

Homocysteïne verlagen heeft geen effect op risico van trombo-embolie

Klinische vraag

Wat is bij personen met een verhoogd cardiovasculair risico het effect van een homocysteïneverlagende behandeling op het risico van een symptomatische veneuze trombo-embolie?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Ray JC, Kearon C, Yi Q, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:761-7.

Achtergrond

In observationele studies stelde men bij hoge plasmaconcentraties van homocysteïne een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie vast. Toediening van supplementen met foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ verlagen de homocysteïnemie, maar gelijktijdige daling van het trombo-embolische risico is niet bewezen.

Bestudeerde populatie

- 5 522 patiënten (28% vrouw) van minstens 55 jaar (gemiddelde leeftijd 69 jaar)
- inclusiecriteria: cardiovasculair lijden (coronair, cerebrovasculair of perifeer) of diabetes en minstens één andere cardiovasculaire risicofactor
- exclusiecriteria: individuele inname van meer dan 0,2 mg foliumzuur supplement per dag
- initiële homocysteïnemie (in 60% van de gevallen gemeten aan het begin van de studie en in 12% op het einde) was geen inclusie criterium
- deelnemers leefden in regio's waar al dan niet supplementen met foliumzuur systematisch aan de voeding worden toegevoerd.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- opzet: dagelijks één comprimé met 2,5 mg foliumzuur, 50 mg vitamine B₆ en 1 mg vitamine B₁₂ (n=2 758) versus placebo (n=2 764)
- gemiddelde follow-up: vijf jaar
- analyse volgens intention-to-treat.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: symptomatische veneuze trombo-embolie (klinisch duidelijke DVT of longembolie (of beiden) bevestigd door beeldvorming of waarbij anticoagulatie werd opgestart in geval van onzekere diagnostiek)

Resultaten

- studieuitval: minder dan 1%
- op het einde van de studie was de homocysteïnemie gedaald in de behandelde groep (- 2,2 µmol/l) en gestegen in de placebogroep (+ 0,80 µmol/l)
- in elke groep zijn 44 trombo-embolische gebeurtenissen vastgesteld: incidentie 0,35 per 100 patiëntjaren; HR 1,01 (95% BI 0,66 tot 1,53; p=0,97)
- subgroepanalyses: geen verschil gevonden, ook niet in het kwartiel met de hoogste homocysteïnemie
- ongewenste effecten: geen enkel ernstig ongewenst effect vastgesteld.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een daling van de homocysteïnemie door supplementaire toediening van foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ het risico van een symptomatische veneuze trombo-embolie niet reduceert.

Financiering: Canadian Institutes of Health Research and Jamieson Laboratories, zonder inbreng in de studie

Belangenvermenging: geen belangenconflicten

1. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354:1567-77.
2. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139-44.
3. Shekelle P. Lowering homocysteine with folic acid and B vitamins did not prevent vascular events after myocardial infarction. *Evid Based Med* 2006;11:105.
4. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.
5. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.

Methodologische beschouwingen

Deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde multicenterstudie heeft een correct uitgevoerd protocol. Dit is een secundaire analyse van de HOPE-2 studie. In een eerste publicatie is het risico van overlijden door een cardiovasculaire oorzaak, een myocardinfarct of een CVA beschreven¹. De auteurs signaleren zelf verschillende tekortkomingen van hun onderzoek. De trombo-embolische gebeurtenissen (VTE) werden niet centraal beoordeeld. De eerste registratie van een VTE gebeurde pas achttien maanden na inclusie. Een eventuele voorgeschiedenis van VTE was niet bekend.

Daarbij is er nog een conceptuele tekortkoming: een hogere homocysteïnemie is geassocieerd met een toegenomen risico van trombo-embolie (of een arteriële cardiovasculaire gebeurtenis), maar een exacte drempel voor een 'significante toename' van het risico is niet bepaald. De therapeutische interventie (namelijk het verlagen van de homocysteïnemie) gebeurt onafhankelijk van de initiële homocysteïneconcentratie (die niet bij alle deelnemers is gemeten). We kunnen ons afvragen of een verlaging van de homocysteïnemie, afgezien van de aanwezigheid van een hoge beginconcentratie, kan resulteren in een klinisch relevant effect. De power van de studie werd niet berekend op basis van het risico van DVT, dat slechts een secundaire uitkomstmaat is. De homocysteïnemie werd slechts een beperkt aantal malen gemeten, vooral op het einde van de studie.

Resultaten in perspectief

De studiepopulatie heeft geen duidelijk verhoogd risico van trombo-embolie (zoals bijvoorbeeld recidiverende trombo-embolie) en ook geen hyperhomocysteïnemie. De auteurs

doen echter wel een subgroepanalyse volgens het kwartiel van de plasmawaarde van homocysteïne. In het hoogste kwartiel vinden ze geen gunstig effect (deze drempel is lager dan het 95^e percentiel, dat over het algemeen beschouwd wordt als grens voor het opstarten van een preventieve behandeling voor veneuze trombo-embolie). Opmerkelijk is wel dat de placebogroep van het hoogste kwartiel een lagere incidentie van trombo-embolie had dan de placebogroepen van de drie andere kwartielen (geen statistische analyse vermeld).

Andere studies

De VITRO-studie² is de enige andere studie die het effect onderzocht van een behandeling gericht op de verlaging van de homocysteïnemie bij een eerste episode van een primaire proximale DVT of longembolie. Er was geen effect, zelfs niet bij een hoge homocysteïnemie.

De eerste publicatie van de HOPE-2 studie rapporteerde geen reductie van het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (dood, myocardinfarct) bij hoogrisicopersonen^{1,3}. Een meta-analyse (16 958 patiënten) waarin de studie van Lonn is opgenomen toonde evenmin een voordeel aan van foliumzuursupplementen op het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen of globale mortaliteit bij personen met een cardiovasculaire of beginnende renale pathologie: RR voor CVA 0,96 (95% BI 0,88 tot 1,04)⁴. Een recentere meta-analyse (16 841 patiënten) vond daarentegen een randsignificante daling van het risico van CVA door toediening van foliumzuur (RR 0,82; 95% BI 0,68 tot 1,00; p=0,045) zonder duidelijke klinische relevantie⁵.

● Besluit Minerva

Deze secundaire analyse van de HOPE-studie toont aan dat supplementair toevoegen van foliumzuur, vitamine B₆ en vitamine B₁₂ bedoeld om de homocysteïnemie te verlagen, het risico van een veneuze trombo-embolie niet reduceert bij patiënten met een toegenomen cardiovasculair risico.

Andere studies en meta-analyses bevestigen de afwezigheid van een cardiovasculair voordeel van een dergelijke behandeling.



Invloed van vitamine B₆, B₁₂ of foliumzuur op cognitief functioneren: meer rook dan vuur

● Klinische vraag

Wat is het effect van toevoegen van vitamine B₆ of vitamine B₁₂ of foliumzuur op de cognitieve functie bij ouderen met een verminderde cognitieve functie en een onbekende, normale of lage vitaminestatus?

Duiding

G. Laekeman

Bespreking van

Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B₆, B₁₂ and folic acid supplementation and cognitive function. A systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.

Achtergrond

Een verhoogde plasmaconcentratie van homocysteïne en een verlaagde bloedspiegel van foliumzuur en vitamines B₆ en B₁₂ worden in verband gebracht met een lagere cognitieve prestatie.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en Commonwealth Agricultural Bureau (CAB) (tot 17 augustus 2006)
- publicaties van experts en referenties uit geselecteerde artikelen, reviews en meta-analyses.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies, gepubliceerd in 'peer review' tijdschriften
- inclusiecriteria: volwassenen, duidelijke vermelding van dosis en toedieningsweg van vitamines B₆ en B₁₂ en foliumzuur, cognitieve uitkomstmaten, Engelstalige publicaties
- exclusie: studies met multivitaminpreparaten en studies bij patiënten met mentale retardatie, encefalopathie, perifere neuropathie, vasculaire en gemengde vormen van demantie
- 14 RCT's, waaronder 3 studies met vitamine B₆ (n=145), 6 studies met vitamine B₁₂ (n=210), 3 studies met foliumzuur (n=39!) en 6 studies met combinaties (n=472).

Bestudeerde populatie

- gemiddelde leeftijd: 73 tot 83 jaar
- zeven studies includeerden personen met een 'normale cognitieve functie'; één studie 'normale tot gestoorde cognitieve functie'; twee studies 'cognitieve stoornis'; twee andere studies 'dementie' en één 'ernstige dementie'
- één studie includeerde personen met ischemisch vaatlijden

- in twee studies hadden de deelnemers een lage vitamine B₁₂-plasmaconcentratie, in één studie een lage foliumzuur- en in één studie een normale foliumzuurconcentratie.

Uitkomstmeting

Alle uitkomstmaten die relevant waren voor het cognitieve functioneren.

Resultaten

- geen meta-analyse (wegens te grote klinische heterogeniteit)
- drie studies (op drie) met vitamine B₆ en zes studies (op zes) met vitamine B₁₂ vonden geen significant effect op het cognitieve functioneren (behalve één studie voor elke vitamine maar beide alleen op één uitkomst)
- één studie (op drie) met foliumzuur vond een verbetering van de cognitieve functie bij personen met cognitieve disfunctie en een lage foliumzuurplasmaconcentratie
- zes studies (op zes) met combinaties van vitamine B vonden geen effect op het cognitieve functioneren (tabel: zie website).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen evidentie bestaat voor een gunstig effect van vitamines B₆ of B₁₂ of foliumzuur op de evolutie van het cognitieve functioneren bij patiënten met normaal of deficiënt cognitief functioneren.

Financiering: National Institutes of Health (V.S.)

Belangenvermenging: geen belangenvermenging aangegeven.

1. Durga J, Verhoef P, Anteunis LJ, et al. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. *Ann Intern Med* 2007;146:1-9.

2. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EC, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208-16.

Methodologische beschouwingen

Laten we beginnen met de sterke punten. De selectieprocedure mogen we beschouwen als streng: van de 6 914 geïdentificeerde studies bleven er slechts 14 over voor bespreking (met 18 vergelijkingen). Het zijn gerandomiseerde en gecontroleerde studies. De auteurs opteerden voor een systematische review en niet voor een meta-analyse: zij hadden geen andere keuze, want de studies zijn te heterogeen. De oorzaken van heterogeniteit zijn talrijk. De graad van cognitief verval is een ongedefinieerd continuüm, van normaal tot dementie. De vitaminesstatus van de patiënten is meestal niet bekend. Doses van de toegediende vitamines, toedieningsweg en duur van de behandeling lopen sterk uiteen. De uitkomstmaten zijn niet vergelijkbaar. De uiteenlopende omvang van de patiëntenpopulatie zou misschien nog via weging op te vangen zijn, maar weging is niet wenselijk gezien alle vorige redenen.

Er zijn ook zwakke punten. De kwaliteit van rapporteren over de methodologie per studie vertoont ettelijke gaten. Blindering ontbreekt soms. In dat geval werd de vergelijking gemaakt met de beginsituatie. Het aantal patiënten per vitaminebehandeling in de studies varieert sterk en is soms uitgesproken laag. Het aantal gebruikte instrumenten voor evaluatie van de cognitieve functie is onbeheersbaar: meer dan 35 verschillende uitkomsten werden gemeten. De duur van de therapie is maximaal twee jaar, maar meestal minder. Dit is doorgaans te kort om met bijvoorbeeld MMSE en ADAS-Cog duurzame veranderingen te meten. Anderzijds heeft meting van de cognitieve functies op korte termijn (weken) wel zin bij een gezonde populatie. Het gaat dan echter over geheugenfunctie en niet meer over dementie. Bij die geheugentesten moeten we rekening houden met mogelijke leereffecten.

Relevantie van de resultaten

De auteurs scoren de representativiteit van de populatie. Slechts bij twee van de veertien studies beschouwden ze de populatie als representatief voor een bredere toepassing. Door de klinische heterogeniteit tussen de studies is het ook niet mogelijk om uit deze systematische review een

boodschap voor de praktijk te distilleren. Daarbij komt nog dat de placebogroep op de helft van de cognitieve testen beter scoort dan de groep behandeld met vitamines. Voor de clinicus is het belangrijk om te weten welke van al deze testen het best de evolutie weergeeft van het dagelijkse en sociale functioneren, de autonomie, etc..

Andere studies

Een Nederlandse groep publiceerde in hetzelfde tijdschrift ongeveer gelijktijdig een studie waarin de invloed van 800 µg foliumzuur per dag op het gehoor onderzocht werd¹. Alle patiënten hadden een normale gehoorfunctie (gemiddelde leeftijd 60 jaar; n=819). Het bestuderen van het gehoor is een interessante benadering, omdat minder goed horen dikwijls leidt tot sociaal isolement en ten onrechte in verband wordt gebracht met verminderde cognitieve performantie. In deze studie beschermde foliumzuur de patiënten meer tegen achteruitgang van het gehoor dan placebo (p=0,02). Er was alleen effect op de lage tonen, maar toch kan dit een verschil maken.

Recent werd ook de FACIT-studie (Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness trial) gepubliceerd, waarin men de invloed van foliumzuur op de evolutie van atherosclerose bestudeert². De studiepopulatie (n=818) bestond uit mannen en vrouwen van gemiddeld 60 jaar (50 tot 70 jaar) met plasmahomocysteïnespiegels tussen 13 en 26 µmol/L. Ze kreeg gedurende drie jaar dagelijks 800 µg foliumzuur of placebo. Over de invloed van foliumzuur op hoger genoemd primair eindpunt is tot nu toe niet gepubliceerd, maar wel over de invloed van foliumzuur op het cognitieve functioneren (secundair eindpunt). De snelheid van verwerken van informatie (p<0,016) en het globale cognitieve functioneren (samengesteld eindpunt; p<0,033) verbeterden significant. Er was geen verschil tussen foliumzuur en placebo wat betreft geheugenfunctie, sensorimotorische vaardigheden en snelheid in het uitvoeren van complexe bewerkingen. Deze bevindingen zijn nuttig als basis voor verder klinisch onderzoek met cognitief functioneren als primair eindpunt. We weten niet of deze studie de resultaten van de meta-analyse zou wijzigen.

● Besluit Minerva

Deze systematische review van het geringe aantal beschikbare studies kan geen gunstig effect aantonen van vitamines B₆ of B₁₂ of foliumzuur op het cognitieve functioneren bij ouderen met een normale of verminderde cognitieve functie. De meeste studies zijn klein en van korte duur. Er zijn geen gegevens over een effect op de evolutie naar dementie. Systematisch voorschrijven van deze vitamines bij ouderen ter preventie van cognitieve achteruitgang of dementie is daarom niet aangewezen.



Klinische vraag

Wat is de relatie tussen de dosis aspirine en de effectiviteit en de veiligheid in cardiovasculaire preventie op lange termijn?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.

Achtergrond

Een eerdere meta-analyse (literatuur tot september 1997) concludeerde dat bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, aspirine in een dosis van 75 tot 100 mg een klinisch relevant anti-aggregerend effect heeft met een kleiner risico van ongewenste effecten in vergelijking met hogere doses¹. In primaire preventie (afwezigheid van cardiovasculaire pathologie) gaat het voordeel, zowel bij vrouwen (minder CVA's) als bij mannen (minder myocardinfarcten), gepaard met een vergelijkbare incidentie van ernstige bloedingen² waardoor het globale voordeel discutabel is.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE (tot februari 2007)
- referentielijsten van relevante artikels.

Geselecteerde studies

- publicaties in peer-reviewed tijdschriften, klinische studies of gerandomiseerde klinische studies over cardiovasculaire ziekten met klinische uitkomstmaten in functie van de gebruikte dosis aspirine
- in totaal 2415 publicaties geïdentificeerd, waarvan 113 artikels geëvalueerd en 11 studies opgenomen in de systematische review (8 RCT's en 3 observationele studies)
- studieduur: drie maanden tot 2,6 jaar.

Bestudeerde populatie

- geen gegevens (behalve diagnose bij inclusie)
- alle studies over secundaire cardiovasculaire preventie: post-TIA of post-CVA, post-infarct, al dan niet geopereerd perifeer vaatlijden, post-acuut coronair syndroom
- **prospectieve** studies: ongeveer 10 000 patiënten met aspirine 30 tot 1 300 mg per dag
- **retrospectieve** data (observationele studies): in totaal 42 203 patiënten, maar alleen de gegevens van de placebogroepen (behandeld met aspirine) zijn opgenomen.

Uitkomstmeting

De uitkomstmaat uit de oorspronkelijke studie werd gebruikt: samengestelde uitkomstmaat van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA, TIA), ofwel mortaliteit, ofwel beide uitkomstmaten samen.

Resultaten

- geen meta-analyse, maar weergave van de resultaten van verschillende studies
- alle prospectieve studies (op één na) zijn in een eerdere meta-analyse opgenomen, die toonde dat een dosis aspirine tussen 75 en 150 mg even effectief is als een hogere dosis
- de bijkomende prospectieve studie in deze review toont dat doses tussen 81 en 325 mg effectiever zijn dan hogere doses
- retrospectieve data: tendens van meer effectiviteit voor lagere doses (<150 mg), of een significant lagere effectiviteit voor doses tussen 200 en 325 mg/dag
- ongewenste effecten volgens de resultaten van een andere meta-analyse³: incidentie van ernstige bloedingen 1,56% (95% BI 1,2 tot 1,9) met aspirine 100 mg/dag versus 2,29% (95% BI 1,9 tot 2,7) met 200 mg/dag ($p < 0,001$ voor het verschil).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de beschikbare klinische gegevens het gebruik van aspirine voor cardiovasculaire preventie aan doses hoger dan 75 à 81 mg/dag niet ondersteunen. Hogere doses hebben geen groter preventief effect, maar verhogen wel het risico van gastro-intestinale bloedingen.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: alle auteurs (behalve de eerste) geven aan vergoedingen te hebben ontvangen van één of meerdere farmaceutische firma's voor onderzoek, consultancy en/of lezingen.

1. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
2. Sturtewagen JP. Aspirine in cardiovasculaire preventie bij vrouwen. *Minerva* 2005;4(10):162-4.
3. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.

4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
5. Bogaert M, Malotau JM. Cecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), 2007.

Methodologische beschouwingen

De bedoeling van de auteurs van deze systematische review zonder meta-analyse was eerder om de (Noord-Amerikaanse) voorschrijfgewoontes van aspirine bij cardiovasculaire preventie te toetsen aan gegevens over de effectiviteit/veiligheid van verschillende doses. De systematische review voegt weinig nieuwe elementen toe aan de nauwkeurig uitgevoerde meta-analyse van de Antitrombotic Trialists' Collaboration⁴. Eén bijkomende prospectieve studie bevestigt de eerdere resultaten en een retrospectieve analyse van placebogroepen van drie nieuwe studies (met gemiddelde follow-up van zes maanden tot één jaar) kan slechts beschouwd worden als hypothesevormend voor een dosisresponsrelatie. Voor de ongewenste effecten, in het bijzonder het risico van ernstige bloedingen, gebruiken de auteurs gegevens uit andere studies dan de studies geïncludeerd in de systematische review. Dit vermelden ze echter niet in het abstract, noch in het besluit. De dosis van 75 tot 81 mg vermeld in het besluit, is niet gebaseerd op de studies, maar sluit eerder aan bij de voorschrijfgewoontes in de Verenigde Staten. De follow-up van de studies in deze review (drie maanden tot 2,6 jaar) is bovendien beperkt voor het evalueren van een behandeling die in principe levenslang wordt toegediend.

Aspirine: dosis en vorm in cardiovasculaire preventie

De auteurs vermelden dat in de Verenigde Staten gewoonlijk 81 mg/dag (60% van de voorschrijvers) of 325 mg/dag (35% van de voorschrijvers) wordt voorgeschreven. In Bel-

gië vermeldt de bijsluiter van een verpakking (zonder voorschrift te verkrijgen) aspirine 160 tot 320 mg per dag voor secundaire cardiovasculaire preventie en 80 tot 320 mg/dag voor primaire preventie. Het Geneesmiddelenrepertorium adviseert 75 tot 160 mg/dag⁵. Voor de cardiovasculaire vorm van aspirine worden verpakkingen met 160 mg driemaal meer verkocht dan deze met 80 mg (met hetzelfde aantal comprimés per doos). Aanpassing van de bijsluiter en het voorschrijfgedrag is wenselijk, gezien de resultaten van deze systematische review.

Voor de praktijk

Deze review voegt weinig toe aan wat reeds eerder in Minerva besproken werd. De resultaten hebben geen betrekking op primaire preventie noch op acute behandelingen (snel een anti-aggregerend effect verkrijgen). Vanaf een drempel van 75 mg/dag zijn lagere doses even effectief (en misschien in bepaalde gevallen effectiever) als hogere doses (>325 mg/dag). Doses lager dan 100 mg/dag geven minder kans op ernstige bloedingen dan doses hoger dan 200 mg/dag.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat het niet zinvol is om een dagelijkse dosis aspirine hoger dan 75 tot 100 mg voor te schrijven ter preventie van cardiovasculaire incidenten en sterfte bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

De review bevestigt de conclusies van eerdere meta-analyses en systematische reviews: een hogere dosis is niet effectiever en verhoogt het risico van ernstige bloedingen. Deze review gaat over secundaire preventie. In geval van primaire cardiovasculaire preventie is het preventieve cardiovasculaire voordeel van aspirine even groot als de toename van het bloedingsrisico.

● HPV-vaccin en cervixlesies

P. Chevalier

Een eerste studie over de werkzaamheid van een bivalent HPV-vaccin (serotypes 16 en 18) bespraken we reeds in Minerva^{1,2}. We besloten dat het vaccin werkzaam is ter preventie van HPV-infecties, maar dat het niet mogelijk was om een conclusie te trekken over het effect op de incidentie van cervixkanker. Inmiddels zijn verschillende andere studies gepubliceerd^{3,4,6,8,9}, ofwel met hetzelfde bivalente vaccin (HPV 16 en 18), ofwel met een tetravalent vaccin (HPV 16 en 18, maar ook HPV 6 en

Indien er een duidelijk effect van beide vaccins wordt aangetoond op cytologische lesies, blijven er toch nog enkele vragen (zoals in Minerva eerder is aangegeven): wat is de beste vaccinatiestrategie, welke zijn de doelgroepen en hoe zorgen we ervoor dat vaccinatie niet ten koste gaat van cervixscreening, die onontbeerlijk blijft? De gevolgen van vaccinatie voor besmetting met andere HPV serotypes, de beschermingsduur van het vaccin en de kosten-baten verhouding zijn niet bekend.

11, die een rol spelen bij genitale wratten en enkele laaggradige neoplasieën). Deze studies zijn samengevat in een tabel die op onze website geraadpleegd kan worden. Hierin leggen we de nadruk op het effect op cervicale lesies (primaire of secundaire eindpunt, afhankelijk van de studie). Sommige publicaties zijn een literatuuroverzicht van verschillende studies^{5,7}. De werkzaamheid van deze vaccins is vooral duidelijk in de preventie van cervicale lesies CIN 1 tot CIN 3 en adenocarcinoma in situ. Deze nieuwe studies incluseren respectievelijk 552 tot 18 644 vrouwen, met of zonder HPV-infectie. Er was geen duidelijk bewijs voor een beschermend effect bij vrouwen die reeds besmet waren op het moment van vaccinatie.

Referenties

- 1– Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- 2– Verhoeven V, Baay M. HPV-vaccinatie ter preventie van cervixkanker. *Minerva* 2007;6(1):4-7.
- 3– Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
- 4– FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- 5– Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions : a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
- 6– Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
- 7– Ault KA; FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3 and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-8.
- 8– Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
- 9– Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

● Screening van abdominale aorta aneurysmata

P. Chevalier

Een aneurysma van de abdominale aorta komt voor bij 5 tot 10% van de mannen tussen 65 en 79 jaar. Eerder bespraken we in Minerva de MASS studie^{1,2}, die het nut van screening onderzocht bij mannen tussen 65 en 74 jaar 'in goede gezondheid'. Men stelde vast dat screening de mortaliteit door een aneurysma reduceerde, maar veralgemeende screening was niet gerechtvaardigd, omdat niet aan alle **criteria van Wilson en Jungner** was voldaan. Men kon namelijk geen effect aantonen op de totale mortaliteit. Een recente meta-analyse³ groepeerde de resultaten van vier studies, waaronder de MASS, met in totaal 127 891 mannen en 9 432 vrouwen (in één enkele studie). Drie tot vijf jaar na screening kon geen enkel verschil in mortaliteit worden vastgesteld tussen de gescreende en de niet-gescreende groep, noch bij mannen noch bij vrouwen. De mortaliteit

Deze meta-analyse voegt geen nieuwe elementen toe aan de vorige Minervapublicatie over dit onderwerp. De conclusie blijft: er is onvoldoende onderbouwing voor screening volgens de algemeen aanvaarde criteria voor bevolkingsonderzoek.

door een aneurysma van de abdominale aorta en de incidentie van gerupte aneurysmata waren wel gedaald bij mannen, maar niet bij vrouwen. Het aantal chirurgische ingrepen was significant verhoogd bij mannen en was niet gerapporteerd bij vrouwen. De kosten-batenverhouding is volgens de auteurs gunstig, maar dient nog verder onderzocht te worden.

Referenties

- 1– Bruyninckx R. Screening van abdominaal aneurysmal. *Minerva* 2003;2(10)165-8.
- 2– Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9.
- 3– Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

ARR (absolute risicoverschil)

Het absolute risicoverschil is de absolute waarde van het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep.

Criteria van Wilson & Jungner (WHO, 1968)

1. Relevant: de op te sporen ziekte moet tot de belangrijke gezondheidsproblemen behoren.
2. Behandelbaar: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
3. Voorzieningen: er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn om de diagnose te stellen.
4. Herkenbaar: er moet een herkenbaar latent stadium bestaan wil de opsporing de moeite lonen.
5. Natuurlijk verloop: het natuurlijk verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
6. Wie is ziek? Er moet overeenstemming bestaan over wie als ziek moet worden beschouwd.
7. Opsporingsmethode: er moet een bruikbare opsporingsmethode bestaan.
8. Aanvaardbaarheid: de opsporingstest moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
9. Kosten-baten: de kosten moeten evenredig zijn met de baten.
10. Continuïteit: het proces van opsporing dient continu te zijn. (Referentie: Wilson JMC, Jungner C. *Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968*)

Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Subjectieve maat voor slaperigheid overdag waarbij de persoon met een score van 0 (ik zou nooit indutten) tot 3 (ik zou altijd indutten) aanduidt wanneer hij in slaap valt tijdens acht alledaagse situaties (bv. tijdens het werk, in de file, na het eten). De score varieert van 0 (niet slaperig) tot 24 (extreem slaperig). Een normale score ligt rond de 6 (2-10).

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

Continue uitkomsten worden meestal weergegeven als een gemiddelde. In een meta-analyse kan men van elke studie een gemiddeld verschil ('mean difference') tussen interventie- en controlegroep berekenen. Indien in de verschillende studies een ander meetinstrument wordt gebruikt, kan men de uitkomsten standaardiseren door het verschil te delen door de gepoolde standaarddeviatie ('standardised mean difference' of SMD).

Hazard Ratio (HR)

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

Kwartiel

Men kan de gemeten waarden van een variabele indelen naar frequentie van voorkomen. Elk kwartiel komt overeen met 25% van de metingen. Bijvoorbeeld: in de studie selecteert men vrouwen op basis van hun botdensiteit en de vrouwen met een BMD-waarde in de hoogste drie kwartielen (d.w.z. de 75% hoogste waarden) worden verder gescreend na de leeftijd van 69 jaar.

Maintenance of Wakefulness Test (MWT)

Objectieve maat voor waakzaamheid (mogelijkheid om aan slaap te weerstaan) overdag. De patiënten krijgen de instructie om wakker te blijven terwijl ze gedurende 40 minuten in een donkere kamer liggen. De slaaplentatie wordt elektrofysiologisch gemeten. Het gemiddelde van 4 à 5 sessies, verdeeld over de loop van de dag, wordt vervolgens berekend en bedraagt normaal minder dan 18,9 minuten.

Multiple Sleep Latency Test (MSLT)

Objectieve maat voor slaperigheid (neiging om in slaap te vallen) overdag. De patiënten krijgen de toelating om te slapen terwijl ze gedurende 20 minuten in een donkere kamer liggen. De gemiddelde slaaplentatie wordt elektrofysiologisch gemeten. Het gemiddelde van 4 à 5 sessies, verdeeld over de loop van de dag, wordt vervolgens berekend en bedraagt normaal 13,4 minuten.

Odds ratio (OR)

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

Peer review

Dit is het proces waarbij artikels of abstracts die ter publicatie worden aangeboden aan tijdschriften of congressen, op hun wetenschappelijke en technische kwaliteiten worden beoordeeld door andere onderzoekers op hetzelfde terrein.

Prospectieve studie

In een prospectieve studie volgt men de aan het begin van de studie geïdentificeerde personen op tot aan het einde van de studie. Randomized Controlled Trials (RCT) zijn in principe prospectieve interventiestudies.

Retrospectieve studie

Een onderzoeksopzet, waarbij in het verleden opgetekende gegevens worden gebruikt voor analyse. Uitgaande van een groep personen met een bepaalde ziekte of risicofactor zoekt men naar predisponerende factoren in het verleden.

Selectiebias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren. Een fout bij de samenstelling van de onderzoeksgroepen veroorzaakt selectiebias.

Sensitiviteitsanalyse

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een economische evaluatie wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiervoor worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.