

Depressief onderzoek

In maart 2007 verscheen het juryrapport van de consensusvergadering 'Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie', die was georganiseerd door het RIZIV¹. In het juryrapport is het commentaar opgenomen van de leden van de bibliografiegroep en van het leescomité, waaraan enkele redacteurs van Minerva deelnamen. Depressie is een frequente en invaliderende aandoening, die soms zeer ernstige gevolgen kan hebben (suïcide). Het voorbereidende literatuuronderzoek moest de wetenschappelijke onderbouwing nagaan voor de aanpak van depressie. De resultaten ervan waren onthutsend en teleurstellend. Zeer weinig studies onderzoeken de aanpak bij mineure depressie, die nochtans het meest voorkomt. Bovendien is het merendeel van de studies gesponsord door de betreffende firma, wat de kans op bias vergroot². Hoewel richtlijnen adviseren om een eerste episode van majeure depressie zes maanden te behandelen, beperken de studies zich gewoonlijk tot een opvolging van acht à tien weken. Daarnaast includeren zij meestal zeer weinig deelnemers en stopt gemiddeld de helft van de patiënten binnen de drie maanden met de medicatie. Meta-analyses hebben te kampen met een hoge graad van heterogeniteit, waardoor het formuleren van besluiten nog moeilijker wordt³. Sommige auteurs twijfelen zelfs of antidepressiva wel werkzaam zijn. De gemeten verschillen op de Hamilton depressieschaal zijn vaak klein en niet altijd klinisch relevant⁴. Ten slotte is er een enorme lacune in kennis over ongewenste effecten. Soms worden ze zelfs niet vermeld. Mogelijk zijn er relevante en soms ernstige ongewenste effecten, die in de kortdurende RCT's niet aan bod komen. Suïcide is daarvan een schrijnend voorbeeld⁵.

De bibliografiegroep en het leescomité besluiten dat de klinische studies over antidepressiva bij depressie niet de gewenste doeltreffendheid aantonen en dat de ongewenste effecten onvoldoende onderzocht zijn. Deze vaststelling is onthutsend, zeker ook omdat er in andere domeinen,

zoals cardiovasculaire aandoeningen, veel meer bekend is. Voor antihypertensiva en hypolipemiërende geneesmiddelen bijvoorbeeld, kunnen we steunen op goede studies over een langere termijn. Het paradoxale is dat er over depressie wel veel richtlijnen bestaan, die zich uitspreken over de juiste keuze, dosering en duur van de behandeling, en over de keuze tussen antidepressiva en niet-medicamenteuze alternatieven⁶⁻⁹. Deze keuzes zijn dus blijkbaar onvoldoende onderbouwd. We pleiten er dan ook voor een grondige herziening van de richtlijnen⁴.

De kernvraag is hoe dit nu mogelijk is. J. Vandenbroucke geeft hiervoor een eenvoudige uitleg¹⁰. Voor de registratie van een geneesmiddel vraagt de Geneesmiddelencommissie om aan te tonen dat het product werkzaam is. Firma's moeten dus één of meerdere RCT's realiseren, waarin wordt aangetoond dat hun product significant werkzamer is dan placebo. Alle andere vragen waarop de clinicus een antwoord zoekt blijven zo onbeantwoord. Er is dus nood aan meer gecontroleerde studies in de eerste lijn, ook en vooral over mineure depressie, en aan vergelijkingen tussen medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak. De studies moeten zeker langer duren: één jaar voor een eerste episode en drie jaar in geval van recidiverende depressie. Alleen op die manier kunnen we een beter zicht krijgen op zowel de werkzaamheid als de ongewenste effecten. De vraag is of de overheid, al dan niet via het RIZIV, een deel van het budget moet vrijmaken om onafhankelijke studies te realiseren, die een antwoord geven op vragen die de arts zich stelt. Deze investering zal niet alleen de volksgezondheid ten goede komen, maar rationeel gebruik van antidepressiva zou ook wel eens kostenbesparend kunnen zijn. Nu de registratie van nieuwe geneesmiddelen zich meer en meer op Europees niveau afspeelt, is het nodig dat de Europese Commissie een kader creëert om onafhankelijke studies te promoten die klinisch relevante vragen onderzoeken.

M. De Meyere

Literatuur

1. RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Juryrapport van de consensusvergadering 11 mei 2006. Brussel: RIZIV, 2007.
2. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry. *BMJ* 2003;326:1171-3.
3. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Systematische reviews en meta-analyses: een inleiding [Editoriaal]. *Minerva* 2007; 6(2):18.
4. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-6.
5. Ioannidis JP, Mulrow CD, Goodman SN. Adverse events: the more you search, the more you find [Editorial]. *Ann Intern Med* 2006;144:298-300.
6. CBO. Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg. Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2005. www.cbo.nl
7. Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HG, Bijl D, et al. NHG-Standaard Depressieve stoornis (depressie). *Huisarts Wet* 2003; 46:614-33.
8. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: management in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline. Number 23, 2004. www.nice.org.uk
9. Prodigy Guidance. Depression (2004). www.cks.library.nhs.uk/depression
10. Vandenbroucke JP. Niveaus van bewijskracht schieten tekort. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:2484.

Multidisciplinaire samenwerking voor depressie

Gilbody S, Bower P, Fletcher J et al. Collaborative care for depression. A cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med* 2006;166:2314-21.

Duiding: P. Chevalier en M. Roland

SAMENVATTING

Klinische vraag

Multidisciplinaire samenwerking betekent meer inbreng van specifiek opgeleide gezondheidswerkers die geen arts zijn. Verbeterd zo'n structurele samenwerking de kwaliteit van de eerstelijnszorg en heeft ze een positief effect op patiënten met een depressie?

Achtergrond

Multidisciplinaire samenwerking in de eerste lijn omvat naast de behandelende arts ook een team van gezondheidswerkers (niet-artsen) met een specifieke opleiding en een individuele zorgcoördinator voor de patiënt ('case manager'). Dit team kan systematisch beroep doen op een deskundige in de geestelijke gezondheidszorg als het gaat om depressie. Deze interventies kunnen variëren in intensiteit: telefonische ondersteuning ter bevordering van de therapietrouw, intensieve opvolging of een gestructureerde psychosociale interventie. Uit vroegere publicaties is gebleken dat deze aanpak zinvol is^{1,2}. Deze studies hadden echter methodologische problemen (vooral heterogeniteit). Inmiddels zijn er nieuwe studies gepubliceerd en is een nieuw literatuuroverzicht zinvol.

Methode

Systematische review en meta-analyse (met cumulatieve meta-analyse)

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsychInfo, Cochrane Library, DARE en referentielijsten van gevonden studies

Geselecteerde studies

Zevenendertig gerandomiseerde, gecontroleerde studies (van de 15 633 referenties die in aanmerking kwamen), die het effect onderzochten van multidisciplinaire samenwerking (waarbij minstens twee van de volgende drie personen betrokken zijn: individuele zorgcoördina-

tor voor de patiënt, eerstelijnsarts, deskundige op vlak van geestelijke gezondheid) in vergelijking met 'gewone zorg' (niet nader omschreven).

Bestudeerde populatie

12 355 patiënten met een depressie behandeld in de eerste lijn

Uitkomstmeting

Verandering in gebruik van antidepressiva: aantal personen dat een antidepressivum neemt of dat beantwoordt aan de richtlijnen voor het gebruik ervan. Evaluatie gebeurde op korte (zes maanden) en op lange termijn (12, 18 en 24 maanden, nadien vijf jaar). De resultaten zijn uitgedrukt als een **standardised mean difference** en geanalyseerd in functie van verschillende criteria: het opvolgen van het samenwerkingsmodel, de context van de studie (V.S. of niet), rekruteringsmethode, bestudeerde populatie (niet-geselecteerde patiënten versus patiënten die om een antidepressivum vroegen), training van de eerstelijnsarts, achtergrond van de individuele zorgcoördinator, supervisie van deze persoon, toevoegen van psychotherapie aan de behandeling, aantal 'case-management'-sessies. Voor de pooling gebruikte men het random effects model.

Resultaten

De resultaten voor de primaire uitkomstmaat zijn gegeven in de tabel. Studies in de Verenigde Staten toonden een statistisch significant effect in tegenstelling tot studies, die elders waren uitgevoerd. De specifieke vorming in geestelijke gezondheidszorg van de individuele zorgcoördinator en diens supervisie beïnvloedden de resultaten in gunstige zin. De toevoeging van psychotherapie verbeterde het effect van de interventie niet, kon het opstarten van een behandeling met antidepressiva niet uitstellen en had geen invloed op het aantal 'case-management'-sessies. Goede therapietrouw was een gunstige voorspellende factor.

Tabel: Effect van multidisciplinaire samenwerking versus gewone zorg op verschillende tijdstippen, uitgedrukt in SMD voor verandering van antidepressivumgebruik met 95% betrouwbaarheidsinterval en heterogeniteit van studies (I^2 -test van Higgings of Egger in %).

	SMD	95% BI	Heterogeniteit: I^2 (%)
6 maanden	0,25	0,18 tot 0,32	Matig (50%)
12 maanden	0,31	0,01 tot 0,53	Geen
18 maanden	0,25	- 0,03 tot 0,46	Geen
24 maanden	0,15	- 0,03 tot 0,34	Aanzienlijk (84%)
5 jaar	0,15	0,001 tot 0,30	?



Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat multidisciplinaire samenwerking effectiever is dan gewone zorg wat betreft verbetering van de korte en langetermijnresultaten bij depressie. Dit moet nog bevestigd worden buiten de Verenigde Staten.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische overwegingen

Deze meta-analyse heeft een goede methodologie. De auteurs onderzochten publicatiebias door middel van de **funnel plot methode van Begg** en vonden hiervoor geen aanwijzingen. De heterogeniteit werd geanalyseerd met een **I²-test van Higgins**. Zij voerden eveneens een sensitiviteitsanalyse uit in functie van de criteria van de verschillende studies (*zie resultaten*). Ze erkennen dat een dergelijke analyse slechts hypothesevormend is. Ten slotte doen ze een cumulatieve meta-analyse, waarin ze de verschillende studies op basis van de publicatiedatum aan het model toevoegen. Op die manier kunnen ze vanaf 2000 een statistisch significant voordeel aantonen van multidisciplinaire samenwerking. Alle nadien gepubliceerde studies bevestigen dit resultaat. Het is dus zeer onwaarschijnlijk dat nieuwe studies de resultaten van dit literatuuroverzicht zullen veranderen. Dat toont het belang aan van een cumulatieve meta-analyse.

Anderzijds zijn we bij deze meta-analyse verbaasd over de inhoud van de actieve interventies en van de 'gewone zorg' als vergelijking. Er zijn eveneens vragen over de gebruikte uitkomstmaten. Door het ontbreken van een beschrijving van 'gewone zorg' is het moeilijk om beide behandelingen te vergelijken. Ook de samenwerking tussen de verschillende actoren wordt niet beschreven: welke rol speelt bijvoorbeeld de individuele zorgcoördinator bij de patiënt, bij de behandelende arts en bij de deskundige in de geestelijke gezondheidszorg? De heterogeniteit die men vond in eerdere reviews, is ook hier aanwezig. De vaststelling dat het toevoegen van psychotherapie in deze studie geen meerwaarde oplevert, moet voorzichtig geïnterpreteerd worden: in verschillende studies liet men de patiënt vóór inclusie kiezen tussen psychotherapie en medicatie. Een hele reeks niet-medicamenteuze behandelingen van depressie (behalve gedragstherapie) wordt zo uitgesloten uit de studie en dus uit een mogelijke vergelijking. Het belangrijkste evaluatiecriterium is het opvolgen van praktijkrichtlijnen voor het voorschrijven van een antidepressivum. Alle analyses waren hierop gericht. De auteurs hadden ook andere, eerder harde uitkomstmaten kunnen kiezen, zoals effect op de evo-

lutie van de depressie (Hamilton-score, psychosociale repercussies, aantal suïcides, levenskwaliteit, etc). Ten slotte is het opvallend dat noch de financieringsbron, noch eventuele belangenvermenging vermeld zijn.

Interpretatie van de resultaten

In deze specifieke setting bevestigt deze analyse dat de gunstige kortetermijnresultaten ook op lange termijn blijven bestaan. Voor de gekozen uitkomstmaten is het effect matig sterk, maar identiek aan het effect dat gevonden werd met face-to-face psychotherapie³. De studies die drie partijen in het samenwerkingsmodel opnemen, toonden een tendens tot een beter resultaat dan de studies die minder aan dit model beantwoorden. De auteurs signaleren dat de studies in de Verenigde Staten patiënten met een hoog risico includeren, bijvoorbeeld patiënten met gelijktijdige somatische pathologie of met een ander psychiatrisch probleem zoals angst. De geobserveerde verschillen op lange termijn waren echter statistisch niet significant of waren randsignificant. Over het algemeen gaven de studies van buiten de Verenigde Staten geen gunstige resultaten. Het is daarom nodig om dergelijke zorgmodellen ook in andere regio's te evalueren. De resultaten zijn dus niet te extrapoleren naar depressieve patiënten in de huisartspraktijk in België.

Voor de praktijk

De haalbaarheid van een dergelijk zorgmodel in onze eerstelijnsgezondheidszorg blijft onduidelijk. Is de overheid bereid om te investeren in de noodzakelijke administratieve, logistieke en financiële implicaties? Daarnaast moeten de huisartsen, die doorgaans minder goed opgeleid zijn in het effectief samenwerken op therapeutisch gebied met niet-medici, nog overtuigd worden. De samenwerking die er momenteel bestaat op gebied van palliatieve zorg heeft de mentaliteit al doen evolueren in die richting. De vergrijzing van de bevolking zal ons in de huisartsgeneeskunde waarschijnlijk aanmoedigen (of, naargelang de visie, verplichten) tot samenwerking in de aanpak van chronische ziekten^{4,5}. Los van een eventuele verplichting kan het bewezen voordeel voor de patiënt een belangrijke stimulans zijn.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont aan dat multidisciplinaire samenwerking op de eerste lijn nuttig is bij de behandeling van depressie. Een precieze omschrijving van de interventies ontbreekt echter, evenals een duidelijke beschrijving van de behandelingen waarmee vergeleken wordt. Bovendien worden alleen intermediaire uitkomsten gerapporteerd en is het effect op de prognose van de depressie niet bekend. Op basis van deze meta-analyse kunnen daarom geen conclusies voor de praktijk worden geformuleerd.

Literatuur

1. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289:3145-51.
2. Badamgarav E, Weingarten SR, Henning JM, et al. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2003;160:2080-90.
3. Churchill R, Hunot V, Corney R, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
4. Laperche J, Chevalier P. Huisarts en verpleegkundige: partners in de opvolging van chronische patiënten? *Minerva* 2006;5(6):86.
5. De Cort P, Laekeman G. Apotheker en patiëntenzorg. *Minerva* 2007;6(1):1.

Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD

Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

Duiding: JP. Sturtewagen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een combinatietherapie met salmeterol en fluticason versus placebo of beide producten in monotherapie, op mortaliteit bij COPD-patiënten?

Achtergrond

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij COPD-patiënten de mortaliteit daalt door gebruik van inhalatiecorticosteroiden¹. Dit effect zou versterkt worden door de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende β_2 -mimetica².

Bestudeerde populatie

In 444 centra in 42 landen rekruteerde men 8 554 COPD-patiënten tussen 40 en 80 jaar, die rookten of hadden gerookt, met een voorgeschiedenis van minstens tien pakjaren. De diagnose van COPD was gesteld op basis van een $FEV_1/FVC < 0,70$, een pre-bronchodilatator $FEV_1 < 60\%$ van de voorspelde waarde en een toename van de $FEV_1 < 10\%$ dan voorspeld na inhalatie van salbutamol. Exclusiecriteria: astma of andere niet-COPD longaandoening, chronisch gebruik van orale corticosteroiden, gebruik van studiemedicatie in de afgelopen vier weken, recente exacerbatie waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. In de studie werden 6 184 patiënten van gemiddeld 65 jaar oud en een gemiddelde prebronchodilatator FEV_1 van 44% opgenomen. Meer dan de helft van de patiënten had in het jaar vóór inclusie inhalatiecorticosteroiden en/of langwerkende β_2 -mimetica gebruikt en 57% had een exacerbatie doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek werden de patiënten na een inlooperperiode van twee weken gedurende drie jaar verdeeld over vier behandelgroepen: placebo (n=1 524), salmeterol (n=1 521), fluticason (n=1 534)

of salmeterol + fluticason (n=1 533). Salmeterol 50 μ g en fluticason 500 μ g werden via een poederinhalator tweemaal daags toegediend. De patiënten werden om de twaalf weken teruggezien voor anamnese en klinisch onderzoek. Om de 24 weken werd een spirometrisch onderzoek uitgevoerd.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt: tijd tot overlijden als gevolg van gelijk welke oorzaak. Secundaire eindpunten: de exacerbatiefrequentie (symptomatische verslechtering van COPD die een behandeling met antibiotica, systemische corticosteroiden en/of hospitalisatie vereist), de algemene gezondheidstoestand (**St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**) en de resultaten van spirometrie. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Van de 6 112 geïncludeerde patiënten overleden er 875 over een periode van drie jaar. In vergelijking met placebo was er geen significante daling van mortaliteit in de drie groepen. Er was wel een significante stijging in mortaliteit in de fluticasongroep versus de combinatiegroep (zie tabel 1). Vergeleken met de placebogroep waren er significant minder exacerbaties per jaar in de combinatie-, salmeterol- en fluticasongroep (zie tabel 2). Om één exacerbatie per jaar te vermijden moeten vier patiënten met de combinatie behandeld worden in plaats van placebo. SGRQ-score en FEV_1 waren significant meer verbeterd in de combinatiegroep versus de andere groepen. Het risico van pneumonie was significant hoger in de combinatie- (19,6%) en de fluticasongroep (18,3%) dan in de placebogroep (12,3%; $p < 0,001$ voor het verschil met beide groepen) en de salmeterolgroep (13,3%). Er was geen verschil in optreden van fractures, cardiale incidenten en cataract tussen de vier groepen.



Literatuur

1. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;289:3145-51.
2. Badamgarav E, Weingarten SR, Henning JM, et al. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2003;160:2080-90.
3. Churchill R, Hunot V, Corney R, et al. A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technol Assess* 2001;5:1-173.
4. Laperche J, Chevalier P. Huisarts en verpleegkundige: partners in de opvolging van chronische patiënten? *Minerva* 2006;5(6):86.
5. De Cort P, Laekeman G. Apotheker en patiëntenzorg. *Minerva* 2007;6(1):1.

Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD

Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

Duiding: JP. Sturtewagen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een combinatietherapie met salmeterol en fluticason versus placebo of beide producten in monotherapie, op mortaliteit bij COPD-patiënten?

Achtergrond

Uit retrospectief onderzoek is gebleken dat bij COPD-patiënten de mortaliteit daalt door gebruik van inhalatiecorticosteroiden¹. Dit effect zou versterkt worden door de combinatie van inhalatiecorticosteroiden met langwerkende β_2 -mimetica².

Bestudeerde populatie

In 444 centra in 42 landen rekruteerde men 8 554 COPD-patiënten tussen 40 en 80 jaar, die rookten of hadden gerookt, met een voorgeschiedenis van minstens tien pakjaren. De diagnose van COPD was gesteld op basis van een $FEV_1/FVC < 0,70$, een pre-bronchodilatator $FEV_1 < 60\%$ van de voorspelde waarde en een toename van de $FEV_1 < 10\%$ dan voorspeld na inhalatie van salbutamol. Exclusiecriteria: astma of andere niet-COPD longaandoening, chronisch gebruik van orale corticosteroiden, gebruik van studiemedicatie in de afgelopen vier weken, recente exacerbatie waarvoor systemische corticosteroiden nodig waren. In de studie werden 6 184 patiënten van gemiddeld 65 jaar oud en een gemiddelde prebronchodilatator FEV_1 van 44% opgenomen. Meer dan de helft van de patiënten had in het jaar vóór inclusie inhalatiecorticosteroiden en/of langwerkende β_2 -mimetica gebruikt en 57% had een exacerbatie doorgemaakt.

Onderzoekopzet

In een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek werden de patiënten na een inlooperperiode van twee weken gedurende drie jaar verdeeld over vier behandelgroepen: placebo (n=1 524), salmeterol (n=1 521), fluticason (n=1 534)

of salmeterol + fluticason (n=1 533). Salmeterol 50 μ g en fluticason 500 μ g werden via een poederinhalator tweemaal daags toegediend. De patiënten werden om de twaalf weken teruggezien voor anamnese en klinisch onderzoek. Om de 24 weken werd een spirometrisch onderzoek uitgevoerd.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt: tijd tot overlijden als gevolg van gelijk welke oorzaak. Secundaire eindpunten: de exacerbatiefrequentie (symptomatische verslechtering van COPD die een behandeling met antibiotica, systemische corticosteroiden en/of hospitalisatie vereist), de algemene gezondheidstoestand (**St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**) en de resultaten van spirometrie. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

Resultaten

Van de 6 112 geïncludeerde patiënten overleden er 875 over een periode van drie jaar. In vergelijking met placebo was er geen significante daling van mortaliteit in de drie groepen. Er was wel een significante stijging in mortaliteit in de fluticasongroep versus de combinatiegroep (zie tabel 1). Vergeleken met de placebogroep waren er significant minder exacerbaties per jaar in de combinatie-, salmeterol- en fluticasongroep (zie tabel 2). Om één exacerbatie per jaar te vermijden moeten vier patiënten met de combinatie behandeld worden in plaats van placebo. SGRQ-score en FEV_1 waren significant meer verbeterd in de combinatiegroep versus de andere groepen. Het risico van pneumonie was significant hoger in de combinatie- (19,6%) en de fluticasongroep (18,3%) dan in de placebogroep (12,3%; $p < 0,001$ voor het verschil met beide groepen) en de salmeterolgroep (13,3%). Er was geen verschil in optreden van fracturen, cardiale incidenten en cataract tussen de vier groepen.



Tabel 1: Totale sterfte over drie jaar in de onderzoeksgroepen. Absolute risicoreductie (ARR) en hazard ratio (HR) van mortaliteit.

	Sterfte (%)	ARR vs placebo (%)	HR vs placebo (95% BI)	p-waarde	HR vs combinatie (95% BI)	p-waarde
Placebo	15,2					
Combinatie	12,6	- 2,6	0,825 (0,681 tot 1,002)	0,052		
Salmeterol	13,5	- 1,7	0,879 (0,729 tot 1,061)	0,18	1,068 (0,866 tot 1,235)	0,48
Fluticason	16,0	+ 0,8	1,060 (0,886 tot 1,268)	0,53	1,226 (1,066 tot 1,359)	0,007

Tabel 2: Aantal exacerbaties per jaar in de onderzoeksgroepen. Rate ratio (95% BI en p-waarde) van het aantal exacerbaties per jaar.

	Exacerbatie	Rate ratio versus placebo (95% BI)	p-waarde	Rate ratio versus combinatie (95% BI)	p-waarde
Placebo	1,13				
Combinatie	0,85	0,75 (0,69 tot 0,81)	<0,001		
Salmeterol	0,97	0,85 (0,78 tot 0,93)	<0,001	1,29 (1,21 tot 1,37)	<0,001
Fluticason	0,93	0,82 (0,76 tot 0,89)	<0,001	1,13 (1,02 tot 1,22)	0,02

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de vermindering van de globale mortaliteit in de combinatiegroep versus de andere groepen niet statistisch significant was. Voor de secundaire eindpunten was er wel een statistisch significant voordeel.

Financiering

GlaxoSmithKline

Belangenvermenging

Alle auteurs ontvingen financiële steun van meerdere farmaceutische firma's waaronder GlaxoSmithKline. Twee werknemers van GlaxoSmithKline zaten in de stuurgroep die de studie opzette, het statistische plan goedkeurde en verantwoordelijk was voor het artikel. Een werknemer van de sponsor deed de statistische analyses.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Op methodologisch vlak staat deze studie sterk. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat en de analysemethodes waren vooraf gespecificeerd. Op basis van de resultaten van de ISOLDE-studie⁵ met fluticason, ging men uit van een mortaliteit in de placebogroep van 17% over drie jaar. Het aantal deelnemers dat nodig was voor een power van 90% voor het primaire eindpunt werd bereikt.

De onderzoeksvraag van deze studie is ongetwijfeld interessant. Immers, sinds geruime tijd adviseren richtlijnen inhalatiecorticosteroiden te gebruiken bij COPD-patiënten, met name patiënten met een FEV₁<50% van de voorspelde waarde^{3,4} én frequente exacerbaties (bijvoorbeeld drie in drie jaar)³. Dit advies is gebaseerd op de vaststelling dat corticosteroiden bij dergelijke patiënten het aantal exacerbaties significant verminderen. Ze worden dan ook veel gebruikt, echter zonder bewijs dat hierdoor ook de mortaliteit afneemt. In deze langetermijnstudie probeerde men dit aan te tonen. Geïnspireerd door de resultaten van retros-

pectief onderzoek² opteerden de onderzoekers echter om in eerste instantie een combinatiebehandeling te vergelijken met placebo.

Interpretatie van de resultaten

Er was geen significante daling van de mortaliteit. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de studie 'underpowered' was door de onverwacht lagere mortaliteit in de placebogroep. Het is ook mogelijk dat een deel van de onderzoekspopulatie geen baat heeft bij de combinatiebehandeling. Er werden immers ook patiënten ingesloten die in het voorgaande jaar geen exacerbaties doormaakten. Volgens de GOLD-richtlijn is het doormaken van exacerbaties een criterium voor behandeling met inhalatiecorticosteroiden³. Anderzijds worden de resultaten van eerdere studies bevestigd. Vergeleken met placebo geven alle actieve behandelingen een statistisch significante verbetering van de levenskwaliteit, behalve salmeterol alleen. Aan de klinische relevantie van een daling van 1,2 tot 3,1 op de 100 punten tellende SGRQ-score kan echter getwijfeld worden. De significante toename van het

aantal pneumoniën in de groepen die met fluticason werden behandeld vraagt om verder onderzoek⁶.

Andere studies

Een recente meta-analyse toonde aan dat een behandeling met inhalatiecorticosteroiden het aantal exacerbaties significant vermindert in vergelijking met placebo⁷. Ook in de studie van Calverley et al. zijn er significant minder (milde en ernstige tezamen) exacerbaties en is de FEV₁-daling geringer in de actief behandelde groepen vergeleken met de placebogroep. Van deze

laatste FEV₁-daling kan ook weer de klinische relevantie in vraag gesteld worden. Subgroepanalyse leert dat COPD-gerelateerde overlijdens niet significant vaker voorkomen in de placebogroep dan in de actief behandelde groepen. Voorts waren er geen significante verschillen in de frequentie van andere ongewenste effecten, inclusief het aantal cardiovasculaire voorvallen in de groepen die salmeterol toegediend kregen. Dit is tegenstrijdig met de bevindingen van een meta-analyse van Salpeter et al.^{8,9}, waarin de veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica in vraag wordt gesteld.

BESLUIT



De TORCH-studie kan bij COPD-patiënten geen reductie van de mortaliteit aantonen bij een behandeling met de combinatie van salmeterol en fluticason vergeleken met placebo of met beide producten in monotherapie. De bestaande richtlijnen over gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD blijven daarom gehandhaafd. Er zijn geen argumenten om bij COPD-patiënten systematisch combinatiepreparaten van β_2 -mimetica en corticosteroiden te gebruiken.

Literatuur

1. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
2. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-25
3. www.goldcopd.com
4. National Institute of Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2004. <http://guidance.nice.org.uk/CG12>
5. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
6. Rabe KF. Treating COPD – The TORCH trial, p values, and the dodo. *N Engl J Med* 2007;356:851-4.
7. Gartlehner G, Hansen RR, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Astma en langwerkende β_2 -mimetica

Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-Analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op het optreden van ernstige exacerbaties en wat is de potentiële toxiciteit in de vorm van mortaliteit van langwerkende β_2 -mimetica (LABA) versus placebo in de behandeling van astma?

Achtergrond

Wanneer astma niet meer onder controle is met intermitterende (d.w.z. op geleide van de symptomen) toediening van een kortwerkend β_2 -mimeticum, wordt er aangeraden om te starten met inhalatiecorticosteroiden als standaardbehandeling ter pre-

ventie van exacerbaties¹. Als dit onvoldoende blijkt om een bevredigende astmacontrole te bekomen, kan toediening van een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) overwogen worden. Een mogelijke toxiciteit van LABA's is in de SMART-studie aan het licht gekomen².

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library,



aantal pneumoniën in de groepen die met fluticason werden behandeld vraagt om verder onderzoek⁶.

Andere studies

Een recente meta-analyse toonde aan dat een behandeling met inhalatiecorticosteroiden het aantal exacerbaties significant vermindert in vergelijking met placebo⁷. Ook in de studie van Calverley et al. zijn er significant minder (milde en ernstige tezamen) exacerbaties en is de FEV₁-daling geringer in de actief behandelde groepen vergeleken met de placebogroep. Van deze

laatste FEV₁-daling kan ook weer de klinische relevantie in vraag gesteld worden. Subgroepanalyse leert dat COPD-gerelateerde overlijdens niet significant vaker voorkomen in de placebogroep dan in de actief behandelde groepen. Voorts waren er geen significante verschillen in de frequentie van andere ongewenste effecten, inclusief het aantal cardiovasculaire voorvallen in de groepen die salmeterol toegediend kregen. Dit is tegenstrijdig met de bevindingen van een meta-analyse van Salpeter et al.^{8,9}, waarin de veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica in vraag wordt gesteld.

BESLUIT



De TORCH-studie kan bij COPD-patiënten geen reductie van de mortaliteit aantonen bij een behandeling met de combinatie van salmeterol en fluticason vergeleken met placebo of met beide producten in monotherapie. De bestaande richtlijnen over gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD blijven daarom gehandhaafd. Er zijn geen argumenten om bij COPD-patiënten systematisch combinatiepreparaten van β_2 -mimetica en corticosteroiden te gebruiken.

Literatuur

1. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-7.
2. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002;20:819-25
3. www.goldcopd.com
4. National Institute of Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE 2004. <http://guidance.nice.org.uk/CG12>
5. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
6. Rabe KF. Treating COPD – The TORCH trial, p values, and the dodo. *N Engl J Med* 2007;356:851-4.
7. Gartlehner G, Hansen RR, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006;4:253-62.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:2309-21.
9. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Astma en langwerkende β_2 -mimetica

Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-Analysis: effect of long-acting β -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect op het optreden van ernstige exacerbaties en wat is de potentiële toxiciteit in de vorm van mortaliteit van langwerkende β_2 -mimetica (LABA) versus placebo in de behandeling van astma?

Achtergrond

Wanneer astma niet meer onder controle is met intermitterende (d.w.z. op geleide van de symptomen) toediening van een kortwerkend β_2 -mimeticum, wordt er aangeraden om te starten met inhalatiecorticosteroiden als standaardbehandeling ter pre-

ventie van exacerbaties¹. Als dit onvoldoende blijkt om een bevredigende astmacontrole te bekomen, kan toediening van een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) overwogen worden. Een mogelijke toxiciteit van LABA's is in de SMART-studie aan het licht gekomen².

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library,



website van de Food and Drug Administration (FDA; V.S.) en referenties van de gevonden reviews

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies die gedurende minstens drie maanden langwerkende β_2 -mimetica bij astma evalueerden. In alle studies was het toegelaten om in geval van nood kortwerkende β_2 -mimetica te gebruiken. Dubbele publicaties en studies die ook astmapatiënten met COPD includeerden, zijn uitgesloten. Er was geen enkele taalrestrictie bij de selectie.

Bestudeerde populatie

Van de 139 geïdentificeerde RCT's voldeden er in totaal 19 aan de inclusiecriteria (in 28 studies waren er onvoldoende gegevens over exacerbaties of mortaliteit door astma beschikbaar). In totaal gaat het over 33 826 deelnemers (of 16 848 patiëntjaren) met de volgende basiskarakteristieken: gemiddelde leeftijd ongeveer 37 jaar, evenveel mannen als vrouwen, 15% Afro-Amerikanen, bijkomende behandeling met een inhalatiocorticosteroid bij ongeveer 53%.

Uitkomstmeting

Uitkomstmaten: ernstige exacerbaties die hospitalisatie vereisen, levensbedreigende exacerbaties met intubatie

en ventilatie, en overlijden ten gevolge van astma. Deze laatste uitkomstmaat was enkel in de SMART-studie gerapporteerd². De uitkomstmaten werden uitgedrukt in Odds Ratio en risicoverschillen. Alle analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat. Subgroepanalyses (kinderen jonger dan 12 jaar, volwassenen, formoterol, salmeterol) waren in het protocol voorzien.

Resultaten

De studie-uitval was 20,3% in de β_2 -mimeticagroep en 22,6% in de placebogroep (zie tabel). In totaal werden 15 overlijdens vastgesteld in de LABA-groepen: 13 in de SMART-studie (waarvan drie in de placebogroep) en één in elk van de twee andere studies.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat langwerkende β_2 -mimetica het risico van ernstige exacerbaties en levensbedreigende exacerbaties verhogen evenals het aantal overlijdens ten gevolge van astma.

Financiering

Santa-Clara Valley Medical Center. Deze instantie is in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging

De auteurs vermelden dat er geen belangenvermenging is.

Tabel: Gepoolde resultaten van 19 studies voor de verschillende uitkomstmaten, in Odds Ratio (95% BI) en risicoverschil (95% BI) voor LABA versus placebo in de behandeling van astma.

Uitkomstmaat	OR (95% BI)	Risicoverschil na zes maanden (95% BI)
Exacerbaties met hospitalisatie *	2,6 (1,6 tot 4,3)	0,7% (0,1 tot 1,3)
Exacerbaties met vitaal risico	1,8 (1,1 tot 2,9)	0,12% (0,01 tot 0,3%)
Hospitalisaties met salmeterol	1,7 (1,1 tot 2,7)	
Hospitalisaties met formoterol	3,2 (1,7 tot 6,0)	
Hospitalisaties bij kinderen	3,9 (1,7 tot 8,8)	
Hospitalisaties bij volwassenen	2,0 (1,1 tot 3,9)	
Overlijden door astma	3,5 (1,3 tot 9,3) (=SMART-studie)	0,07 % (0,01 tot 0,1) voor de 19 studies; 0,06% voor de 47 studies

* zonder de SMART-studie, waarin deze uitkomstmaat niet is gerapporteerd.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch correct uitgevoerd. Bij pooling van de resultaten voor de uitkomst 'exacerbaties waarvoor hospitalisatie nodig is' (de uitkomst met het grootste absolute risicoverschil) wordt de belangrijkste studie, de SMART-studie, niet geïnccludeerd. In de SMART-studie is deze uitkomst immers niet gerapporteerd. Er is geen statistische heterogeniteit tussen de gepoolde studies. De klinische heterogeniteit is echter door de auteurs niet onderzocht. Zijn de resultaten beïnvloed door de ernst van het astma bij aanvang? Zijn ook andere geneesmiddelen gebruikt en kunnen deze de resultaten beïnvloed hebben? Anderzijds wijst de SMART-studie op een mogelijke impact van gene-

tische of raciale factoren. Deze meta-analyse levert geen bijkomende informatie over deze vraag door een gebrek aan precieze gegevens. Alle studies (op twee na) zijn gesponsord door firma's die LABA's produceren. Al deze factoren verzwakken de mogelijke conclusies van deze meta-analyse. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies is geëvalueerd. Men had deze variabele moeten gebruiken voor een sensitiviteitsanalyse, maar omdat de methodologische kwaliteit van alle studies goed was, is dat niet gebeurd. De 28 studies zonder geschikte informatie over exacerbaties of overlijden ten gevolge van astma zijn wel in een sensitiviteitsanalyse voor de evaluatie van mortaliteit geïnccludeerd. Dit veranderde de resultaten niet.

Toxiciteit van β_2 -mimetica

Verschillende berichten en publicaties wijzen op een toxiciteit van kortwerkende β_2 -mimetica bij astma. Deze toxiciteit zou gerelateerd zijn aan de gebruikte dosis (apparaat van toediening, concentratie of misbruik) isoproterenol, fenoterol of salbutamol³. Na het signaleren van meerdere overlijdens geassocieerd aan het gebruik van salmeterol, is een prospectieve studie opgezet: de SMART-studie². Deze studie volgde 26 000 patiënten gedurende zes maanden en stelde met LABA een viervoudige toename vast van het risico van overlijden door astma (2 overlijdens per 1 000 patiënt-jaren). Het is niet duidelijk of patiënten die tevens leden aan COPD uitgesloten waren. Mortaliteit ten gevolge van COPD werd opgeteld bij de mortaliteit door astma (zoals één overlijden in de placebogroep en tevens één in de salmeterolgroep als gevolg van COPD, maar misschien waren er nog andere overlijdens die niet werden gekoppeld aan COPD). Dit kan de resultaten in de ene of de andere richting vertekend hebben. Twee observationele studies hadden al een stijging aangetoond van het risico van overlijden door salmeterol bij astma^{4,5}. In slechts één van de twaalf studies is een significante stijging van het aantal hospitalisaties vastgesteld. Slechts één studie toonde een toename van de mortaliteit die randsignificant was (95% BI van de Odds Ratio 1,0 tot 2,8)². In deze laatste studie was er echter geen verschil voor de primaire uitkomstmaat overlijden en levensbedreigend risico. De stijging van de mortaliteit in de meta-analyse berust dus bijna uitsluitend op de resultaten van de SMART-studie, met een NNH van 1 759

(95% BI 531 tot 14 650) voor deze frequente ziekte². Een subgroepanalyse toont aan dat het risico vooral is toegenomen in de populatie van Afro-Amerikanen (met ernstiger astma bij aanvang), bij patiënten bij wie de astma zeer slecht onder controle was en in de groep waarin minder dan 50% van de deelnemers aanvankelijk inhalatiecorticosteroiden gebruikte (zonder aanwijzing van gebruik tijdens de studie). Dit is het belangrijkste voorbehoud van zeer veel experts bij deze studie; zij besluiten dat LABA niet gebruikt mag worden als monotherapie bij astma^{3,6}. In hun meta-analyse hebben de auteurs de studies, waarin meer dan 75% van de patiënten tegelijkertijd inhalatiecorticosteroiden kreeg, afzonderlijk bestudeerd. Bij pooling van de resultaten stelden ze eveneens een stijging vast van het risico van hospitalisatie bij gebruik van LABA. Enkel een meta-analyse op basis van individuele gegevens 'wel of geen co-behandeling met inhalatiecorticosteroiden' zou hier duidelijkheid kunnen verschaffen.

Is het risico even groot met formoterol als met salmeterol? De studie van Wolfe⁷, die op hetzelfde moment is gepubliceerd als de SMART-studie, toont geen toegenomen risico met formoterol. Deze studie duurde echter veel korter (16 weken) dan de SMART-studie (28 weken) en includeerde patiënten met minder ernstig astma, die vaker inhalatiecorticosteroiden (62,4%) gebruikten. Bovendien was de studie niet opgezet om een verschil aan te tonen versus placebo, maar tussen twee doses van formoterol (geen verschil aangetoond). Salpeter et al. menen dat beide geneesmiddelen het hospitalisatierisico vergroten.

BESLUIT



De auteurs van deze meta-analyse, waarin het gewicht van één enkele studie zeer belangrijk (80%) is, besluiten dat bij astmapatiënten langwerkende β_2 -mimetica (LABA) het risico van ernstige exacerbaties en zelfs van overlijden vergroten in vergelijking met placebo. Aangezien volledige individuele gegevens in deze analyse ontbreken, zijn de conclusies - op basis van eveneens zwakke resultaten - weinig betrouwbaar. Een risico kan echter niet worden uitgesloten. Er is veel discussie over een eventueel beschermend effect van inhalatiecorticosteroiden tegen dit risico van LABA. Alhoewel er momenteel onvoldoende harde argumenten zijn om de huidige praktijkrichtlijnen in vraag te stellen, zijn voorzichtigheid en farmacovigilantie nodig. Er is dringend nood aan goede studies die dit verder onderzoeken.

Literatuur

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.
2. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
3. O'Byrne PM, Adelroth E. Beta2 de ja vu. *Chest* 2006; 129:3-5.
4. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;17;306:1034-7.
5. Martin RM, Shakir S. Age- and gender-specific asthma death rates in patients taking long-acting beta2-agonists: prescription event monitoring pharmacovigilance studies. *Drug Saf* 2001;24:475-81.
6. Smith B, Roy A. Review: long acting beta agonists increase severe asthma exacerbations and asthma related deaths in children and adults. *Evid Based Med* 2007;12:10. Comment on Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-Analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
7. Wolfe J, Laforce C, Friedman B, et al. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 2006;129:27-38.

Kan rosiglitazon diabetes voorkomen?

DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1096-105.

Duiding: P. Van Crombrugge



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van rosiglitazon versus placebo op het ontstaan van diabetes mellitus type 2 bij patiënten met een gestoorde nuchtere glykemie of glucosetolerantie?

Achtergrond

Een gestoorde nuchtere glykemie of een gestoorde glucosetolerantie verhogen de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2. Het effect van leefstijlinterventies en medicatie (acarbose, metformine, orlistat, en troglitazon) op de incidentie van diabetes in deze populatie werd reeds in verschillende studies onderzocht^{1,2} (zie overzicht p. 84).

Bestudeerde populatie

In 191 onderzoekscentra in 21 landen rekruteerde men 24 592 volwassenen ≥ 30 jaar. Inclusiecriteria: gestoorde nuchtere glykemie (6,1 tot 7,0 mmol/l (110 tot 126 mg/dl) en twee uur na toedienen van 75 g glucose $< 11,1$ mmol/l (< 200 mg/dl)) of een gestoorde glucosetolerantie (nuchtere glykemie $< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) en twee uur na toedienen van 75 g glucose $\geq 7,8$ mmol/l en $< 11,1$ mmol/l (≥ 140 en < 200 mg/dl)). Exclusie: personen met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus, hartfalen of een intolerantie voor thiazolidinediones. 5 269 personen met een gemiddelde leeftijd van 54,7 (SD 11) jaar (60% vrouw) en een gemiddelde BMI van ongeveer 31 (SD 5,6) werden opgenomen in de studie. Bij 57% was alleen de glucosetolerantie gestoord, bij 14% alleen de nuchtere glykemie en bij de rest beide.

Onderzoeksofzet

Na een placebo inlooperperiode van 17 dagen werden de patiënten, die $\geq 80\%$ van de medicatie hadden ingenomen, dubbelblind gerandomiseerd in twee groepen: een interventiegroep die dagelijks 8 mg rosiglitazon nam ($n = 2 635$) en een placebogroep ($n = 2 634$). Tijdens het verloop van de studie kregen alle deelnemers herhaaldelijk advies over gezonde voeding en leefstijl. De resultaten van de interventie met ramipril zijn elders gepubliceerd.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt: incidentie van diabetes mellitus en overlijden. Secundaire eindpunten: terugkeer naar normale nuchtere glykemie en normale glucosetolerantie, een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire gebeurtenissen (MI, CVA, cardiovasculair overlijden,

revascularisatieprocedures, hartfalen, nieuw ontstane angor, ventriculaire aritmieën met reanimatie), de individuele componenten van dit samengestelde eindpunt, renale incidenten en glykemie. De analyse werd uitgevoerd volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

De mediane studieduur was drie jaar (range 2,5 tot 4,7). Slechts 71,7% in de rosiglitazongroep en 75,1% in de placebogroep was therapietrouw ($\geq 80\%$ van de medicatie ingenomen) op het einde van de studie. In de rosiglitazongroep bereikten significant minder personen het primaire eindpunt dan in de placebogroep (zie tabel). Dit effect werd niet beïnvloed door aan- of afwezigheid van gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucosetolerantie aan het begin van de studie, de regio waarin men woonde, etniciteit, geslacht of leeftijd. Het effect was significant groter bij personen met een BMI > 28 vs < 28 en een tailleheup ratio > 104 vs $< 91,5$ cm. In de rosiglitazongroep bereikten 1 330 (50,5%) personen normoglykemie versus 798 personen in de placebogroep (HR 1,71; 95% BI 1,5 tot 1,87; $p < 0,0001$). Er was geen significant verschil in het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen tussen de rosiglitazon- en de placebogroep, behalve voor hartfalen (14 patiënten in de rosiglitazon- versus 2 in de placebogroep; $p = 0,01$). Er was 2,2 kg meer gewichtstoename in de rosiglitazongroep vergeleken met placebo ($p < 0,0001$), met vooral een toename in heupomtrek ($p < 0,0001$).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij volwassenen met een gestoorde nuchtere glykemie en/of een gestoorde glucosetolerantie, dagelijkse inname van 8 mg rosiglitazon over een periode van drie jaar de incidentie van diabetes mellitus type 2 reduceert en de kans op normoglykemie verhoogt.

Financiering

Canadian Institutes of Health Research, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline en King Pharmaceuticals. De sponsors maakten deel uit van de stuurgroep maar hadden geen rol in de verzameling, de analyse en de publicatie van de resultaten.

Belangenvermenging

Verscheidende auteurs ontvingen honoraria van de sponsorende farmaceutische firma's.

Tabel: Primair eindpunt (diabetes en overlijden), incidentie van diabetes en overlijden in de rosiglitazon- en de placebogroep.

	Rosiglitazon	Placebo	HR (95% BI)	p-waarde
Primair eindpunt	306 (11,6%)	686 (26,0%)	0,40 (0,35 tot 0,46)	<0,0001
Diabetes	280 (10,6%)	658 (25,0%)	0,38 (0,33 tot 0,44)	<0,0001
Overlijden	30 (1,1%)	33 (1,3%)	0,91 (0,55 tot 1,49)	0,7

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

In deze dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT rapporteert men een intermediaire uitkomstmaat, 'preventie van ontstaan van diabetes', in plaats van de klinisch veel belangrijker uitkomst 'vermijden of vertragen van micro- en macrovasculaire complicaties'. Dit is echter moeilijker te bestuderen. Ook alle andere vroeger uitgevoerde studies hieromtrent gebruikten deze intermediaire uitkomstmaat (zie overzicht p. 84).

Effect op lange termijn onduidelijk

Deze studie bevestigt nogmaals het hoge risico van het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 bij obese personen met gestoorde nuchtere glykemie of glucosetolerantie: 25% over drie jaar in de placebogroep. De DREAM-studie toont aan dat rosiglitazon de evolutie naar diabetes type-2 significant afremt met ongeveer 60%. De auteurs berekenen dat voor iedere 1 000 personen behandeld met rosiglitazon gedurende drie jaar, er 144 minder personen diabetes zullen krijgen, ten koste van vier tot vijf gevallen van hartfalen extra. Of dit effect blijft op lange termijn (studieduur was gemiddeld drie jaar) en na het stoppen van de medicatie is onbekend. Het is evenmin duidelijk of dit ook zal resulteren in een daling van de cardiovasculaire, renale, retinale en andere complicaties van diabetes.

Zoals bij alle glitazones was een gewichtstoename te verwachten (ongeveer 2 kg). Deze berust voor een deel op toename van vetweefsel (maar ter hoogte van de heup en dus metabool minder ongunstig). De kleine, doch significante, stijging van de frequentie van hartfalen in de rosiglitazongroep was 10 keer lager dan in de ProACTIVE-studie³. Maar de patiënten geïncludeerd in de ProACTIVE-studie hadden een duidelijk hoger cardiovasculair risico dan in de DREAM-studie.

Alhoewel er geen botfracturen zijn vermeld, is dit toch het signaleren waard. In een addendum van de recente ADOPT-studie⁴ rapporteert men namelijk met rosiglitazon een significante stijging van het aantal fracturen van humerus, hand en voet, echter alleen bij vrouwen. Inmiddels heeft de fabrikant van een ander glitazon (pioglitazon) een analoog probleem gesignaleerd, zodat het vermoedelijk om een klasse-effect gaat. Ook dierproeven suggereren een ongunstige invloed van glitazones op het botmetabolisme.

Opvallend in deze kortdurende studie is dat aan het einde van de studie slechts 71,7% van de rosiglitazongroep en 75,1% van de placebogroep minstens 80% van de studiemedicatie hadden genomen. Dit toont nogmaals hoe moeilijk het is om asymptomatische personen te motiveren om levenslang preventieve medicatie te nemen.

Andere studies

Met deze studie voegt rosiglitazon zich bij de groep van interventies die de evolutie naar diabetes kunnen tegenhouden bij patiënten met gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucosetolerantie. De risicodaling van 60% komt overeen met wat door leefstijlinterventies bekomen werd^{1,5} (zie overzicht p. 84). Met troglitazon (dat inmiddels van de markt is genomen wegens risico van leverinsufficiëntie) werd een zelfde resultaat bekomen als in deze trial⁶. Het effect van acarbose (een alfa-glucosidaseblokker)^{2,7} en orlistat (een lipaseremmer)⁸ was lager dan met rosiglitazon. In de DPP⁹ was het algemene effect met metformine minder, maar in de obese subgroep vergelijkbaar met de resultaten van de DREAM-studie. Van de tot nu toe bestudeerde interventies kon men enkel met dieet en leefstijlmaatregelen een beschermend effect aantonen dat voortduurde tot vier jaar na de interventie.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij obese patiënten met gestoorde nuchtere glykemie of gestoorde glucosetolerantie, behandeling gedurende drie jaar met rosiglitazon 8 mg/d de incidentie van diabetes type-2 kan reduceren. Het beschermende effect van rosiglitazon weegt echter niet op tegen de onzekerheid over een langdurige blijvende bescherming, het risico van ernstige ongewenste effecten (hartfalen), de hoge kostprijs en de onzekerheid over een bescherming tegen het ontstaan van latere diabetescomplicaties.

In de praktijk zal men bij patiënten met gestoorde nuchtere glykemie of glucosetolerantie in de eerste plaats de voordelen van een matige calorierestrictie door gezonde voeding in combinatie met een matige verhoging van fysieke activiteit voorstellen. Enkel voor hoogrisicopatiënten met verdere evolutie van hun glucose-intolerantie kan men een medicamenteuze interventie overwegen. Metformine en acarbose hebben hierbij de voorkeur vanwege hun betere veiligheid.

Literatuur

1. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
2. Vermeire E. Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2. *Minerva* 2003;2(3):49-50.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
5. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
6. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
7. Chiasson J-L, Josse RG, Hanefeld M, et al, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Productnamen

Acarbose: Glucobay®

Metformine: Glucophage®

Orlistat: Xenical®

Pioglitazon: Actos®

Rosiglitazon: Avandia®

Behandeling van een eerste acute enkeldistorsie

Beynon BD, Renström PA, Haugh L, et al. A prospective, randomized clinical investigation of the treatment of first-time ankle sprains. *Am J Sports Med* 2006;34:1401-12.

Duiding: P. Wyffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij een eerste acute enkeldistorsie het effect van verschillende functionele behandelingen ten opzichte van elkaar en ten opzichte van immobilisatie?

Achtergrond

De resultaten van eerdere klinische studies ondersteunen het gebruik van functionele behandelingen zoals elastisch verband of brace, bij acute enkeldistorsies. Deze zijn echter niet met elkaar vergeleken en in de meeste studies is geen onderscheid gemaakt tussen een eerste en een recidiverende enkeldistorsie.

Bestudeerde populatie

Patiënten die zich binnen 72 uur na een buitenenkeltrauma aanmeldde op de spoedafdeling van twee universitaire ziekenhuizen of studenten die een universitair gezondheidscentrum of een trainer om dezelfde reden hadden gecontacteerd. Exclusiecriteria: onder andere: <16 en >65 jaar, recidief enkeldistorsie en radiologisch aangetoonde fractuur. Uiteindelijk werden 212 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 26 tot 32 jaar geïncludeerd: 30% had een graad I, 55% een graad II en 15% een graad III enkeldistorsie.

Onderzoeksopzet

Na indeling in drie groepen volgens de ernst van het trauma (kwalificatie van Bergfeld graad I, II en III, zie kader) werden de patiënten in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek verdeeld over de volgende behandelingen: elastisch verband, brace, elastisch verband gecombineerd met brace, gipsverband. Daarnaast kregen alle patiënten (via geschreven instructies) een zelfde rehabilitatieprogramma. De patiënten hielden een dagboek bij waarin ze hun klachten scoorden door middel van een visuele analoge schaal. Na zes maanden werden ze teruggezien op consultatie.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: tijd nodig om weer normaal (zoals vóór het trauma) te stappen en trappen te lopen. Secundaire uitkomsten: de tijd nodig om weer het volle gewicht (zonder pijn) op de aangetaste enkel te kunnen dragen en opnieuw dagelijkse activiteiten en sportactiviteiten te kunnen uitvoeren. Tertiaire uitkomstmaat: herval van enkeldistorsie, enkel functie en bewegingsuitslag van het enkelgewricht zes maanden na het trauma. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Literatuur

1. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-7.
2. Vermeire E. Farmacologische preventiestrategie voor diabetes type 2. *Minerva* 2003;2(3):49-50.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
5. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
6. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
7. Chiasson J-L, Josse RG, Hanefeld M, et al, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
8. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Productnamen

Acarbose: Glucobay®

Metformine: Glucophage®

Orlistat: Xenical®

Pioglitazon: Actos®

Rosiglitazon: Avandia®

Behandeling van een eerste acute enkeldistorsie

Beynon BD, Renström PA, Haugh L, et al. A prospective, randomized clinical investigation of the treatment of first-time ankle sprains. *Am J Sports Med* 2006;34:1401-12.

Duiding: P. Wyffels



SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij een eerste acute enkeldistorsie het effect van verschillende functionele behandelingen ten opzichte van elkaar en ten opzichte van immobilisatie?

Achtergrond

De resultaten van eerdere klinische studies ondersteunen het gebruik van functionele behandelingen zoals elastisch verband of brace, bij acute enkeldistorsies. Deze zijn echter niet met elkaar vergeleken en in de meeste studies is geen onderscheid gemaakt tussen een eerste en een recidiverende enkeldistorsie.

Bestudeerde populatie

Patiënten die zich binnen 72 uur na een buitenenkeltrauma aanmeldde op de spoedafdeling van twee universitaire ziekenhuizen of studenten die een universitair gezondheidscentrum of een trainer om dezelfde reden hadden gecontacteerd. Exclusiecriteria: onder andere: <16 en >65 jaar, recidief enkeldistorsie en radiologisch aangetoonde fractuur. Uiteindelijk werden 212 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 26 tot 32 jaar geïncludeerd: 30% had een graad I, 55% een graad II en 15% een graad III enkeldistorsie.

Onderzoeksopzet

Na indeling in drie groepen volgens de ernst van het trauma (kwalificatie van Bergfeld graad I, II en III, zie kader) werden de patiënten in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek verdeeld over de volgende behandelingen: elastisch verband, brace, elastisch verband gecombineerd met brace, gipsverband. Daarnaast kregen alle patiënten (via geschreven instructies) een zelfde rehabilitatieprogramma. De patiënten hielden een dagboek bij waarin ze hun klachten scoorden door middel van een visuele analoge schaal. Na zes maanden werden ze teruggezien op consultatie.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: tijd nodig om weer normaal (zoals vóór het trauma) te stappen en trappen te lopen. Secundaire uitkomsten: de tijd nodig om weer het volle gewicht (zonder pijn) op de aangetaste enkel te kunnen dragen en opnieuw dagelijkse activiteiten en sportactiviteiten te kunnen uitvoeren. Tertiaire uitkomstmaat: herval van enkeldistorsie, enkel functie en bewegingsuitslag van het enkelgewricht zes maanden na het trauma. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Bij 172 (81%) patiënten waren de primaire en secundaire uitkomst en bij 130 (61%) patiënten ook de tertiaire uitkomst bekend op het einde van de studie. Patiënten met een graad I enkeldistorsie, die zowel een elastisch verband als een brace droegen, hadden de helft minder tijd nodig om weer normaal te stappen en trappen te lopen dan patiënten die slechts één van deze behandelingen kregen (*zie tabel*).

Patiënten met een graad II enkeldistorsie konden het snelst normaal stappen en trappen lopen met een combinatie van elastisch verband en brace. De combinatie van elastisch verband en brace reduceerde de tijd tot herstel met 40% ten opzichte van gips. Bij patiënten met een graad III enkeldistorsie was er geen verschil tussen tien dagen brace versus loopgips. Voor graad I enkeldistorsies werden sportactiviteiten significant ($p=0,01$) sneller hervat na brace + elastisch verband versus brace. Voor

graad II was er significant ($p<0,0009$) sneller herneming van dagelijkse activiteiten en sportactiviteiten met elastisch verband of combinatie brace + elastisch verband versus gips. Na zes maanden was er tussen de verschillende behandelingen geen verschil in hervalfrequentie en bewegingsuitslag van het enkelgewricht.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling van een eerste enkeldistorsie graad I of II met de combinatie van elastisch verband én brace sneller leidt tot functieherstel dan elastisch verband, brace of loopgips gedurende tien dagen.

Financiering

Aircast Inc.

Belangenvermenging

De auteurs vermelden dat er geen belangenvermenging is.

Tabel: Primaire uitkomst (aantal dagen nodig om weer normaal te kunnen stappen en trappen te lopen) voor de verschillende behandelingen volgens de ernst van de enkeldistorsie.

	Stappen	Trappen lopen
Graad 1		
Elastisch verband	11,16 [†]	12,05 [‡]
Brace	10,33 [†]	11,43 [‡]
Elastisch verband + Brace	4,62 [†]	5,46 [‡]
Graad 2		
Elastisch verband	11,67	13,38
Brace	13,38	16,38
Elastisch verband + Brace	10,10*	11,72*
Gips	24,12*	27,94*
Graad 3		
Brace	18,56	18,31
Gips	19,00	21,08

[†] $p=0,004$ elastisch verband + brace versus elastisch verband en $p=0,0008$ voor elastisch verband + brace versus brace

[‡] $p=0,008$ voor elastisch verband + brace versus elastisch verband en $p=0,003$ voor elastisch verband + brace versus brace

* $p=0,0001$ voor elastisch verband + brace versus gips

Kwalificatie van de ernst van een enkeldistorsie volgens Bergfeld:

Een **graad I** distorsie wordt veroorzaakt door een gedeeltelijke scheur van het laterale ligamentaire complex.

Een **graad II** distorsie wordt veroorzaakt door een gescheurd talofibulair ligament zonder aantasting van het calcaneofibulair ligament, wat leidt tot functieverlies, gedeeltelijke ligamentaire instabiliteit (positieve voorste schuiflade), zwelling en bloeding, en lokale drukpijn.

Een **graad III** distorsie wordt veroorzaakt door een volledige ruptuur van het laterale ligamentaire complex, met uiteraard een uitgesproken instabiliteit tot gevolg met een quasi volledig verlies van de functie, diffuse zwelling en bloeding, uitgesproken drukpijn.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Er zijn enkele methodologische problemen met deze studie. Er wordt niet vermeld hoeveel patiënten in elke behandelgroep werden opgenomen. Men onderzocht wel of er sprake was van bias bij de indeling in groepen

door de eerste twintig patiënten door twee onafhankelijke onderzoekers te laten indelen in graad I, II en III. Men vond geen verschil in het resultaat van deze triage, maar garandeert dit dat de 200 andere patiënten correct werden getrieed? Er zijn nergens betrouw-

baarheidsintervallen van de resultaten gegeven. Het is bovendien merkwaardig dat in een follow-up onderzoek van zes maanden geen gewag wordt gemaakt van de blijvende verwikkelingen van een enkeldistorsie, zoals traumatische arthritis, peeschede-aandoeningen van de m. peroneus, sinus tarsi syndroom, instabiliteit en posterieur tibiotalair compressiesyndroom. Het onderzoek is gefinancierd door Aircast Inc. en het abstract leest als een advertentie voor de Air-Stirrup, waardoor de conclusies minder geloofwaardig zijn.

Interpretatie van de resultaten

De selectie van patiënten gebeurde in universitaire centra. Het ging bovendien voornamelijk om jonge patiënten en bij 35 tot 70% ging het om sportletsels. We kunnen de resultaten dus niet zomaar extrapoleren naar de huisartspraktijk. Het feit dat er bij iedereen een radiologische opname werd gemaakt impliceert dat men de 'Ottawa enkelregels' niet heeft toegepast, wat in de WVVH-Aanbeveling wordt geadviseerd en reeds eerder in Minerva werd gepubliceerd². Ook de indeling in drie graden van ernst komt niet overeen met de Aanbeveling en de NHG-Standaard^{4,5}. Deze stellen een indeling voor die in de praktijk veel eenvoudiger is: *verrekking*, waarbij geen specifieke behandeling nodig is, *ruptuur* en *breuk*. In het tweede geval wordt taping met niet-elastisch materiaal of een brace en in het derde geval een totale immobilisatie aangeraden. Het is merkwaardig dat er in de studie getaped werd met elastisch materiaal en niet met niet-elastisch materiaal. Om enige stabiliteit te geven moet elastisch materiaal namelijk zeer strak aangespannen worden. Dit geeft veel lokale druk en dus ook meer pijn.

De interpretatie van de resultaten in het abstract is op zijn minst tendentius. Voor een graad I enkeldistorsie zou de tijd tot normaal stappen gehalveerd zijn, maar de normale dagelijkse activiteiten zijn bij alle behandelingen na ongeveer één week weer mogelijk. Onbelemmerd sporten is na twaalf dagen (elastisch verband) of na acht dagen (gecombineerde behandeling) weer mogelijk. Dit laatste betekent een winst van 30%, maar deze winst is relatief: iedereen is immers weer snel normaal aan het stappen en sporten. Voor graad II is er een voordeel van 1,57 dagen voor de primaire uitkomst met de gecombineerde behandeling versus de elastische tape, maar 2,21 dagen nadeel voor de secundaire uitkomst (weer onbelemmerd kunnen sporten). Voor graad III is het duidelijk dat volledige immobilisatie geen voordeel biedt ten opzichte van partiële immobilisatie, maar wel veel nadelen heeft (atrofie, verlies van proprioceptie, kans op diepe veneuze trombose, economisch verlies).

Andere studies.

Twee Cochrane reviews concluderen dat een functionele behandeling de meest gunstige strategie is bij distorsie van de buitenenkel in vergelijking met een totale immobilisatie met gips^{4,5}. Het is echter moeilijk om de verschillende strategieën van functionele behandeling (tape, elastisch verband of brace) met elkaar te vergelijken, omdat de studies heterogeen en vaak van slechte kwaliteit zijn. De Aanbeveling stelt dat er geen harde argumenten zijn om te kiezen voor de ene of de andere behandeling, maar dat de clinicus zich vooral zal laten leiden door bijkomende factoren. Bijvoorbeeld, in geval van allergie voor tape of zwelling zal men niet kiezen voor een tape.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij jonge patiënten die bij het sporten een enkeldistorsie opliepen een behandeling met een brace en elastisch verband eerder leidt tot herstel van de normale functie dan elk van beide behandelingen afzonderlijk of een gipsimmobilisatie van tien dagen. Er zijn echter methodologische beperkingen en onvoldoende argumenten om de richtlijnen van de WVVH-Aanbeveling Enkeldistorsie aan te passen. Voor een graad I enkeldistorsie (verrekking) rust de patiënt binnen zijn pijngrenzen zonder specifieke behandeling; voor een graad II (partiële of volledige ruptuur) is een tape met niet-elastisch materiaal of een brace aangewezen en voor graad III een totale immobilisatie.

Literatuur

1. Wijffels P, De Naeyer P, Van Royen P. Enkeldistorsie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;9:382-93. Eerste opvolgrapport augustus 2003: www.domusmedica.be/files/enkeldistorsie_update.pdf.
2. Chevalier P. Ottawa enkelregels ter uitsluiting van een fractuur. *Minerva* 2003;2(7):111-3.
3. Goudswaard A, Thomas S, Van Den Bosch W, et al. NHG-Standaard. Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7. <http://nhg.artsennet.nl>
4. Kerhoffs GMMJ, Struijs PAA, Marti RK, et al. Different functional treatment strategies for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.
5. Kerhoffs GMMJ, Rowe BH, Assendelft WJJ, et al. Immobilisation and functional treatment strategies for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.

Is kinesitherapie beter dan infiltratie bij epicondylitis?

Bisset L, Beller E, Jull G, et al. Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomised trial. *BMJ* 2006;333:939-44

Duiding: A. Vanwelde

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van kinesitherapie versus afwach-
tende houding en corticosteroidinfiltraties bij radiale
epicondylitis?

Achtergrond

Epicondylitis treft jaarlijks 1 tot 3% van de volwassen
bevolking. De incidentie wordt geschat op 4 tot 7 per
1 000 patiënten per jaar. De meeste gevallen worden
behandeld door de huisarts. Er zijn weinig gegevens
over de superioriteit van één behandeling versus een
andere of versus een afwachende houding¹.

Bestudeerde populatie

In Australië werden 198 volwassenen met een gemid-
delde leeftijd van 47,6 jaar (35% vrouw) en met een
klinische diagnose van epicondylitis sinds minstens
zes weken, opgenomen in de studie. Exclusiecriteria:
o.a. elke behandeling van de elleboog in de voorbije
zes maanden, een bilaterale tenniselleboog, een cervi-
cale radiculopathie, een voorgeschiedenis van luxatie
of fractuur, elleboogchirurgie of peesruptuur.

Onderzoekopzet

In een gerandomiseerde, gecontroleerde, enkelblinde
studie kreeg een groep (n=66) acht sessies (van 30
minuten) kinesitherapie verdeeld over zes weken. De
kinesitherapie bestond uit manipulatie van de elle-
boog en therapeutische oefeningen, alsook het aanle-
ren om manipulaties en oefeningen zelf uit te voeren.
Een tweede groep (n=65) kreeg één infiltratie met
1% lidocaïne (1 cc) + 10 mg triamcinolone acetonide
(1 cc) (en eventueel een tweede na twee weken) en
het advies om progressief de normale activiteiten te
hervatten. Een derde groep (n=67) kreeg alleen spe-
cifieke instructies om de dagelijkse activiteiten aan te
passen en kreeg de toelating om analgetica, warmte,
koude of een sjaal te gebruiken.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaten: globale verbetering (geme-
ten met een Likert-schaal en uitgedrukt als slaagper-
centage en aantal recidieven na zes weken), kracht om
te knijpen zonder pijn en beoordeling van de onder-
zoeker van de ernst van de klachten. Het slagen van de
behandeling was gedefinieerd als een complete gene-
zing of een sterke verbetering op de Likert-schaal van
globale verbetering. Secundaire uitkomstmaten: ernst
van de pijn in de voorbije week en functionele beper-
kingen van de elleboog. De uitkomstmaten werden

gemeten bij het begin en na 3, 6, 12, 26 en 52 weken.
De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat
en per protocol.

Resultaten

Voor de primaire uitkomstmaten hadden de infil-
traties na zes weken een significant beter effect dan
kinesitherapie (behalve voor 'globale verbetering')
of afwachende houding: de slaagpercentages waren
respectievelijk 78%, 65% en 27%. Na 52 weken had-
den de infiltraties voor alle uitkomstmaten significant
minder effect dan kinesitherapie en voor twee van
de drie uitkomsten (globale verbetering en oordeel
over de ernst van de klachten) waren infiltraties niet
beter dan een afwachende houding: slaagpercentages
waren respectievelijk 68%, 94% en 90%. Na 52 weken
werd er geen enkel significant verschil vastgesteld
tussen kinesitherapie en een afwachende houding
voor alle primaire uitkomstmaten (*zie tabel*).

Het aantal recidieven drie tot zes weken na infiltratie
(72%) was hoger dan bij kinesitherapie (8%) of een
afwachende houding (9%). De verschillen waren
echter statistisch niet significant met het voorziene
99% betrouwbaarheidsinterval. In de kinesitherapie-
groep (21%) werden minder analgetica (NSAID's)
genomen dan in de groep met afwachende houding
(55%) of infiltraties (49%).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat na zes weken een therapeu-
tische aanpak, die manipulatie van de elleboog com-
bineert met oefeningen, beter is dan een afwachende
houding en op lange termijn beter is dan corticoste-
roidinfiltraties. Infiltraties zijn effectiever op korte
termijn, maar er is een toegenomen aantal recidieven.
Het merendeel van de epicondylitiden verbetert op
lange termijn door eenvoudige informatie en ergono-
misch advies.

Financiering

University of Queensland en National Health and
Medical Research Council, Primary Health Care
Project Grant, Australia

Belangenvermenging

De auteurs vermelden dat er geen belangenvermen-
ging is.



Tabel: Gemiddeld verschil in slaagpercentage: relatieve risicoreductie (RRR) met 99% betrouwbaarheidsinterval (99% BI) en Number Needed to Treat (NNT).

	RRR (99% BI)	NNT
Na 6 weken		
Infiltratie versus afwachtende houding	0,7 (0,4 tot 0,9)*	2
Kinesithérapie versus afwachtende houding	0,5 (0,2 tot 0,8)**	3
Infiltratie versus kinesithérapie	0,4 (-0,2 tot 0,9)	nvt
Na 52 weken		
Infiltratie versus afwachtende houding	0,3 (0,04 tot 0,4)***	4
Kinesithérapie versus afwachtende houding	0,04 (-0,1 tot 0,2)	nvt
Infiltratie versus kinesithérapie	0,3 (0,1 tot 0,5)**	4

* in het voordeel van infiltraties; ** in het voordeel van kinesithérapie; *** in het voordeel van afwachtende houding; nvt: NNT kan niet worden berekend, want de RRR is niet significant

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze studie is methodologisch goed opgezet (randomisatie, uitkomstmaten, ...) en de resultaten van de per protocol analyse en de intention-to-treat analyse verschillen weinig van elkaar. De onderzoeksvraag is belangrijk voor de eerstelijnsgezondheidszorg. De studie heeft echter een aantal beperkingen. De zes kinesitherapeuten hadden weliswaar een opleiding gekregen om de behandeling te uniformiseren, maar acht patiënten kregen toch niet de correcte behandeling en bij zeven patiënten was de behandeling niet volledig. Een placebo-effect van kinesithérapie en infiltraties is niet onderzocht. Bovendien werden in de groep met een afwachtende houding twee maal zoveel analgetica of NSAID's gebruikt als in de infiltratie- en de kinesithérapiegroep. Het feit dat men patiënten includeerde met epicondylitis sinds minstens zes weken, kan een negatieve invloed gehad hebben op het genezingspercentage in de groep met afwachtende houding. Het economische belang van functionele beperkingen is niet bestudeerd.

Resultaten en andere studies

Infiltraties zijn in deze studie effectiever op korte termijn, maar veroorzaken meer recidieven en geven een minder goed resultaat op lange termijn. Een systematische review die verschillende fysiotherapeutische interventies evalueerde, toonde een iets kleiner effect van kinesithérapie versus infiltraties met corticosteroiden voor de verbetering van symptomen op korte termijn, maar een beter effect op langere termijn². Recente studies die infiltraties met een afwachtende houding of met medicatie vergelijken, toonden op korte termijn (drie tot

zes weken) een beter resultaat met infiltraties, maar op middellange en lange termijn (drie tot twaalf maanden) geen verschil tussen infiltraties en afwachtende houding¹. Een studie waarin kinesithérapie werd vergeleken met massage, ultrageluid en oefeningen (negen sessies), kon geen enkel significant voordeel versus afwachtende houding aantonen¹. In een RCT (n=62) hadden oefeningen tot elf maanden later een positief effect op pijn en functionele beperkingen in vergelijking met placebo³. Een recente studie vond een voordeel van lokale injectie met botulinetoxine A versus placebo tot achttien weken na de behandeling⁴.

Voor de praktijk

Deze eerste langetermijnstudie toont een globaal voordeel van kinesithérapie in de behandeling van radiale epicondylitis, maar ze herinnert er ons ook aan dat het merendeel van de epicondylitiden op lange termijn verbetert met informatie en ergonomisch advies. De NHG-Standaard raadt aan om de spontane genezing af te wachten (negen maanden), activiteiten die onverdraagbare pijn veroorzaken te limiteren en analgetica (paracetamol of NSAID's) te gebruiken⁵. Ook lokale infiltraties met triamcinolonacetaat (+ lidocaïne) kunnen gebruikt worden wanneer de patiënt langdurig veel ongemak ondervindt bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Kinesithérapie en chirurgie zijn niet aanbevolen. In Minerva concludeerden we eerder al dat een afwachtende houding of kinesithérapie op lange termijn (52 weken) een beter resultaat geeft dan infiltraties met een corticosteroid en dat infiltraties alleen op korte termijn (zes weken) enig voordeel hebben¹.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij een radiale epicondylitis (tenniselleboog) kinesithérapie na zes weken meer globale verbetering geeft dan een afwachtende houding en op lange termijn (52 weken) beter is dan een infiltratie met corticosteroiden. Op lange termijn echter (52 weken) is kinesithérapie niet beter dan een afwachtende houding en geeft een afwachtende houding een beter resultaat dan infiltraties met corticosteroiden. Het hoge aantal recidieven bij infiltraties is een reden om hiermee voorzichtig te zijn. Bij veel pijn en/of belangrijke functionele beperkingen kan voor een effect op korte termijn kinesithérapie overwogen worden.

Literatuur

1. Dewachter J. Behandeling van laterale epicondylitis. *Minerva* 2003;2(2):23-25.
2. Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *Br J Sports Med* 2005;39:411-22.
3. Selvanetti A, Barrucci A, Antonaci A, et al. L'esercizio eccentrico melia rieducazione funzionale dell'epicondylite. *Med Sport* 2003;56:103-13.
4. Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, et al. Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:255-60.
5. Assendelft WJJ, Rikken SAJJ, Mel M, et al. NHG-Standaard Epicondylitis. *Huisarts Wet* 1997;40:21-6. <http://nhg.artsennet.nl>

Bijlage bij duiding DREAM-studie op p. 77

Overzicht van de voornaamste RCT's die interventies ter preventie van type 2-diabetes onderzoeken.

Studie	Interventie	RRR (%)	Inclusie	Duur (jaar)	n	Referentie
Da Qing Study	Aanpassing leefstijl	31-46	GGT	6	577	<i>Diabetes Care</i> 1997;20:537-44
Finnish Diabetes Prevention Study	Aanpassing leefstijl	58	GGT	3,2	522	<i>N Engl J Med</i> 2001;344:1343-50
Diabetes Prevention Program	Aanpassing leefstijl	58	GNG/GGT	2,8	3234	<i>N Engl J Med</i> 2002;346:393-403
Diabetes Prevention Program	Metformine	31	GNG/GGT	2,8	3234	<i>N Engl J Med</i> 2002;346:393-403
STOP-NIDDM	Acarbose	25	GGT	3,3	1429	<i>Lancet</i> 2002;359:2072-7
XENDOS	Orlistat	37	GNG/GGT	4	3305	<i>Diabetes Care</i> 2004;27:155-61
TRIPOD	Troglitazon	56	Zwangerschapsdiabetes	2,5	266	<i>Diabetes</i> 2002;51:2796-803

RRR: relatieve risicoreductie

GGT: gestoorde glucosetolerantie

GNG: gestoorde nuchtere glykemie



Absolute Risicoreductie

Het absolute risicoverschil (ARV) is de absolute waarde van het verschil tussen het risico op een uitkomst in de interventiegroep en het risico in de controlegroep ($R_i - R_c$). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil *absolute risicoreductie* (ARR) ('absolute risk reduction').

Funnel plot van Begg

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. In een funnel plot volgens de methode van Begg wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen de standaard fout (standard error) van het gestandaardiseerde gemiddelde verschil. De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Eng: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat er studies ontbreken.

Hazard Ratio (HR)

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

I² test van Higgins of Egger

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

Intention-to-treat

Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

Odds ratio (OR)

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.

Rate ratio

Dit is de verhouding tussen twee proporties. In de epidemiologie is dit gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep.

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Deze vragenlijst bestaat uit 50 vragen (76 onderdelen) en is ingedeeld in drie categorieën: respiratoire symptomen (frequentie en ernst), beperking van activiteiten door dyspnee en impact van de ziekte op het dagelijkse leven. De score varieert van 0 tot 100%.

Standardized mean difference

Continue uitkomsten worden meestal weergegeven als een gemiddelde. In een meta-analyse kan voor elke studie een gemiddeld verschil (mean difference) tussen interventie- en controlegroep worden berekend. Wanneer in de studies verschillende schalen worden gebruikt om eenzelfde uitkomst te meten, kunnen de gevonden gemiddelde verschillen worden gestandaardiseerd door ze te delen door de standaard deviatie van het gemiddelde verschil.

Therapietrouw

De terapietrouw of compliantie (Eng: 'adherence') is de mate waarin de patiënt de voorgeschreven behandeling opvolgt. Therapietrouw kan worden uitgedrukt als een MPR ('Medication Possession Ratio').