

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Vertrouwen en financiën P. Chevalier	65
Minerva	Overgewicht als onafhankelijke risicofactor voor coronair hartlijden B. Michiels	66
	Neusspray met zolmitriptan voor de behandeling van clusterhoofdpijn? A. Vanwelde	68
	Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica bij type 2-diabetes G. Goderis	70
	Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes? P. Van Crombrugge	72
	Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF? R. Willems, P. De Cort	74
	Warfarine of aspirine voor VKF bij ouderen? P. Verhamme, P. De Cort	76
	Pijnlijke otitis media acuta: nut van een lokaal anestheticum? P. Chevalier	78
	Vervolg op ...	
	• Sertraline: niet werkzaam voor menopauzale warmteopwellingen	80
	• Lokaal of oraal ibuprofen: de keuze van de patiënt?	80

Verklarende woordenlijst

Juni 2008

volume 7 ~ nummer 5



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



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

• Redactiecomité

Algemene hoofdredactie: Marc Lemiengre (a.i.)
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Tom Poelman (a.i.)
Bureauredactie: Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe,
Gert Laekeman, Barbara Michiels, Michel Roland,
Etienne Vermeire

• Redactiesecretariaat

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

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman,
Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Carine Deceulaer (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Jan Heyrman, Beukenlaan 22, B-3001 Heverlee

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- M. De Meyere, Minerva
- G. Goderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Van Crombrugge, Dienst Endocrino-diabetologie, O.L.Vrouwziekenhuis, Aalst
- A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. Verhamme, Bloedings- en Vaatziekten, Universitair Ziekenhuis Leuven
- R. Willems, Dienst Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Leuven

Zou deze titel betekenen dat Minerva zich waagt aan een economische rubriek?

Uiteraard niet! Maar, waarom dan deze titel? De financiële wereld heeft niet het alleenrecht om te spreken over vertrouwenscrisis. Het is trouwens vaak misplaatst om in verband met vertrouwen over crisis te spreken. Politiek is het correcter om te spreken over herziening. Laat ons dus ons vertrouwen herzien... op het vlak van literatuurbronnen, het echte onderwerp van dit editoriaal. Verschillende recente publicaties vormen een belangrijke voedingsbodem voor onze reflectie over dit thema.

Evidence-B(i)ased Medicine

Dat financiering van studies door farmaceutische firma's een belangrijke rol kan spelen, is reeds aangetoond voor de psychiatrie¹. Bij de analyse van studies, gepubliceerd in peer review tijdschriften, zien we dat het aantal door de industrie gefinancierde studies in belangrijke mate toeneemt: van 25% in 1992 tot 57% in 2002. Deze financiering heeft een duidelijke invloed op de publicatie van de resultaten: in het geval van sponsoring door de fabrikant van het geneesmiddel, worden er vaker gunstigere resultaten vastgesteld (in 78% van de gevallen) in vergelijking met geen sponsoring (48% gunstige resultaten) of met sponsoring door de concurrentie (28% gunstige resultaten)¹.

Een ander onderzoek over dit onderwerp selecteerde studies van goede kwaliteit binnen verschillende domeinen². Hieruit blijkt dat de besluiten van studies, gefinancierd door winstgevende organisaties, frequenter positief zijn dan deze van studies, niet gefinancierd door winstgevende organisaties. Studies gefinancierd door winstgevende organisaties, bevelen het onderzochte nieuwe product frequenter aan als eerstekeuzebehandeling (OR 5,3; 95% BI 2,0 tot 14,4). Deze gunstigere besluiten hebben vaak te maken met een onjuiste interpretatie van de resultaten en zijn dus niet gebaseerd op het bewijs van een werkelijk betere effectiviteit of veiligheid.

Een recent onderzoek³ ging na welke invloed financiering kan hebben op de vermelding en interpretatie van ongewenste effecten van een geneesmiddel dat door de financierende firma op de markt gebracht wordt. De auteurs kozen als thema de veiligheid van inhalatiecorticosteroiden (langs nasale of bronchiale weg) en vonden in MEDLINE 275 door de industrie gefinancierde en 229 niet-gesponsorde studies. In de industriegefinancierde studies worden minder frequent ongewenste effecten vastgesteld (34,5%) dan in de niet-gesponsorde studies (65,1%). Dit komt overeen met een prevalentieverhouding van 0,53 (95% BI 0,44 tot 0,64). Na analyse van alle studies met een statistisch significante toename van het aantal ongewenste effecten

kon men aantonen dat de auteurs van gesponsorde studies het geneesmiddel vaker als 'veilig' bestempelen in vergelijking met niet-gesponsorde studies: een prevalentieverhouding van 3,68 (95% BI 2,14 tot 6,33)³.

De financiering van een studie beïnvloedt dus dikwijls de resultaten of op zijn minst de conclusies en bepaalt ook vaak in welke mate ongewenste effecten vermeld worden en op welke manier deze geïnterpreteerd worden.

Ook meta-analyses

We wisten reeds dat de invloed van financiering van publicaties zich kan uitbreiden tot op het niveau van de meta-analyses, de groep binnen Evidence-Based Medicine. Een paarsgewijze vergelijking (N=24) van meta-analyses van de Cochrane Collaboration met industriegefinancierde meta-analyses over hetzelfde onderwerp, toont aan dat de kwaliteit van de gesponsorde meta-analyses lager is. De gesponsorde meta-analyses houden minder rekening met de methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies en formuleren gunstigere conclusies⁴. Recenter onderzoek met meer meta-analyses (N=124)⁵ evalueerde de invloed van de financiering van een meta-analyse door één enkele firma op de publicatie van de resultaten en de conclusies op het vlak van effectiviteit van bepaalde anti-hypertensiva; alleen studies met klinische uitkomstmaten kwamen in aanmerking. Veertig procent van deze meta-analyses werd gesponsord door één enkele farmaceutische firma. De financiering leidt niet tot het presenteren van betere resultaten in het voordeel van het geneesmiddel dat door de firma gesponsord wordt. De besluiten van de studie worden echter wel gunstiger geformuleerd (OR 4,09; 95% BI 1,30 tot 12,83), onafhankelijk van de kwaliteit van de meta-analyse.

De financiering van een meta-analyse kan dus de besluiten ervan beïnvloeden en samengaan met een minder goede methodologische kwaliteit.

Betrouwbaarheidsinterval

Deze verschillende vaststellingen en analyses bevestigen dat het belangrijk is om studies steeds op een kritische manier te lezen en zo beter de resultaten te kunnen interpreteren. De financiering van een studie kan de resultaten (effectiviteit, veiligheid) en de conclusies beïnvloeden... en bepalen of de studie al dan niet gepubliceerd wordt. Minerva wil zijn lezers helpen bij deze kritische benadering van de literatuur zodat... het 'betrouwbaarheidsinterval' zo breed mogelijk wordt. Voor één keer is het doel een zo groot mogelijk betrouwbaarheidsinterval te bekomen.

1. Kelly RE Jr, Cohen LJ, Semple RJ, et al. Relationship between drug company funding and outcomes of clinical psychiatric research. *Psychol Med* 2006;36:1647-56.
 2. Als-Nielsen B, Chen W, Cluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003;290:921-8.
 3. Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. Adverse effects of inhaled corticosteroids in funded and nonfunded studies. *Arch Intern Med* 2007;167:2047-53.

4. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ* 2006;333:782-7.
 5. Yank V, Rennie D, Bero LA. Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. *BMJ* 2007;335:1202-5.

Klinische vraag

Wat is, na correctie voor bloeddruk- en cholesterolwaarden, het verband tussen overgewicht (BMI tussen 25 en 29,9) of obesitas (BMI \geq 30) en coronair hartlijden?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al; for the BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167:1720-8.

Achtergrond

De associatie van obesitas met een toegenomen mortaliteit en morbiditeit inclusief coronair hartlijden is voldoende bekend. In het kader van preventie is het belangrijk te weten of overgewicht, naast hypertensie en hypercholesterolemie, kan als een onafhankelijke risicofactor aanzien worden.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- systematische zoektocht in MEDLINE
- referentielijsten van geselecteerde artikels
- experten.

Geselecteerde studies

- inclusie: prospectieve cohortstudies waarbij in functie van BMI (als categorische of continue variabele) een relatief risico (RR) berekend werd voor coronair hartlijden of coronaire mortaliteit
- de auteurs van de originele studies moesten bereid zijn om hun RR's te corrigeren voor leeftijd, geslacht, fysieke activiteit, roken, bloeddruk- en cholesterolwaarde
- inclusie van 21 cohortstudies, waarvan 14 met bruikbare gegevens voor meta-analyse
- gemiddelde follow-up: van 4,8 tot 33 jaar.

Bestudeerde populatie

- 302 296 personen (575 tot 51 000 per studie)
- gezonde, overwegend blanke populatie
- leeftijd: van 20 tot 94 jaar; percentage mannelijke deelnemers: 0 tot 100%.

Uitkomstmeting

- relatief risico voor coronair hartlijden in functie van overgewicht en obesitas met of zonder correctie voor bloeddruk en cholesterolemie
- pooling via het random effects model
- evaluatie van statistische heterogeniteit met Chi²-toets.

Resultaten

- registratie van 18 000 coronaire gebeurtenissen (fatale en niet-fatale)
- RR voor coronaire morbiditeit in functie van BMI: zie tabel.

Besluit van de auteurs

De toename in het risico van coronair hartlijden door overgewicht wordt voor 45% veroorzaakt door hypertensie en hypercholesterolemie. De auteurs besluiten dat overgewicht en obesitas, naast bloeddruk en cholesterolemie, onafhankelijke risicofactoren zijn voor coronair hartlijden, hoewel confounders (zoals dieetfactoren) niet helemaal uitgesloten kunnen worden.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: geen vermeld

Tabel: Relatief risico (RR met 95% BI) in functie van BMI (als continue of categorische variabele: overgewicht = BMI tussen 25 en 29,9; obesitas = BMI \geq 30) voor coronair hartlijden, al dan niet gecorrigeerd voor bloeddruk (overwegend systolisch) en cholesterol (overwegend totale cholesterol) versus normale BMI-waarde.

Uitkomstmaat	RR zonder correctie voor BD en cholesterol (95% BI)	RR met correctie voor BD en cholesterol (95% BI)
Overgewicht	1,32 (van 1,24 tot 1,40)	1,17 (van 1,11 tot 1,23)
Obesitas	1,81 (van 1,56 tot 2,10)	1,49 (van 1,32 tot 1,67)
Vijf eenheden stijging in BMI	1,29 (van 1,22 tot 1,35)	1,16 (van 1,11 tot 1,21)

1. Whitlock C, Lewington S, Mhurchu CN. Coronary heart disease and body mass index: a systematic review of the evidence from larger prospective cohort studies. *Semin Vasc Med* 2002;2:369-81.
2. Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006;355:779-87.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9.
4. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850-6.
5. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Methodologische beschouwingen

Dit is een zorgvuldig uitgevoerde meta-analyse van cohortstudies met evaluatie van de heterogeniteit en onderzoek naar de oorzaken ervan via een **meta-regressieanalyse**. De heterogeniteit tussen de studies was vooral het gevolg van een verschil in follow-up tijd en in leeftijd tussen de bestudeerde populaties en niet van een verschil in gekozen eindpunt. Een funnel plot werd gebruikt om publicatiebias op te sporen: de redenen waarom oorspronkelijke onderzoekers niet deelnamen waren vooral van praktische aard en er was geen verband met de gevonden relatieve risico's. Ook de studies die niet in de meta-analyse werden opgenomen, toonden een (niet altijd significant) verband aan tussen overgewicht en coronair hartlijden. De auteurs verwijzen voor deze resultaten naar een website.

Toch zijn er ook enkele minpunten: de auteurs raadpleegden slechts één databank (MEDLINE). Ze vermelden nergens dat de literatuurzoektocht, de inclusie van studies en de extractie van de gegevens door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar gebeurden. Slechts een fractie (N=14) van alle gevonden (N=70) cohortstudies werd opgenomen in de meta-analyse. Ook de cohortstudies zelf hadden methodologische tekortkomingen. Zo werden belangrijke **confounders**, zoals nuchtere glykemie en dieetfactoren niet in rekening gebracht. De variabelen waarvoor wel gecontroleerd werd (cholesterol, bloeddruk, fysieke activiteit en roken), werden slechts eenmalig (meestal bij de start) gemeten. Er werd dus geen rekening gehouden met het feit dat deze factoren kunnen veranderen in de loop van de tijd. Bovendien werden variabelen zoals roken en fysieke activiteit op een verschillende manier gemeten. Door echter gebruik te maken van grote categorieën (zoals roken versus niet-roken) werd dit in de pooling opgevangen en konden deze verschillen de uiteindelijke RR's weinig beïnvloeden.

Tot slot, de grootste cohorten werden 30 tot 40 jaar geleden gestart en de aanpak van bloeddruk en cholesterol zijn intussen wel veranderd en verbeterd.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze meta-analyse zijn alleen geldig voor een 'gezonde' blanke populatie en zijn voor deze populatie goed vergelijkbaar met een eerder uitgevoerde systematische review, waar een RR van 1,14 per stijging van twee eenheden in BMI gevonden werd¹.

De auteurs van de meta-analyse geven zelf een aantal biochemische verklaringen waarom, na correctie voor intermediaire variabelen zoals cholesterol en bloeddruk, overgewicht een significante onafhankelijke oorzakelijke factor blijft voor het ontstaan van coronair hartlijden. Nuchtere glykemie en ontstaan van type 2-diabetes als gevolg van obesitas werden niet gemeten. In een Koreaanse studie² zag men namelijk, na correctie voor cholesterol, bloeddruk, roken en nuchtere glykemie, dat de risicoverhoging ten gevolge van BMI alleen nog significant was bij mannen met een BMI ≥ 32 kg/m². Recent werd ook een sterk verband waargenomen tussen middelomtrek of middel/heupomtrek en coronair hartlijden³ of cardiovasculaire pathologie⁴. Deze relatief eenvoudige metingen hebben bovendien een sterkere voorspellende waarde voor coronair hartlijden dan de BMI³.

Implicaties voor de praktijk

De vraag blijft of er bij de berekening van cardiovasculaire risico's rekening gehouden moet worden met gewicht, onafhankelijk van andere risicofactoren. In de huidige aanbeveling over globaal cardiovasculair risicobeheer komt het hebben van diabetes onmiddellijk overeen met >10% risicotoenname. Bij niet-diabetici maakt men gebruik van de Belgische Score-risicotabellen, waarbij alleen geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en het totaal cholesterolgehalte of cholesterol/HDL-ratio in rekening worden gebracht. De aanbeveling vermeldt dat, in geval van obesitas, het risico waarschijnlijk onderschat wordt zonder dat men precies kan zeggen met welke factor dit risico dan toeneemt⁵. Uit deze studie kan dit evenmin worden afgeleid omdat men geen rekening heeft gehouden met diabetes of nuchtere glykemiewaarden.

Het is echter voor iedereen duidelijk dat bij een globale aanpak van alle risicofactoren het eveneens onontbeerlijk is om het gewicht te optimaliseren en dit vooral ter preventie van diabetes.

De meting van de middelomtrek (of de middel/heupomtrek) is eveneens nuttig gebleken en is nauwkeuriger³ dan de BMI om het cardiovasculaire risico (toegenomen indien middel > 88 cm bij de vrouw en > 102 bij de man) te bepalen³.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van historische cohorten bij een blanke populatie toont aan dat, rekening houdend met leeftijd, geslacht, roken en fysieke activiteit en na correctie voor bloeddruk en cholesterol, overgewicht en obesitas het relatieve risico van coronair hartlijden significant verhogen. De belangrijkste tekortkoming van deze meta-analyse is het niet in rekening brengen van nuchtere glykemiewaarden en dieetfactoren.



Neusspray met zolmitriptan als behandeling van clusterhoofdpijn?

Klinische vraag

Is neusspray met 5 en 10 mg zolmitriptan effectiever en veiliger dan placebo voor de behandeling van clusterhoofdpijn?

Duiding

A. Vanwelde

Bespreking van

Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, et al. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology* 2007;69:821-6.

Achtergrond

Clusterhoofdpijn is een aandoening die net iets minder voorkomt dan migraine. Het effect van behandeling is weinig onderzocht in studies van goede kwaliteit. Sumatriptan (in subcutane of intranasale vorm) blijkt effectief te zijn¹. Is dit ook zo voor intrasasaal zolmitriptan?

Bestudeerde populatie

- 52 patiënten van 23 tot 65 jaar; gemiddelde leeftijd: 45,2 jaar (SD 11,2)
- episodische of chronische clusterhoofdpijn die zonder behandeling minstens 45 minuten duurt
- exclusie: contra-indicatie voor triptanen, preventieve behandeling met derivaten van ergotamine, gebruik van methysergide, majeure depressie, ernstig medisch probleem.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met **cross-over** behandeling voor drie aanvallen
- interventie: toediening van neusspray met zolmitriptan (ZNS) 5 en 10 mg in vergelijking met placebo tijdens de drie aanvallen
- behandeling vanaf een minstens matige pijndrempel
- aanvullende behandeling toegelaten vanaf 60 minuten postdosis: zuurstof, lidocaïne of andere analgetica dan triptanen of ergotaminederivaten
- gemodificeerde intention to treat analyse.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de pijn (van matige, ernstige of zeer ernstige naar lichte of geen pijn) na 30 minuten

- secundaire uitkomstmaten: percentage patiënten zonder pijn na 30 minuten; vermindering en afwezigheid van pijn op intermediaire tijdstippen (5 tot 60 minuten postdosis) en gebruik van een aanvullende behandeling; ongewenste effecten
- gestandaardiseerde vragenlijst ingevuld door de patiënt met pijnscore op een schaal van 5 punten (1 = geen pijn en 5 = zeer ernstige pijn), die tevens het gebruik van een aanvullende behandeling, het verdwijnen van de pijn en de ongewenste effecten evalueert.

Resultaten

- 37 patiënten met episodische clusterhoofdpijn en 15 met chronische clusterhoofdpijn; 151 behandelde aanvallen
- vermindering van pijn na 30 minuten significant voor ZNS 5 mg (n=26) en 10 mg (n=31) versus placebo (n=15) (zie tabel)
- geen significant verschil in gebruik van aanvullende behandelingen
- significant meer mineure ongewenste effecten met ZNS 5 mg (25%; p<0,05) en ZNS 10 mg (33%; p<0,05) dan met placebo (16%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van een neusspray met zolmitriptan 5 en 10 mg effectief is en goed verdragen wordt voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn.

Financiering: AstraZeneca (producent van zolmitriptan) die ook het geneesmiddel leverde maar niet tussenkwam in de studie.

Belangenvermenging: alle auteurs hebben vergoedingen en honoraria ontvangen en zijn lid geweest van het adviserende comité van verschillende farmaceutische firma's.

Tabel: Percentage patiënten met vermindering van pijn (van matige, ernstige of zeer ernstige pijn naar lichte of geen pijn) na 30 minuten (primaire uitkomstmaat), geen pijn na 30 minuten en een daling of verdwijnen van pijn op intermediaire tijdstippen (secundaire uitkomstmaten) met p-waarde voor het verschil van neusspray met zolmitriptan (ZNS) vergeleken met placebo.

Uitkomstmaat	Placebo	ZNS 5 mg (p-waarde)	ZNS 10 mg (p-waarde)
Pijnreductie na 15 minuten	14		38,8 (< 0,05)
na 20 minuten	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
na 30 minuten*	30	50 (< 0,05)	63,3 (< 0,01)
na 60 minuten	56	57,7	79,6 (< 0,05)
Verminderen/verdwijnen van pijn na 15 minuten	6		22,0 (< 0,05)
na 20 minuten	10	25 (< 0,05)	32,7 (< 0,05)
na 30 minuten*	20	38,5 (< 0,01)	46,9 (< 0,01)
na 60 minuten	36,1		59,2 (< 0,05)

* primaire uitkomstmaat

1. Matharu M, Silver N. Cluster headache. *Clin Evid* 2008 (web edition). Search date September 2006
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):S1-S150.
3. Cittadini E, May A, Straube A, et al. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006;63:1537-42.

4. FDA Public Health Advisory. Combined use of 5-hydroxytryptamine receptor agonists (triptans), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may result in life-threatening serotonin syndrome. July 19, 2006.
5. Triptans: des effets indésirables coronariens. *Rev Prescr* 2005;625.
6. Abus de triptans. *Rev Prescr* 2005;25:671.
7. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54:1832-9.

Methodologische bedenkingen

Deze kortetermijnstudie is methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie, gevalideerde vragenlijst met erkende pijnschaal, door de patiënt ingevuld. Het cross-over protocol vergroot de power van de studie voor deze waarschijnlijk weinig frequent voorkomende pathologie waarvan de exacte prevalentie niet gekend is¹. De studieuitval is klein. Het aantal geïncludeerde patiënten is gering, wat een subgroepanalyse onbetrouwbaar maakt door tekort aan **power**. Van de 78 gerekruteerde patiënten behandelen er namelijk slechts 52 een eerste aanval (geïncludeerd in de gemodificeerde intention to treat analyse) en 49 patiënten behandelen drie aanvallen. De auteurs kunnen hun hypothese dat de respons op de behandeling beter is voor de periodische vorm dan voor de chronische vorm van clusterhoofdpijn dus niet toetsen. De studie heeft ook te weinig power om voor de dosis van 5 mg een verschil in effectiviteit met placebo te kunnen vaststellen na 60 minuten (de maximale gemiddelde duur van aanvallen²). We weten niets over de intensiteit of de frequentie van de aanvallen. In een cross-over studie zou dit belangrijk kunnen zijn omdat de voorgaande behandeling mogelijk kan nawerken. Men respecteert wel een interval van minstens 24 uur tussen twee verschillende behandelingen. Het geneesmiddel heeft ook een korte halfwaardetijd waardoor de kans op dit soort bias klein blijft.

Resultaten in perspectief

Het doel van een behandeling voor clusterhoofdpijn is vroegtijdig aanvallen verlichten en toekomstige aanvallen voorkomen (niet onderzocht in deze studie). Een verschil van 20% in pijnreductie tussen neusspray met zolmitriptan (ZNS) en placebo wordt aanzien als klinisch significant. De dosis van 5 mg is vanaf 20 minuten significant beter dan placebo voor het verminderen en het verdwijnen van de pijn en volgens de auteurs blijft dit verschil bestaan tot 45 minuten na toediening (geen cijfers vermeld). De dosis van 10 mg is eveneens effectief: bij één op vijf behandelde patiënten verdwijnt de pijn na 15 minuten. De patiënten in deze studie werden gerekruteerd in de V.S. in vier gespecialiseerde centra voor hoofdpijn. Dit beperkt de extrapolatie van de resultaten. Door deze patiëntselectie zou ook de effectiviteit van het geneesmiddel onderschat kunnen worden. De bestudeerde populatie heeft misschien een ernstigere of moeilijker te behandelen vorm van clusterhoofdpijn. In hun discussie stellen de auteurs voor om de initiële dosis te bepalen in functie van verschillende criteria: 10 mg voor patiënten met zeer ernstige aanvallen (maximaal één toediening per dag) en 5 mg voor patiënten met frequentere aanvallen of een geringe tolerantie voor tripta-

nen. Gezien de setting van deze studie is het moeilijk te besluiten of deze voorstellen van toepassing zijn voor alle patiënten met clusterhoofdpijn. We moeten er ook op wijzen dat bij gebruik van ZNS een groot aantal patiënten (28% en 30%) een beroep blijft doen op een aanvullende analgetische behandeling ook al is dit minder dan met placebo (38%). In een andere recente, Europese, multicenter studie met een gelijkaardig protocol (zelfde doses ZNS vergeleken met placebo)³ en 92 geïncludeerde patiënten, zijn de resultaten gelijkaardig: pijnreductie na 30 minuten in 21%, 40% en 62% van de gevallen voor respectievelijk placebo, 5 en 10 mg ZNS. In de logistische regressieanalyse van deze studie zijn de resultaten beter bij de periodische vorm van de aandoening dan bij de chronische vorm.

Het zou nuttig zijn deze behandeling te vergelijken met paracetamol, met zolmitriptan in orale vorm of met sumatriptan in subcutane of intranasale vorm.

Tolerantie en veiligheid van triptanen

Patiënten met een contra-indicatie voor triptanen zijn in deze studie uitgesloten. De ongewenste effecten vermeld voor ZNS zijn in geen enkel geval de reden voor studieuitval en worden omschreven als licht, niet specifiek en 'typisch voor triptanen'. Het FDA waarschuwt voor het risico van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van een triptaan en serotonerge geneesmiddelen (SSRI's, duloxetine of venlafaxine)⁴. Tijdens het gebruik van triptanen moeten we ook alert blijven voor het risico van ongewenste ernstige, cardiovasculaire effecten. Er is eveneens het risico van hartritme stoornissen en van coronaire ischemie bij jonge patiënten en bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten⁵. Misbruik van triptanen kan chronische, medicatiegeïnduceerde hoofdpijn uitlokken⁶.

Voor de praktijk

Voor de acute behandeling van clusterhoofdpijn zijn er weinig therapeutische opties beschikbaar. De auteurs van 'Clusterhoofdpijn' in Clinical Evidence¹ vonden twee RCT's waarbij subcutane toediening van sumatriptan effectiever was dan placebo en één RCT waarbij intranasale toediening van sumatriptan effectiever was dan placebo. Deze drie studies includeerden zowel patiënten met periodische als met chronische clusterhoofdpijn. De effectiviteit van sumatriptan in orale vorm is onbekend¹. In één RCT was zolmitriptan in orale vorm effectief voor periodische clusterhoofdpijn⁷. Hoge doses zuurstof aan hoog debiet zouden op basis van één RCT (slechts 19 patiënten) een winst kunnen betekenen in vergelijking met placebo, maar de bewijskracht is gering.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat patiënten met aanvallen van clusterhoofdpijn significant meer pijnreductie bekomen met intrasale toegediend zolmitriptan dan met placebo. De geselecteerde studiepopulatie laat niet toe om conclusies te trekken over de toe te dienen dosis (5 of 10 mg). Sumatriptan (subcutaan of intrasale) blijft voor deze indicatie het best onderzocht en heeft een bewezen effectiviteit.



Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica bij type 2-diabetes

Klinische vraag

Hoe verschillen de orale antidiabetica op het vlak van winst en ongewenste effecten bij volwassenen met type 2-diabetes?

Duiding

G. Goderis

Bespreking van

Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.

Achtergrond

Door de komst van nieuwe en duurdere orale antidiabetica (OAD) wordt de behandelingskeuze voor type 2-diabetes fors uitgebreid. Een onderlinge vergelijking van de verschillende OAD met betrekking tot hun effect op harde eindpunten en potentieel ongewenste effecten is noodzakelijk om aanbevelingen te kunnen doen over een optimale behandeling van patiënten met type 2-diabetes.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, literatuurlijsten van reviews en originele studies, website FDA, advies experts, niet-gepubliceerde data van verschillende farmaceutische bedrijven, toegankelijke registers van klinische studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies bij volwassen type 2-diabetici, die het effect meten van door het FDA goedgekeurde OAD of combinaties van OAD
- voor intermediaire uitkomstmaten: inclusie van alleen RCT's; voor harde uitkomstmaten en ongewenste effecten: eveneens inclusie van observationele studies
- exclusiecriteria: studies met eerste generatie hypoglykemiërende sulfamiden (niet meer verkrijgbaar in België) (N=61); combinatietherapie van meer dan twee orale antidiabetica (N=26); studieduur < 3 maanden (N=128); n < 40 patiënten; niet-Engelstalige studies (N=28)
- inclusie van 216 gecontroleerde studies en 2 systematische reviews op 15 219 gevonden publicaties.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met niet-insuline dependente type 2-diabetes
- geen andere karakteristieken vermeld.

Uitkomstmeting

- micro- en macrovasculaire eindpunten en globale mortaliteit (zowel RCT's als observationele studies)

- intermediaire uitkomsten zoals HbA_{1c}, serumlipiden, bloeddruk en gewicht (beperkt tot RCT's)
- ongewenste effecten (zowel RCT's als observationele studies)
- evaluatie van heterogeniteit met I² en Chi²-test en analyse volgens het random effects model.

Resultaten

- micro- en macrovasculaire eindpunten en globale mortaliteit: niet mogelijk om een verschil aan te tonen tussen de verschillende OAD gezien het te kleine aantal RCT's, het te kleine aantal events en de methodologische problemen bij de cohortstudies
- glykemiecontrole: zie tabel
- gewicht: gewichtstoename van 1 tot 5 kg met alle OAD behalve met metformine
- ongewenste effecten: het risico van hypoglykemie is groter met hypoglykemiërende sulfamiden en repaglinide dan met metformine of thiazolidinediones; metformine geeft meer maag- en darmklachten dan de andere OAD; er zijn geen verschillen in de incidentie van lactaatacidose; thiazolidinediones worden geassocieerd met een verhoogde kans op perifeer oedeem (absolute risicoverhoging van 2% tot 21% vs metformine en hypoglykemiërende sulfamiden) en hartfalen (absolute risicoverhoging van 1% tot 3% vs metformine en hypoglykemiërende sulfamiden).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de oudere OAD (metformine en de tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) een gelijkwaardig of beter effect hebben op glykemiecontrole en op andere intermediaire uitkomsten dan de nieuwere en duurdere OAD (thiazolidinediones, glitiniden en α -glucosidase inhibitoren). Grote langetermijnstudies zijn nodig om OAD onderling te kunnen vergelijken op vlak van harde klinische eindpunten.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality (USA)

Belangenvermenging: geen aangegeven

Tabel: Gewogen gemiddelde verschil (% met 95% BI) voor de daling in HbA_{1c} tussen verschillende OAD.

	Aantal studies (aantal deelnemers)	Gewogen gemiddelde verschil (%)	95% BI
Glyburide vs andere SU	5 (1 702)	-0,03	van -0,13 tot 0,07
TZD vs SU	11 (2 828)	-0,05	van -0,13 tot 0,02
TZD vs metformine	7 (2 194)	-0,04	van -0,23 tot 0,15
Repaglinide vs SU	6 (1 443)	-0,06	van -0,30 tot 0,18
SU vs metformine	18 (2 494)	-0,09	van -0,30 tot 0,10
SU vs acarbose	8 (596)	-0,38	van -0,77 tot 0,02
Metformine + TZD vs metformine	4 (1 423)	-0,62*	van -1,0 tot -0,23*
SU + TZD vs SU	4 (1 061)	-1,0*	van -1,30 tot -0,69*
Metformine + SU vs metformine	11 (2 139)	-1,0*	van -1,34 tot -0,76*
Metformine + SU vs SU	11 (2 335)	-1,0*	van -1,3 tot -0,67*

SU: hypoglykemiërende sulfamiden

TZD: thiazolidinediones

* significant

Methodologische beschouwingen

De methodologie is vrijwel 'volgens het boekje' verlopen: de zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch met opsporing van mogelijke publicatiebias. Literatuurzoektocht, kwalitatieve evaluatie van de studies en data-extractie gebeurden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Voor de evaluatie van de kwaliteit gebruikten ze scores, aangepast aan het soort studie (Jadad-score, **criteria van Deeks**) en ze kenden een niveau van bewijskracht toe volgens het GRADE-systeem. De grote UKPDS-studie¹ werd in de meta-analyse niet opgenomen omwille van te sterke verschillen in studieopzet, studieduur en onderzochte eindpunten. De resultaten van deze studie worden in de discussie van de auteurs echter wel apart besproken. De auteurs analyseerden de gegevens op correcte wijze. Voor het opsporen van heterogeniteit maakten ze gebruik van de Chi²- en de I²-test. In het geval van heterogeniteit pasten ze het random effects model toe en voerden ze een **metaregressieanalyse** uit. In een dergelijk strikt opzet kon op vlak van werkzaamheid en veiligheid alleen een meta-analyse uitgevoerd worden voor intermediaire uitkomsten en optreden van hypoglykemie. Voor de andere eindpunten waren de studies te heterogeen of waren er te weinig studies om de resultaten te kunnen poolen. We moeten toch enkele kanttekeningen maken: niet-Engelstalige publicaties werden uitgesloten, de interobservervariatie bij de data-extractie is nergens vermeld en de kwaliteit van de observatienele studies is niet geëvalueerd.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review is de eerste die alle 'head-to-head' studies tracht samen te brengen en dit voor een breed scala aan harde klinische eindpunten, intermediaire eindpunten en ongewenste effecten. De studie toont aan dat metformine en hypoglykemiërende sulfamiden al naargelang de criteria (glykemiecontrole, bloeddruk, lipidemie en lichaamsgewicht) even goed of superieur zijn aan de nieuwere moleculen (thiazolidinediones, gliniden, α -glucosidase inhibitoren). Metformine zou daarbij de beste risicobatenverhouding hebben.

Deze conclusie moeten we echter relativeren omwille van de methodologische tekortkomingen in de geïncludeerde studies. Deze meta-analyse laat geen conclusies toe over harde klinische eindpunten. Na het verschijnen van deze meta-analyse werden recent twee nieuwe studies gepubliceerd. In de ADOPT-studie³ was de incidentie van cardio-

vasculaire events significant lager met glyburide (SU) dan met rosiglitazon; voor metformine werd er geen statistische analyse uitgevoerd. Mogelijke conclusies moeten we echter relativeren gezien de grote studieuitval (38 tot 44% al naargelang de groepen). Een aandachtige analyse² van een intermediaire publicatie, die niet voorzien was in de studieopzet van de RECORD-studie⁴, toont geen non-inferioriteit aan van rosiglitazon ten opzichte van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden op het gebied van cardiovasculaire veiligheid.

De studies met nieuwere geneesmiddelen, geïncludeerd in de meta-analyse, duurden minder dan één jaar wat een conclusie over het langetermijneffect bemoeilijkt en de klinische relevantie relativeert. Behalve hypoglykemie worden de ongewenste effecten in de meeste studies niet systematisch vermeld. Deze meta-analyse gaat niet in op het effect van orale tritherapie. Sommige kleine studies, niet opgenomen in de meta-analyse, vergelijken het toevoegen van een glitazon of van een insulineanaloog (glargine) met een combinatietherapie van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden^{5,6}. De resultaten tonen geen significante verschillen in HbA_{1c}-daling, behalve in het geval van hoge initiële waarden (waar een insulineanaloog voordeliger zou zijn).

Ten slotte is de nieuwste klasse antidiabetica (geneesmiddelen die inwerken op de incretines: incretomimetica en DPP-4-antagonisten) niet opgenomen in deze meta-analyse. De plaats van deze geneesmiddelen in de therapeutische aanpak van diabetes staat volgens een recente meta-analyse nog niet vast⁷.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen⁸ raden een 'treat-to-target' aan via step-up behandeling, waarbij gestreefd wordt naar een HbA_{1c} van 7% of lager. De eerste stap is een aangepast dieet, daarna orale monotherapie en vervolgens bitherapie. De hier besproken meta-analyse ondersteunt de optie voor metformine als eerstekeuzegeneesmiddel voor de orale behandeling van type 2-diabetes. Hypoglykemiërende sulfamiden blijken een geschikte tweede keuze te zijn. Thiazolidinediones en gliniden die tot tienmaal duurder zijn, bieden weinig of geen meerwaarde. In andere besprekingen, gepubliceerd in Minerva, wezen we reeds op het gebrek aan meerwaarde van gliniden⁹ en de potentiële gevaren van thiazolidinediones¹⁰. Bij falen van orale bitherapie is het toevoegen van insulinetherapie een mogelijk alternatief.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de oudere OAD (metformine en tweede generatie hypoglykemiërende sulfamiden) even of zelfs meer effectief zijn op het vlak van glykemiecontrole en van andere intermediaire uitkomsten dan de nieuwere en duurdere OAD (thiazolidinediones, gliniden en acarbose). Metformine is het enige OAD met een bewezen voordeel op macrovasculair gebied.

Referenties: zie website www.minerva-ebm.be

Productnamen

Acarbose: Glucobay®

Gliniden:

repaglinide: Novonorm®

Incretomimetica:

exenatide: Byetta®

Thiazolidinediones of glitazonen:

pioglitazon: Actos®

rosiglitazon: Avandia®

DPP-4-antagonisten:

sitagliptine: Januvia®

Met welk insulineschema starten bij type 2-diabetes?

Klinische vraag

Wat is het meest effectieve en meest veilige insulineschema wanneer insuline-analogen worden toegevoegd aan een maximaal getolereerde orale behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met suboptimaal gecontroleerde type 2-diabetes?

Duiding

P. Van Crombrugge

Bespreking van

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.

Achtergrond

Ondanks een progressieve toename van het gebruik van orale antidiabetica (vaak in combinatie) zullen de meeste type 2-diabetici vroeg of laat insuline nodig hebben. Insuline wordt meestal aan de bestaande orale therapie toegevoegd. Tot op heden werden geen grootschalige studies uitgevoerd, waarbij verschillende insulineschema's van insulineanalogen worden vergeleken.

Bestudeerde populatie

- 708 personen, ouder dan 18 jaar (gemiddeld 61,7 jaar (SD $\pm 9,8$), met type 2-diabetes sinds meer dan 12 maanden (gemiddeld 9 jaar) en die nog geen insuline kregen
- HbA_{1c} tussen 7 en 10 % (gemiddeld 8,5%) sinds minstens 4 maanden ondanks behandeling met de maximaal getolereerde dosis van metformine en hypoglykemiërende sulfamiden
- BMI lager dan 40 (gemiddeld 29,8 $\pm 4,6$); het merendeel blanken (92,2%) en mannen (64,1%)
- exclusiecriteria: nierfunctiebeperking, leverlijden, ernstige diabetescomplicaties, significant hartlijden, hypoglykemieproblemen, ongecontroleerde hypertensie.

Onderzoeksopzet

- **open label**, gerandomiseerd onderzoek
- drie behandelingsgroepen: bifasisch insuline aspart tweemaal daags (n=235); prandiaal insuline aspart driemaal daags (n=239); basaal insuline detemir eenmaal daags (of tweemaal indien nodig) (n=234)
- de insulinedoses werden aangepast naargelang de bekomen zelfbloedglucosemetingen van de patiënten
- bij onvoldoende glykemieregeling (HbA_{1c} > 10% of twee opeenvolgende waarden > 8,5%) werd een tweede soort insuline toegevoegd (complex insulineschema) en werden de hypoglykemiërende sulfamiden gestopt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: HbA_{1c} na 1 jaar
- secundaire uitkomstmaat: percentage patiënten met een HbA_{1c} van $\leq 6,5\%$, percentage patiënten met een HbA_{1c} van $\leq 6,5\%$ zonder ernstige hypoglykemie (graad 2 of meer) in de 4 laatste weken, frequentie van hypoglyke-

mieën, gewichtstoename, het zelfgemeten glykemieprofiel, het percentage patiënten dat tweemaal per dag detemir nodig had, het percentage patiënten met een onaanvaardbare hyperglykemie, de verhouding albumine/creatinine, de levenskwaliteit.

Resultaten

- na één jaar was in de bifasische groep het HbA_{1c} 7,3% (-1,3%), in de prandiale groep 7,2% (-1,4%) en in de basale groep 7,6% (-0,8%) ($p < 0,001$ voor het verschil tussen enerzijds bifasisch en prandiaal en anderzijds basaal)
- het percentage patiënten met een HbA_{1c} < 6,5% was significant ($p < 0,01$) lager in de basale groep (8,1%) dan in de bifasische groep (17%) en de prandiale groep (23,9%) (geen significant verschil tussen bifasisch en prandiaal)
- de nuchtere bloedglucose daalde het meest in de basale groep en het minst in de prandiale groep; postprandiale glykemie daalde het meest in de prandiale groep en het minst in de basale groep
- het aantal hypoglykemieën per patiënt was op jaarbasis 12 in de prandiale groep, 5,7 in de bifasische groep en 2,3 in de basale groep
- gewichtstoename van + 5,7 kg in de prandiale groep, + 4,7 kg in de bifasische groep en + 1,9 kg in de basale groep
- geen significant verschil tussen de drie groepen in het aantal andere ongewenste effecten
- in de drie groepen geen significante wijziging in levenskwaliteit na het opstarten van insuline.

Besluit van de auteurs

Het toevoegen van een langwerkend insulineanaloog aan een behandeling met metformine en hypoglykemiërende sulfamiden leidde na één jaar tot een HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ bij een minderheid van de patiënten. Bifasisch of prandiaal insuline aspart zorgde in vergelijking met basaal insuline detemir tot een grotere daling van HbA_{1c} maar was geassocieerd met meer hypoglykemie en gewichtstoename.

Financiering: Novo Nordisk en Diabetes U.K.

Belangenvermenging: de hoofdauteur en twee van de zes medeauteurs vermelden honoraria ontvangen te hebben voor onderzoeksfondsen, voor het geven van voordrachten en/of voor 'consultancy'.

1. Nobels F. Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici? *Minerva* 2007;6(2):21-3.
2. McMahon CT, Dluhy RC. Intention to treat -initiating insulin and the 4-T study. *N Engl J Med* 2007;357:1759-61.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
4. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(3):125-6.
5. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
6. Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.

Methodologische beschouwingen

De verdeling van de onderzoekspopulatie tussen de drie behandelingen wordt kort beschreven en gebeurde via een blokrandomisatie per centrum. Evaluatie van de demografische, klinische, antropometrische en biochemische karakteristieken van de drie groepen toonde geen significante verschillen. Het soort interventie noopt tot het gebruik van een open label protocol: verschillende insulineschema's, verschillende algoritmes voor dosisaanpassing van insuline (gepubliceerd als bijlage bij het artikel) en aanpassing van de dosis insuline volgens de bekomen zelfbloedglucosemetingen van de patiënten. Door de keuze van HbA_{1c} als primaire uitkomstmaat heeft het open label protocol de resultaten waarschijnlijk weinig beïnvloed.

Deze studie vergelijkt de klassiek gebruikte insulineschema's bij type 2-diabetes: eenmaal (of tweemaal) langwerkende insuline, tweemaal menginsuline, of driemaal kortwerkende insuline per dag. De keuze om alleen insulineanalogen (van dezelfde firma) te gebruiken wordt door de auteurs niet gemotiveerd. NPH-insuline is immers nog steeds eerste keuze voor insulinetherapie bij type 2-diabetes¹.

Interpretatie van de resultaten

De daling van HbA_{1c} (gemiddeld met 0,8 tot 1,4% in deze studie) is significant en wordt als klinisch relevant ($\geq 0,5\%$) beschouwd. Het significante verschil tussen de 3 groepen is klinisch echter minder relevant ($\leq 0,5\%$). Slechts een minderheid van de patiënten bereikte het behandelingsdoel van 6,5%. Wanneer men in een subgroepenanalyse alleen de patiënten in rekening neemt met een HbA_{1c} > 8,5% bij de start, ziet men geen verschil tussen de 3 groepen in de kans om een HbA_{1c} < 6,5% te bereiken na één jaar. Gezien deze subgroepenanalyse niet voorzien was in het protocol, is het echter mogelijk dat ze te weinig power heeft om een verschil aan te tonen.

Ongeveer 34% van de patiënten die het basale insulineschema kreeg, had uiteindelijk dagelijks een tweede injectie met insuline detemir nodig. Dit komt vermoedelijk door het werkingsprofiel van detemir, dat langer is dan dat van NPH-insuline, maar korter dan dat van glargine. Vier procent in de prandiale, 9% in de bifasische en 18% in de basale groep moesten na 24 weken een tweede insulintype inspuiten. Hieruit zouden we kunnen afleiden dat wanneer men insuline pas laattijdig opstart vanaf een HbA_{1c} > 8,5%,

er meestal een complex insulineschema gebruikt zal moeten worden om een target HbA_{1c} van 6,5% te bereiken. Dit zal verder bestudeerd worden in het nog twee jaar durende vervolggedeelte van deze 4-T studie².

Gezien er in de prandiale groep een hogere totaaldosis insuline werd gebruikt, is het niet onlogisch dat deze groep het scherpste HbA_{1c} bereikte, de grootste gewichtstoename toonde en ook het meeste hypoglykemieën had. Deze interactie tussen insulinedosis, HbA_{1c}, hypoglykemie en gewicht is al lang bekend uit vele studies^{3,4}. Ook is het logisch dat het basale schema de beste en het prandiale schema de slechtste nuchtere glykemie veroorzaakten.

Voor de praktijk

De meeste patiënten met type 2-diabetes zullen na verloop van tijd onvoldoende glykemiecontrole hebben met levensstijlmaatregelen en orale antidiabetica alleen. De vraag is dan op welke manier insuline het best kan worden opgestart om een zo groot mogelijk effect op HbA_{1c} en een zo laag mogelijk aantal ongewenste effecten te hebben (waarbij zowel arts als patiënt het meeste vrezen voor hypoglykemie en gewichtstijging).

De huidige richtlijnen bevelen aan om bij onvoldoende glykemiecontrole een lage dosis (10 I.E.) NPH-insuline vóór het slapengaan toe te voegen aan een behandeling met orale antidiabetica^{5,6}. De hier besproken studie, uitgevoerd met alleen insulineanalogen, toonde geen significant verschil tussen de drie bestudeerde insulineschema's wanneer op tijd (bij HbA_{1c} < 8,5%) insuline opgestart wordt (zie hoger). Met het basale schema (één injectie van langwerkende) was er echter een lager risico van hypoglykemie, minder gewichtstoename en het was eenvoudiger in gebruik.

In deze studie had het toevoegen van insuline en zelfbloedglucosemonitoring geen ongunstige invloed op de levenskwaliteit. Het feit dat bij ongeveer 80 tot 90% van de patiënten de insulinedosis niet meer dan 10% van het aanpassingsprotocol afweek, wijst erop dat een algoritme voor het aanpassen van de insulinedosis in de praktijk vlot kan gebeuren.

Slechts een beperkt aantal patiënten (<3%) trok zich terug uit de studie, wat wijst op de hoge kans om insuline voort te zetten eenmaal het gestart is, althans in het kader van een studie.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat het toevoegen van insulineanalogen aan metformine en hypoglykemiërende sulfamiden bij onvoldoende diabetesregeling een significante daling van HbA_{1c} veroorzaakt. Slechts een minderheid van de patiënten bereikt echter na één jaar de streefwaarde voor HbA_{1c} ($\leq 6,5\%$). Bifasische of postprandiale insulineanalogen doen het HbA_{1c} statistisch significant meer dalen dan basale insulineanalogen, maar veroorzaken ook meer hypoglykemieën en gewichtstoename; de klinische relevantie van deze resultaten blijft dus ter discussie. Deze studie verandert niets aan de huidige richtlijnen die bij onvoldoende glykemiecontrole met orale antidiabetica NPH-insuline vóór het slapengaan aanbevelen.



Productnamen

bifasisch insuline aspart: Novo Mix 30®
prandiaal insuline aspart: Novorapid®
basaal insuline detemir: Levemir®

Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF?

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van een antitrombotische behandeling in de preventie van een cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF)?

Duiding

R. Willems
P. De Cort

Bespreking van

Hart RC, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

Achtergrond

Niet-valvulaire VKF is een belangrijke oorzaak van CVA. Een eerder gepubliceerde meta-analyse toonde aan dat antitrombotische geneesmiddelen het risico van CVA kunnen verminderen¹. Sindsdien zijn er heel wat bijkomende studies gepubliceerd en was een update van de meta-analyse noodzakelijk.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Stroke Group Trials Register, onderzoekers in dit domein.

Geselecteerde studies

- inclusie: gerandomiseerde studies die gedurende meer dan twaalf weken het effect evalueren van een antitrombotische behandeling bij patiënten met niet-valvulaire VKF
- exclusie: studies bij patiënten met mechanische hartkleppen of mitraalklepstenose
- 29 studies behouden (op 41 geïdentificeerde publicaties)
- de meeste studies vonden plaats in Europa en Noord-Amerika
- vitamine K-antagonisten en aspirine werden het meest onderzocht
- acht studies includeerden meer dan 1000 patiënten, de andere studies gemiddeld 423 (45 tot 916) patiënten
- gemiddelde follow-up: 1,5 jaar per patiënt.

Bestudeerde populatie

- 28044 patiënten met niet-valvulaire VKF
- gemiddelde leeftijd: 71 jaar; 35% vrouw.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: alle CVA's, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, globale mortaliteit, majeure extracranieële bloedingen
- **intention to treat** analyse van de geïncludeerde studies en **random effects model** voor de meta-analyse
- absolute risicoreductie (ARR) van de gemiddelde jaarlijkse incidentie en relatieve risicoreductie (RRR).

Resultaten

- zowel met warfarine in aangepaste dosis als met aspirine versus placebo of geen behandeling: daling van het risico van CVA (zie tabel)
- warfarine in aangepaste dosis versus anti-aggregantia: grotere daling van het risico van CVA (zie tabel)
- warfarine versus aspirine: significante relatieve risicotename van hemorragisch CVA: RRI 28% (95% BI van 4 tot 399); ARI 0,2% per jaar
- geen significant verschil tussen warfarine en aspirine in majeure extracranieële bloedingen en globale mortaliteit.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met VKF reduceren warfarine in aangepaste dosis en anti-aggregantia het risico van CVA met respectievelijk ongeveer 60% en 20%. Warfarine is effectiever (ongeveer 40%) dan anti-aggregantia. De absolute toename in majeure extracranieële bloedingen met antitrombotica is in deze meta-analyse kleiner dan de absolute afname in CVA. Bij de meeste patiënten met VKF vermindert een correct gebruik van antitrombotische behandeling het risico van CVA.

Financiering: geen vermeld

Belangenvermenging: geen vermeld

Tabel: Relatieve risicoreductie (RRR) (95% BI) en jaarlijkse absolute risicoreductie (ARR) van CVA met warfarine vs placebo of geen behandeling; anti-aggregantia vs placebo of geen behandeling; warfarine vs anti-aggregantia; warfarine vs ximelagatran.

* primaire preventie

** secundaire preventie

† niet significant

Uitkomstmaat	Aantal studies	RRR (95% BI)	Jaarlijkse ARR
warfarine vs placebo of geen behandeling	6	64% (49% tot 74%)	2,7%* en 8,4%**
anti-aggregantia vs placebo of vs geen behandeling	10	22% (6% tot 35%)	0,8%* en 3,8%**
warfarine vs anti-aggregantia	14	39% (22% tot 52%)	0,9%*
ximelagatran vs warfarine	3	8% (-38% tot 38%)†	

Productnamen

warfarine: Marevan®; acenocoumarol: Sintrom®; fenprocoumon: Marcoumar®

1. Hart RC, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
2. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

3. Hermans C. Aspirine toevoegen aan orale anticoagulantia: voordelen en risico's. *Minerva* 2008;7(3):34-5.
4. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.

Methodologische beschouwingen

Dit literatuuronderzoek heeft een duidelijke vraagstelling en werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Jammer genoeg vermelden de auteurs geen funnel plot en weten we dus niet of er selectiebias aanwezig is. Evenmin doen ze een uitspraak over de validiteit van de geïncludeerde studies. Van geen enkele studie vermelden ze een Jadad-score. Er wordt wel getest op statistische heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met placebo of geen behandeling doet warfarine in aangepaste dosis (gemiddelde streef-INR van 2 tot 2,6) het absolute risico van CVA dalen bij patiënten met VKF: de NNT is 37 voor primaire preventie en 12 voor secundaire preventie. Ook met anti-aggregantia daalt het risico van CVA maar de NNT bedraagt hier 125 voor primaire preventie en 40 voor secundaire preventie. In vergelijking met aspirine verdubbelt warfarine echter het relatieve risico van hemorragisch CVA. De absolute risicotoename is wel vrij beperkt (ARI 0,2% of NNH 500). Let wel, in klinische studies is het absolute risico van majeure bloedingen meestal kleiner dan in de dagelijkse praktijk: patiënten met een verhoogd bloedingsrisico worden uitgesloten en de opvolging van antistolling gebeurt strikter waardoor de INR zich beduidend meer binnen het therapeutische venster bevindt (bij VKF in de regel tussen 2 en 3).

Andere studies

De inclusie van dertien nieuwe, recentere studies in deze meta-analyse wijzigt de conclusie van de vroegere meta-analyse niet; deze includeerde zestien studies met 9874 patiënten¹. De meest recente, geïncludeerde studie is de ACTIVE-W-studie². Warfarine is hier werkzamer dan de combinatie van clopidogrel met aspirine in de preventie van CVA (RRR 40%), terwijl het aantal majeure bloedingen niet verschilt. Er zijn geen gerandomiseerde studies die een lage dosis aspirine vergelijken met clopidogrel in monotherapie. Evenmin zijn er goed uitgevoerde studies die een volgens INR aangepaste dosis warfarine + lage dosis aspirine vergelijken met warfarine alleen bij patiënten met VKF. De huidige beschikbare data wijzen erop dat het kli-

nische voordeel van een combinatietherapie van warfarine met aspirine (minder trombose) niet lijkt op te wegen tegen het toegenomen bloedingsrisico^{3,4}. Alle gerandomiseerde studies met orale antistolling gebruiken warfarine. In de klinische praktijk gebruiken artsen echter niet alleen warfarine (Marevan®) als vitamine K-antagonist, maar ook acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®). We beschikken niet over direct vergelijkende studies maar geen enkele farmacologische reden laat veronderstellen dat, bij dezelfde correcte INR-monitoring, de bevindingen voor warfarine niet zouden gelden voor andere vitamine K-antagonisten.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen^{5,6} bevelen vitamine K-antagonisten aan voor patiënten met hoog risico van CVA. Over het algemeen kunnen we stellen dat bij patiënten met VKF orale anticoagulatie aangewezen is bij een CHADS2 risico ≥ 2 (zie schema). Een lage dosis aspirine is voorbehouden voor patiënten met een laag risico van trombo-embolie of voor patiënten met contra-indicaties voor vitamine K-antagonisten. Deze nieuwe meta-analyse ondersteunt deze richtlijnen. Vitamine K-antagonisten zijn effectief in de preventie van CVA en arteriële trombo-embolie maar hebben wel een aantal bekende beperkingen. Vooral de nauwe therapeutische marge en de gebruiksonvriendelijkheid zijn belangrijke obstakels. Hierdoor worden veel patiënten met VKF en zonder contra-indicaties voor orale anticoagulatia niet of niet correct behandeld.

CHADS2-score

- C: congestief hartfalen
- H: hypertensie
- A: leeftijd > 75 jaar
- D: diabetes
- S: stroke (voorgeschiedenis van CVA/TIA)

S telt voor 2 punten, de andere risicofactoren tellen voor 1 punt.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt dat bij patiënten met niet-valvulaire VKF orale anticoagulatia werkzamer zijn dan anti-aggregantia voor de preventie van CVA. Bij de keuze van een antitrombotische behandeling moeten we echter rekening houden met het absolute risico van CVA, het bloedingsrisico en de kwaliteit van de INR-monitoring. Er verandert dus niets aan de huidige richtlijnen.



5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice

guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

6. Preventie van trombo-embolieën bij voorkamerfibrillatie: stand van zaken. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:23-4.

Warfarine of aspirine voor voorkamerfibrillatie bij ouderen?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van warfarine versus lage dosis aspirine ter preventie van CVA en arteriële trombo-embolie bij 75-plussers met voorkamerfibrillatie (VKF)?

Duiding

P. Verhamme
P. De Cort

Bespreking van

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

Achtergrond

Bij ouderen is VKF de meest frequente ritmestoornis. Ze is aanwezig bij ongeveer 12% van de mensen ouder dan 75 jaar. In de vorige bespreking zagen we dat bij patiënten met VKF orale antistolling met vitamine K-antagonisten effectiever is dan anti-aggregantia ter preventie van CVA¹. Naast een hoger risico van CVA hebben oudere patiënten met VKF een hoger risico van majeure bloedingen, wat vaak leidt tot terughoudendheid voor het opstarten van antistolling. De balans tussen enerzijds preventie van CVA en anderzijds een verhoogd bloedingsrisico is trouwens slecht gekend voor oudere patiënten omdat ouderen ondervertegenwoordigd zijn in klinische studies.

Bestudeerde populatie

- inclusie: patiënten uit 260 huisartspraktijken in Engeland en Wales; minstens 75 jaar; met VKF of atriale flutter bevestigd met EKG
- exclusie: patiënten met reumatisch hartlijden, majeure niet-traumatische bloeding in de voorbije vijf jaar, endoscopisch bewezen maagulcera in het voorbije jaar, slokdarmvarices, allergie voor warfarine of aspirine, terminale ziekte, recente heelkunde (< drie maanden), hypertensie (>180/110 mmHg), warfarine reeds eerder aangeraden of afgeraden door de arts in functie van de risicofactoren voor CVA of bloedingen
- 973 patiënten geïncludeerd (van de 4639 gescreende); gemiddelde leeftijd: 81 jaar (SD 4,2).

Onderzoeksopzet

- prospectieve, **open label**, gerandomiseerde studie met blinding van de effectbeoordelaars
- interventie: ofwel warfarine in aangepaste dosis (streef-INR 2,5) (n= 488) ofwel dagelijks aspirine in lage dosis (75 mg) (n=485)
- gemiddelde studieduur: 2,7 jaar (SD 1,2)
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: fataal of invaliderend CVA (zowel ischemisch als hemorrhagisch), andere intracraniale bloeding of klinisch relevante arteriële trombo-embolie
- secundaire eindpunten: majeure bloeding (fataal of met noodzakelijke transfusie of heelkunde), hospitalisatie omwille van bloeding, hospitalisatie of overlijden omwille van vasculaire gebeurtenis, globale mortaliteit.

Resultaten

- studieuitval: vier patiënten in beide groepen
- aantal primaire eindpunten op jaarbasis: kleiner in de warfarine- dan in de aspirinegroep (zie tabel)
- aantal majeure bloedingen op jaarbasis: geen verschil tussen de warfarine- en de aspirinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van deze BAFTA-studie het gebruik van orale anticoagulatie ondersteunen bij patiënten ouder dan 75 jaar met voorkamerfibrillatie, behalve bij contra-indicaties of wanneer de patiënt beslist dat de voordelen niet opwegen tegen het ongemak.

Financiering: Medical Research Council, Midlands Research Consortium en de Primary Care Research Trust (Verenigd Koninkrijk)

Belangenvermenging: één van de auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en betrokken te zijn geweest bij de ontwikkeling van verschillende richtlijnen over antitrombotische behandeling van VKF. Alle andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Willems R, De Cort P. Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF? *Minerva* 2008(7);5:74-5.
2. Jaffer AK. Warfarin reduced major stroke more than aspirin in elderly patients with atrial fibrillation in primary care. *Evid Based Med* 2008;12:172.
3. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2005;26:2159-65.
4. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005;60:247-52.
5. Burton C, Isles C, Norrie J, et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. *Br J Gen Pract* 2006;56:697-702.
6. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for

atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

7. van Walraven C, Hart RC, Wells CA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936-43.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van deze prospectieve interventiestudie werd correct uitgevoerd. Zo was de CHADS2-score gelijk verdeeld in beide groepen (1 of 2 bij meer dan 70% van de patiënten). Slechts één op vijf gescreende patiënten werd uiteindelijk op zeer selectieve wijze geïncludeerd. We moeten hiermee rekening houden wanneer we de resultaten extrapoleren (zie volgende paragraaf). Het totale aantal geïncludeerde patiënten was lager dan wat de auteurs berekend hadden om met een power van 90% een verschil te kunnen vaststellen. Het is mogelijk dat men hierdoor op het vlak van ernstige bloedingen geen verschil heeft kunnen vaststellen. Het was een open label onderzoek. De toewijzing van 'events' voor het primaire eindpunt gebeurde op basis van het medische dossier, de post mortem gegevens en beeldvorming van de hersenen door twee neurologen die verder niet bij het onderzoek betrokken waren en niet wisten tot welke behandelingsgroep de patiënt behoorde. De studieuitval was zeer laag en er was weinig cross-over tussen de groepen.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van de BAFTA-studie bevestigen dat ook bij oudere patiënten met VKF warfarine beduidend effectiever is dan aspirine in de preventie van CVA. Eénentwintig patiënten (95% BI van 12 tot 58) moesten met warfarine in plaats van met aspirine behandeld worden om na 2,7 jaar één extra CVA te vermijden². De totale mortaliteit was niet significant verschillend: jaarlijks 8% in de warfarine- versus 8,4% in de aspirinegroep. Voor 42,8% van de patiënten die vóór randomisatie werden uitgesloten (1/5) oordeelde de arts dat warfarine absoluut voordelig was. Het is dus mogelijk dat men uiteindelijk patiënten selecteerde met een vrij klein risico van CVA waardoor het voordeel van warfarine in de preventie van CVA bij mensen ouder dan 75 jaar in deze studie wordt onderschat. Misschien werden bij deze patiënten ook andere risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie) beter behandeld.

De lage incidentiegraad (2% in beide groepen) van fatale en niet-fatale majeure bloedingen kan waarschijnlijk ook verklaard worden door het uitsluiten van patiënten met verhoogd bloedingsrisico. De arts oordeelde dat het risico van bloeding te hoog was voor 11,3% van de niet-geïncludeerde patiënten. Ook de uitmuntende opvolging van de ingestelde antistollingstherapie in deze studie kan de lage incidentie van bloedingen verklaren. In deze oudere patiëntenpopulatie waren patiënten gemiddeld 67% van de tijd goed geregeld (INR tussen 2 en 3). Jaffer merkt op dat de extrapolatie van deze studie daarom eerder beperkt is².

Bij de helft van de patiënten werd via het ziekenhuis de dosis aanpassing van warfarine op basis van INR geregeld, in de andere helft was de huisarts hiervoor verantwoordelijk. In een recente Belgische studie in de huisartspraktijk bereikte men slechts in 50% van de gevallen de streef-INR³. Uit ander onderzoek van dezelfde auteurs blijkt dat een meer optimale INR controle gerealiseerd kan worden als de huisarts een gemakkelijk implementeerbare procedure toepast, waarbij hij eventueel zelf beschikt over een toestel om de INR te bepalen⁴! Ook Burton vindt dat de International Normalised Ratio perfect kan worden geregeld in een eerstelijnssetting⁵.

Ten slotte stond 40% van de BAFTA studiepopulatie reeds op orale anticoagulatie vóór het starten van de studie. Recent kon worden aangetoond dat het risico van verwikkelingen kleiner is bij patiënten die vroeger succesvol met orale anticoagulatie behandeld waren dan bij patiënten die voor de eerste maal deze therapie starten⁶.

Andere studies

In subgroep analyses van de BAFTA-studie vonden de auteurs dat de relatieve risicoreductie niet afhankelijk was van de leeftijd en de gemiddelde CHADS2-score (CHADS2 ≤ 2 vs CHADS2 ≥ 3). CHADS2 ≤ 2 werd echter niet onderverdeeld in score 1 (enkel 75+ als risicofactor) en score 2 (leeftijd + bijkomende risicofactor). Daardoor kan deze studie niet onmiddellijk een antwoord geven op de vraag of oudere patiënten zonder bijkomende risicofactoren (de groep met het 'laagste risico' die weliswaar een minderheid vormt) ook baat hebben van antistolling. Sommigen³ pleiten voor een meer liberaal gebruik van antistolling, ook bij 75-plussers zonder bijkomende risicofactoren.

De studie van van Walraven et al.⁷ toonde echter aan dat, onafhankelijk van de leeftijd, een behandeling met aspirine voldoende bescherming biedt bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA én zonder coronair lijden, hypertensie en diabetes.

Voor de praktijk

De BAFTA-studie ondersteunt de huidige richtlijnen⁸ die het gebruik van orale antistolling aanbevelen bij 75-plussers met VKF zeker indien er ook een bijkomende risicofactor voor trombo-embolie aanwezig is (hartfalen, hypertensie, diabetes, voorgeschiedenis van TIA of CVA). Het risico van majeure bloedingen kan worden beperkt door een zeer strikte opvolging van de ingestelde antistollingstherapie. Dit vergt een doorgedreven engagement van arts en patiënt. De selectie van patiënten met verhoogd bloedingsrisico die niet in aanmerking komen voor behandeling met warfarine berust grotendeels op het klinische oordeel van de arts.

● Besluit Minerva

De BAFTA-studie toont aan dat warfarine met een streef-INR van 2,5 (tussen 2 en 3) effectiever is dan 75 mg aspirine, ook bij personen van minstens 75 jaar met VKF zonder contra-indicaties voor orale antistolling.



Tabel: Incidentie van primair eindpunt en majeure bloeding op jaarbasis in de warfarine-versus de aspirinegroep met absolute risicoreductie (95% BI) en relatief risico (95% BI; p-waarde).

Uitkomstmaat	warfarine	aspirine	ARR (95% BI)	RR (95% BI; p-waarde)
Primair eindpunt	1,8 %*	3,8%*	2% (0,7 tot 3,2)	0,48 (0,28 tot 0,8; 0,003)
Majeure bloeding	1,4%	1,6%	0,2% (-0,7 tot 1,2)†	0,87 (0,43 tot 1,73; 0,67)†

* waarvan 1,6% vs 3,4% fatale of invaliderende CVA's; † niet significant

Pijnlijke otitis media acuta: nut van een lokaal anestheticum?

Klinische vraag

Wat is bij kinderen ouder dan drie jaar het effect van oordruppels bestaande uit een waterige oplossing met lidocaïne 2% in vergelijking met placebo op pijn als gevolg van acute otitis media?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008;93:40-4.

Achtergrond

Zeer vaak, zeker bij kinderen, is oorpijn het vervelendste en het moeilijkst te controleren symptoom van otitis media acuta (OMA). Het gebruik van antibiotica heeft geen enkel vroegtijdig analgetisch effect (binnen de 24 uur) en levert slechts een relatieve pijnreductie op van 30% (95% BI 19 tot 40%) binnen 2 tot 7 dagen. We moeten vijftien kinderen (95% BI 11 tot 24) met antibiotica behandelen om één kind na 2 dagen af te helpen van de pijn¹. De aanpak van pijn in het geval van OMA is dus zeer belangrijk, zowel voor het kind als voor de ouders. Een orale behandeling wordt aanbevolen. Kan een lokale behandeling een meerwaarde betekenen? De literatuur bood nog geen voldoende bewijs.

Bestudeerde populatie

- spoedgevallendienst van een tertiair kinderziekenhuis (Australië)
- 63 kinderen van 3 tot 17 jaar oud (3 tot 12 jaar voor diegenen die gerandomiseerd worden) met oorpijn minder dan drie dagen geleden begonnen en met OMA (nauwkeurig aangegeven criteria) zonder bewijs van perforatie
- exclusie: trommelvliesperforatie, aanwezige trommelvliesbuisjes, allergie voor lokale anesthetica of voor paracetamol, epilepsie, leverziekte, renale of cardiale ziekte.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie
- indruppelen van lidocaïne 2% (n=31) of fysiologisch water (n=32) maximaal om de drie uren gedurende 24 uren
- andere analgetica toegelaten, maar registratie verplicht
- opvolging via telefoon na één dag en na één week.

Uitkomstmeting

- pijnscore vóór en na het indruppelen (10, 20 en 30 minuten), op de **Bieri Faces Pain Scale Revised** voor kinderen tot zes jaar en op een VAS-schaal (van 0 tot 10) voor kinderen van zeven jaar of ouder (en voor de onderzoekers)
- primaire uitkomstmaat: 50% pijnreductie t.o.v. de beginwaarde, geëvalueerd door de patiënt

- secundaire uitkomstmaat: pijnreductie van 25% of minstens twee punten t.o.v. de beginwaarde geëvalueerd door de patiënt
- opvolging via telefoon na één dag en na één week
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 50% pijnreductie met lidocaïne versus placebo:
 - na 10 minuten RR 2,06 (95% BI 1,03 tot 4,11; p=0,03)
 - na 20 minuten RR 1,35 (95% BI 0,88 tot 2,06; p=0,15)
 - na 30 minuten RR 1,44 (95% BI 1,07 tot 1,93; p=0,009), of 90% versus 63%
- secundaire uitkomstmaat: significant verschil in 25% pijnreductie ten voordele van lidocaïne na tien, twintig en dertig minuten; verschil in pijnreductie met twee punten alleen significant na tien minuten
- geen enkel statistisch significant verschil wanneer deze drie uitkomstmaten geëvalueerd worden door de arts.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat oordruppels met een waterige oplossing lidocaïne 2% een snelle pijnverlichting geven bij tal van jonge kinderen met oorpijn te wijten aan acute otitis media. Het gelijktijdige gebruik van een oraal analgeticum draagt bij tot de effectiviteit van een behandeling voor deze pijnlijke pediatrische pathologie.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: geen aangegeven

1. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, issue 1.
2. Goodenough B, Addicoat L, Champion CD, et al. Pain in 4- to 6-year-old children receiving intramuscular injections: a comparison of the Faces Pain Scale with other self-report and behavioral measures. *Clin J Pain* 1997;13:60-73.
3. Bradley-Stevenson C, O'Neill P, Roberts T. Otitis media in children (acute). *Clin Evid* 2007;12 (web edition).
4. Foxlee R, Johansson A, Wejfkalk J, et al. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, issue 2.

5. Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA, Urkin J. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:675-8.
6. Chevalier P, Janssens S, Van Lierde S. Otitis media acuta. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. *WVH-SSMC-BAPCOC* 2001.
7. Froom J, Culpepper L, Grob P. Diagnosis and antibiotic treatment of acute otitis media: report from International Primary Care Network. *BMJ* 1990;300:582-6.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is correct: dubbelblind, placebogecontroleerd en gerandomiseerd. De verschillende karakteristieken die worden vermeld, zijn vergelijkbaar voor beide groepen. Zo is er bijvoorbeeld een gelijke inname van analgetica in de voorafgaande vier uren (77 versus 75%), maar er is een verschil in inname van analgetica vanaf 30 minuten na indruppeling en tijdens de daaropvolgende 24 uren (55 versus 29% van de patiënten). Dit laat niet toe om de effectiviteit van een lokaal anestheticum verder dan 30 minuten juist te interpreteren. De auteurs geven toe dat het om een geselecteerde steekproef gaat. Waarom nu net deze groep van 63 kinderen bij aanmelding in het ziekenhuis gekozen werd, is nergens uitgelegd. De onderzoekers gebruiken, afhankelijk van de leeftijd van het kind, twee verschillende evaluatieschalen. Ze voegen er wel aan toe dat een studie² heeft aangetoond dat tussen deze twee meetinstrumenten een goede overeenkomst bestaat, wat een hergroepering van de resultaten mogelijk maakt. Om de **power** te berekenen en de grootte van de te includeren steekproef te bepalen, hebben de auteurs zich gebaseerd op een mogelijke pijnreductie van 40% in de placebogroep en van 80% in de lokale anesthesiegroep. Een veel gunstigere respons in de placebogroep dan voorzien, verlaagt in belangrijke mate de power van de studie.

Beperkingen van de resultaten

Enkele resultaten van evaluaties door de patiënt tonen een statistisch significant verschil. Voor de evaluaties uitgevoerd door de arts is er voor geen enkele uitkomstmaat een statistisch significant verschil na 30 minuten. Voor de uitkomstmaat 'pijnreductie met minstens twee punten' geëvalueerd door de patiënt, zijn de resultaten statistisch niet significant behalve voor de evaluatie na tien minuten. Het is mogelijk dat de grootte van de onderzoeksgroep te klein is in vergelijking met de effectgrootte van het vastgestelde verschil. Men moet ook onderlijnen dat deze studie niet de effectiviteit evalueert van een lokaal anestheticum op zich maar wel van toevoeging aan een orale, analgetische behandeling. Deze wordt overigens niet gedefinieerd, maar wordt toegediend zowel vóór als 30 minuten na het indruppelen (tijdens de periode van 30 minuten na het indruppelen voor respectievelijk 23 en 13% van de gevallen). Exclusie van kinderen die een analgeticum hebben gekregen in de voorbije vier uren, zou minder moeilijk te interpreteren resultaten hebben opgeleverd. Deze studie includeerde geen kinderen jonger dan drie jaar, de groep waarbij een OMA frequenter voorkomt. Misschien werden deze kinderen uitgesloten vanwege de moeilijkheden om een gepaste pijnscore te vinden.

Andere studies

Voor de verlichting van oorpijn vinden de auteurs in Clinical Evidence³ slechts één RCT die de effectiviteit van oraal paracetamol of ibuprofen vergelijkt met placebo gedurende 48 uren bij 219 kinderen van één tot zes jaar met een OMA. Beide geneesmiddelen waren effectief in vergelijking met placebo: NNT van 5 (95% BI van 3 tot 15) voor ibuprofen en NNT van 6 (95% BI 3 tot 28) voor paracetamol, wanneer de evaluatie werd uitgevoerd door de ouders. Een meta-analyse⁴ vond slechts één studie waarbij de effectiviteit van topische anesthetica in het oor onderzocht werd⁵. Deze studie includeerde 54 kinderen van 5 tot 19 jaar oud waarbij de effectiviteit van oordruppels (in dit geval een combinatie van antipyrine, benzocaïne en glycerine) versus placebo op een relevante manier werd geëvalueerd en waarbij alle deelnemers paracetamol kregen. Deze ene studie toonde een 25% pijnreductie die enkel significant was 30 minuten na indruppeling van het actieve product en met een placeborespons van 70%. Deze gegevens lieten niet toe om te besluiten dat anesthesische oordruppels effectief zouden zijn.

Voor de praktijk

Een waterige oplossing van lidocaïne is gemakkelijk te maken en blijft stabiel. De onmiddellijke beschikbaarheid ervan buiten het hospitaal of eventueel in het kabinet van de huisarts op het moment van de pijn is niet evident. De winst om, in het geval van OMA, otalgie te verlichten bij kinderen die daarnaast ook orale analgetica nemen, blijkt gering te zijn in vergelijking met placebo. Een eventuele winst verder dan 30 minuten is nog niet op een correcte manier geëvalueerd. De haalbaarheid en het nut van deze behandeling in de huisartspraktijk blijken zeer gering te zijn. Deze studie heeft evenwel de verdienste ons eraan te herinneren dat het belangrijk is om op een juiste manier pijn te behandelen bij OMA. Deze noodzaak werd reeds onderlijnd in de Belgische aanbeveling over dit onderwerp: "Een goede aanpak van dit symptoom is één van de essentiële elementen van de medische consultvoering (voor OMA)"⁶. Adequate pijnstilling is één van de elementen die toelaat om minder antibiotica voor te schrijven voor deze aandoening. In deze studie werd slechts aan 38% van de kinderen een antibioticum voorgeschreven terwijl andere, oudere studies voorschrijfpercentages halen tot 98%⁷.

● Besluit Minerva

Deze studie blijkt aan te tonen dat indruppeling van oordruppels op basis van lidocaïne 2%, toegevoegd aan een orale analgetische behandeling, effectief is als pijnstilling bij kinderen van drie tot twaalf jaar met oorpijn als gevolg van een OMA zonder trommelvliesperforatie. Een gunstige respons is ook met de placebobehandeling (fysiologisch water) van deze studie frequent vastgesteld. De behandeling lijkt weinig haalbaar voor de huisartspraktijk. Een adequate orale analgetische behandeling blijft de basis voor de aanpak van OMA.



● Sertraline: niet werkzaam voor menopauzale warmteopwellingen

M. De Meyere

Warmteopwellingen zijn de meest frequente klacht van menopauzale vrouwen. Sedert bekend is dat hormonale substitutie-therapie (HST) op lange termijn meer risico's oplevert dan voordelen is de zoektocht naar alternatieven volop bezig. Minerva vermeldde in 2004¹ de resultaten van een studie die de effectiviteit en de tolerantie van een behandeling met paroxetine 12,5 mg daags aantoonde voor warmteopwellingen². We wezen op het feit dat de patiënten slechts zes weken werden opgevolgd en dat er met deze behandeling dus weinig bewijs is voor winst op langere termijn. Minerva pleitte voor langetermijnstudies en studies waarbij medicamenteuze en niet-medicamenteuze alternatieven vergeleken worden.

Recent verscheen een degelijke RCT die sertraline (100 mg) vergeleek met placebo³. Er werd geen verschil met placebo aangetoond, terwijl de ongewenste effecten (vooral een droge mond) duidelijk toenamen. Ook deze studie beperkte zich tot zes weken. De auteurs merken in hun discussie op dat er van de vier tot nu toe uitgevoerde RCT's bij patiënten met voorgeschiedenis van borstkanker, drie studies aantonen dat SSRI's (venlafaxine, fluoxetine en paroxetine) werkzaam zijn, telkens met een studieduur van vier weken.

Momenteel is er onvoldoende bewijs dat SSRI's effectief zijn voor de behandeling van warmteopwellingen tijdens de menopauze.

Van de vier studies bij patiënten zonder borstkanker in de voorgeschiedenis zijn er drie, waaronder de hier vermelde studie, die geen werkzaamheid aantonen³. De enige studie met een positief resultaat voor paroxetine² is de studie die we eerder in Minerva bespraken¹.

Referenties

1. De Meyere M. Antidepressiva nu ook al werkzaam tegen menopauzale warmteopwellingen? *Minerva* 2004;3(2):25-7.
2. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34.
3. Crady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823-30.

● Lokaal of oraal ibuprofen: de keuze van de patiënt?

P. Chevalier

Recent publiceerden we in Minerva de bespreking¹ van een onderzoek dat een RCT en een voorkeurstudie combineert². De auteurs vergeleken het nut van een lokaal NSAID met een oraal NSAID op kniepijn bij 50-plussers. Deze studie met tal van methodologische tekortkomingen toonde geen verschil aan in effectiviteit tussen beide behandelingen. Hetzelfde team van auteurs voerde in het kader van dit onderzoek ook een kwalitatieve studie uit. In deze studie onderzochten ze welke factoren de keuze van patiënten voor een topische of een orale behandeling beïnvloedden. Patiënten laten zich in hun keuze leiden door hun perceptie over potentiële ongewenste effecten (met de overtuiging dat met een lokale behandeling geen andere dan lokale ongewenste effecten te verwachten zijn), de comorbiditeit (met mogelijke angst voor interacties tussen verschillende geneesmiddelen), de duur van de pijn (met keuze voor een orale behandeling indien de pijn constant is en een lokale behandeling indien ze tijdelijk is), de ernst van de pijn (lokale behandeling bij lichte pijn, orale behandeling bij matige tot ernstige pijn), pijn op één of meerdere plaatsen (in dit geval wordt het effect van een orale behandeling beschouwd als 'algemeen'), de verkregen (uit gelijk welke bron) informatie, de praktische aspecten voor inname of aanbrennen.

Het in rekening brengen van overtuigingen, bezorgdheden en verwachtingen van patiënten over hun behandeling is essentieel bij de beslissing om een behandeling al dan niet te starten. Denken we hierbij aan de perceptie van de patiënt over de effectiviteit van deze behandeling. De tolerantie van patiënten en/of hun aanvaarding/banaliseren van ongewenste effecten bij een behandeling die zij als voordelig beschouwen, moet ons ertoe aanzetten om ongewenste effecten nauwgezet te bewaken.

De auteurs stellen ook vast dat zelfs in het geval van beperkte effectiviteit, de patiënt de ongewenste effecten tolereert, behalve wanneer ze blijvend en niet behandelbaar zijn. Ze merken tevens op dat sommige patiënten ongewenste effecten relativeren en toewijzen aan de leeftijd, terwijl deze symptomen wel degelijk wijzen op een intolerantie voor het NSAID. Daarbij verwittigen ze niet noodzakelijk hun behandelende arts of aanvaarden ze een ander medicament om het ongewenste effect te bestrijden, dit alles in de veronderstelling dat het NSAID hen ten goede komt.

Referenties

1. Chevalier P. Lokaal of oraal ibuprofen voor pijnlijke knieartrose? *Minerva* 2008;7(4):62-3.
2. Underwood M, Ashby D, Cross P, et al; TOIB study team. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008;336:138-42.
3. Carnes D, Anwer Y, Underwood M, et al; TOIB study team. Influences on older people's decision making regarding choice of topical or oral NSAIDs for knee pain: qualitative study. *BMJ* 2008;336:142-5.

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

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico op een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico op die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie.

Absolute risicotename (Eng: ARI - Absolute Risk Increase)

Het risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij toename van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicotename (ARI).

Bieri Faces Pain Scale Revised

Aangepaste versie van de Faces Pain Scale (Bieri 1990) met een serie van zes gezichten die aantonen hoeveel pijn men kan hebben (van helemaal geen pijn tot zeer veel pijn) met een score van 0 tot 10 punten (twee punten bij of minder per gezicht).

Confounder (Nl: verstorende variabele)

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkennd.

Criteria van Deeks

Criteria ontwikkeld door Deeks et al. om de kwaliteit van observationeel onderzoek te evalueren: o.a. context, selectie van personen, opvolging, uitdrukking en analyse van de resultaten.

Cross-over studie

In een cross-over studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld.

Gewogen gemiddelde verschil

Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. De gepoolde studies zijn vaak zeer uiteenlopend o.a. wat betreft de omvang van de onderzochte populatie en de nauwkeurigheid van de resultaten. Het gewogen gemiddelde verschil wordt bijvoorbeeld berekend door het verschil van de uitkomst in de verschillende behandelgroepen binnen één studie te delen door de variantie. Wanneer dit op alle studies wordt toegepast, kan men het gemiddelde verschil berekenen van alle gewogen verschillen.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). 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.

Meta-regressie analyse

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekekenmerken (bijvoorbeeld 'concealment of allocation', uitgangrisico, timing van de interventie) en de studieresultaten (de grootte van het effect in elke studie).

NNH - Number Needed to Harm

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

Open studie (Eng: open label study)

Bij een open onderzoek opzet zijn behandelaars en deelnemers op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen en dus om een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen.

Relatief risico - RR (Eng: relative risk - RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico RR. In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Bij het RR kan een 95%-betrouwbaarheidsinterval worden berekend.

Random effects model

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

Standaard Deviatie (Syn: standaardafwijking - Eng: Standard Deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen 2 standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

lezersOnderzoek

Als redactie hou je graag de vinger aan de pols van je lezers. Publiceren is immers een vorm van communiceren.

Vandaar dat we ons lezerspubliek even willen polsen over enkele items die voor de redactie belangrijk zijn:

- Wie zijn jullie?
- Hoe lezen jullie Minerva?
- Welke appreciatie krijgt de inhoud?
- Is de lay-out ondersteunend bij het lezen?
- Maken jullie gebruik van de website?
- Kennen jullie de verklarende woordenlijst?

Elk antwoord helpt Minerva sturen, waarvoor dank.

De redactie

je kan de vragenlijst digitaal invullen op
www.minerva-ebm.be

dit neemt 10 tot 15 minuten in beslag