

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

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	De dokter heeft me grondig onderzocht... P. Chevalier, J. Laperche	1
Minerva	Computergestuurde ondersteuning bij medische beslissingen M. De Jonghe	2
	Effect van rosuvastatine bij patiënten met chronisch hartfalen M. Lemiengre	4
	Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie? P. Chevalier	6
	Aspirine voor alle patiënten met diabetes? P. Chevalier	8
	Vervolg op...	
	· Een korset dragen: effectief bij lagerugpijn?	10
	· Minder urineweginfecties met veenbessen?	10
	· Verminderen statines het cardiovasculaire risico bij vrouwen met hypercholesterolemie?	11
	· QRISK2: evaluatie van het cardiovasculaire risico	11
	EBM-begrippen	
	· Number Needed to Treat	12
	Verklarende woordenlijst	

Februari 2009

volume 8 ~ nummer 1



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels

• Redactiesecretariaat

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

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- J. Laperche, Centre Académique de Médecine Générale, UCL et Fédération des Maisons Médicales
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, Katholieke Universiteit Leuven
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Wat zijn de voornaamste verwachtingen van patiënten wanneer ze hun huisarts raadplegen?

Tevredenheid en kwaliteit van de dienstverlening, van de zorg

'Eén van de kwaliteitscriteria van elke dienstverlening is de tevredenheid van de klant. Tevredenheid maakt deel uit van de levenskwaliteit¹. Deze evidentie is ontleend aan de economie en breidde zich geleidelijk aan uit naar de geneeskunde, in de evaluatie (of de garantie) van de kwaliteit. De ervaring en de tevredenheid van de patiënt worden in deze context meer en meer aanzien als belangrijke elementen om rekening mee te houden bij de evaluatie van de zorgkwaliteit². Het concept 'tevredenheid' is niet eenvoudig. Het omvat onder meer de persoonlijke voorkeur van de patiënt, zijn verwachtingen (subjectieve appreciatie) en de werkelijk verkregen zorg (objectief element)³.

In het verleden is herhaaldelijk gepoogd de tevredenheid van de patiënt te evalueren en/of de gevoeligheid van de (huis)arts voor de noden en verwachtingen van patiënten te verhogen. Om de zorg te verbeteren ontwikkelde EUROPEP (EUROpean task force on Patient Evaluation of general Practice) bijvoorbeeld een vragenlijst die de tevredenheid van de patiënt meet. EUROPEP gebruikte deze vragenlijst in verschillende landen, waaronder België⁴ en Zwitserland⁵.

Discrete choice experiment (DCE) om te weten waarvoor een patiënt al of niet wil betalen?

Een 'discreet keuze experiment' is een andere mogelijke onderzoeksmethode (eveneens afkomstig uit de economische wereld). Hierbij krijgt de patiënt scenario's gepresenteerd met een verschillend gehalte van attributen (kenmerken van het te evalueren item)⁵. Toegepast op de gezondheidszorg en in dit geval op de geneeskunde, betekent dit dat voor een te evalueren item, bijvoorbeeld een raadpleging, attributen (kenmerken) zullen bepaald worden. Als 'de dokter luistert' een attribuut is, zullen de keuzeopties voor een patiënt bestaan uit ofwel 'de dokter lijkt niet te luisteren' ofwel 'de dokter lijkt te luisteren'. Rondom deze opties worden meer uitgewerkte scenario's opgebouwd. Tussen deze scenario's moet de patiënt zijn favoriete scenario aanduiden. In het U.K. paste een onderzoeksgroep van een universitair centrum voor huisartsgeneeskunde deze methode toe bij 1 193 patiënten (53% respons in zes huisartsenpraktijken)⁶. Naast een algemene vragenlijst gebruikten zij ook een vragenlijst die meer gericht was op patiëntgerichte zorg. De voorgestelde scenario's omvatten het toegangsgemak (attribuut= tijd tot afspraak), keuzemogelijkheden (attribuut= flexibiliteit in consultatie-uren), zorgcontinuïteit (attribuut= kennis van de arts over de patiënt), technische zorg (attribuut= zorgvuldig fysisch onderzoek) en andere aspecten van patiëntgerichte zorg.

Om een hiërarchie te kunnen maken van de prioriteiten van een patiënt, koos men voor de financiële investering waar toe de patiënt bereid was om het ene scenario te verkiezen boven het andere. Deze analysetechniek wordt hier dus op dezelfde manier toegepast als in zijn oorspronkelijk economisch domein.

In dit onderzoek hechtten patiënten de meeste waarde aan een zorgvuldig uitgevoerd fysisch onderzoek. Dit attribuut krijgt een prioriteit die veruit boven andere attributen ligt (in volgorde van belang): raadplegen van een arts die hen goed kent, genieten van patiëntgerichte zorg, raadplegen van een arts die hen vriendelijk ontvangt, één dag minder moeten wachten voor een afspraak, genieten van flexibiliteit in consultatie-uren.

Kijken, ausculteren en palperen

De auteurs van dit onderzoek wijzen op het prioritaire belang dat de patiënt hecht aan een zorgvuldig uitgevoerd fysisch onderzoek. Kijken, ausculteren en palperen zijn handelingen die tegemoet komen aan de verwachtingen van de patiënt. Dit is een uniek aspect van de huisartsgeneeskunde. Het is ook niet exclusief, maar precies in de huisartsgeneeskunde is het klinische onderzoek meer doorslaggevend dan het technische onderzoek en dit is wat de patiënt verwacht. Via de omweg van het lichamelijke onderzoek van de patiënt slaagt de huisarts er juist in verwachtingen van de patiënt in te vullen die het lijfelijke overstijgen.

Een wederzijds engagement

Is dit nu een onderzoek dat nagaat voor welke prioriteiten een patiënt vooral wil betalen op het vlak van de zorg die hij wenst in de eerstelijnszorg? De onderzoeksmethode nodigt uit om deze zienswijze te volgen. De auteurs wijzen er echter ook op dat de antwoorden variëren in functie van het voorgestelde scenario (een mineur fysisch probleem, een dringend fysisch probleem of een probleem dat niet duidelijk fysisch of psychologisch is). Demografische patiëntkenmerken zorgen eveneens voor variatie in de antwoorden. Dit relateert de volgorde van de vooropgestelde prioriteiten of zal deze eerder in hun context plaatsen.

Of een patiënt een raadpleging betaalt in pond sterling of in euro, of bereid is te betalen voor een bepaald iets zoals in bovenvermelde studie, we mogen niet vergeten dat hij reeds een stap moet zetten om op raadpleging te komen. Als hij een arts heeft die bereid is om 'zichzelf voor te schrijven', in navolging van het Balint-concept⁷, dan leveren beide partijen een bijdrage voor een patiëntgerichte raadpleging, waarbinnen het fysische onderzoek een belangrijk moment is.

1. Vuori H. Patient satisfaction – does it matter? *Qual Assur Health Care* 1991;3:183-9.
2. Bovier P, Künzi B, Stalder H. Qualité des soins en médecine de premier recours: « à l'écoute de nos patients ». *Revue Médicale Suisse* N° 80 publiée le 27/09/2006.
3. Sitzia J, Wood N. Patient satisfaction: a review of issues and concepts. *Soc Sci Med* 1997;45:1829-43.
4. Paulus D. A l'écoute des patients belges en médecine générale - Le

- projet EUROPEP. *Louvain Médical* 1999;118:271-8.
5. Longo M, Cohen DR, Hood K, et al. Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using discrete choice experiments. *Br J Gen Pract* 2006;56:4-5.
6. Cheraghi-Sobi S, Hole AR, Mead N, et al. What patients want from primary care consultations: a discrete choice experiments to identify patients' priorities. *Ann Fam Med* 2008;6:107-15.
7. Balint M. *Le Médecin, son malade et la maladie*, Ed. Payot, 1996, 432 p.

Computergestuurde ondersteuning bij medische beslissingen

- **Klinische vraag** Wordt de beslissing om een dyslipidemie te behandelen beter ondersteund door een automatisch elektronisch alertsysteem dan door een systeem dat de arts zelf moet activeren?
- **Achtergrond** Computergestuurde beslissingsondersteuning heeft meer effect op het handelen wanneer artsen automatisch een reminder ontvangen dan wanneer ze zelf het systeem moeten activeren¹. Er is nog geen gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek dat beide methodes vergelijkt. De auteurs onderzoeken in deze studie het effect van beide alertsystemen op de manier waarop huisartsen dyslipidemie behandelen. De richtlijnen hiervoor zijn gebaseerd op de aanbevelingen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG).

Analyse
M. De Jonghe

Referentie
van Wyk JT, van Wijk MA, Sturkenboom MC, et al. Electronic alerts versus on-demand decision support to improve dyslipidemia treatment: a cluster randomized controlled trial. *Circulation* 2008;117:371-8.

Bestudeerde populatie

- inclusie: 38 praktijken, 77 Nederlandse huisartsen, 87 886 patiënten (44,8% mannen van 18 tot 70 jaar en 55,2% vrouwen van 18 tot 75 jaar). De huisartsen gebruikten de ELIAS EHR-software (iSOFT B.V., Leiden, Nederland). De artsen moesten sinds minstens één jaar gebruik maken van een elektronisch in plaats van een papieren dossier.

Onderzoeksopzet

- **cluster gerandomiseerde** (per praktijk, niet per patiënt), gecontroleerde studie
- interventie: te activeren alertsysteem (de huisarts moet het systeem zelf activeren om risico's of therapeutische opties te bekijken) in vergelijking met automatisch alertsysteem (het systeem waarschuwt de huisarts automatisch) of geen interventie (= controlegroep)
- duur van de studie: één jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten dat gescreend en behandeld werd volgens de aanbevelingen van het NHG, zowel in primaire als in secundaire cardiovasculaire preventie.

Resultaten

- percentage patiënten, gescreend en behandeld in functie van de elektronische procedure: zie tabel.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat computergestuurde beslissingsondersteuning met een automatisch alertsysteem een significant beter effect heeft op screening en behandeling van dyslipidemie door de huisarts.

Financiering: The Dutch Heart Foundation

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Percentage patiënten gescreend en behandeld volgens de richtlijnen in functie van de elektronische procedure; RR voor de beide alertsystemen versus de controlegroep (met p-waarde, indien vermeld).

Groep	Screening	RR (95% BI)*	p-waarde	Behandeling	RR (95% BI)*	p-waarde
Controle	25%			36%		
Te activeren systeem	35%	1,28 (0,98 tot 1,68)		40%	1,19 (0,94 tot 1,50)	
Automatisch alertsysteem	65%	1,76 (1,41 tot 2,20)	< 0,05	66%	1,40 (1,15 tot 1,70)	< 0,05

* versus controle en gecorrigeerd voor het aantal consultaties en de grootte van de praktijk.

1. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005;293:1223-38.
2. Thomas S, Van der Wijden T, van Drenth BB, et al. NHG-Standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
3. De Backer C, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J* 2003; 24:1601-10.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
5. http://ec.europa.eu/information_society/eeurope/i2010/docs/benchmarking/gp_survey_final_report.pdf
6. Avorn J, Choudhry NK. Using computer-based decision support to close the "know do" gap in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2008;117:336-7.
7. Chaudhry B, Wang J, Wu S, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. *Ann Intern Med* 2006;144:742-52.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is van uitstekende methodologische kwaliteit: goed beschreven, homogene behandelingsgroepen (behalve significant minder rokers in de automatische alertgroep), de geïncludeerde populatie komt overeen met de doelgroep aanbevolen door het NHC², clusterrandomisatie, verplichte gebruikservaring met de software gedurende meer dan één jaar, gebruik van dezelfde software, geen belangenvermenging, informed consent verplicht en respecteren van de therapeutische vrijheid van de huisarts. Het computergestuurde systeem verzamelt zowel de gecodeerde gegevens (ICPC voor de zorg en ATC voor de geneesmiddelen) als de gestructureerde gegevens (bepaalde plaats in het dossier) als de gegevens in vrije tekst. Dit uitgebreid zoeken naar relevante informatie vermindert de kans op vertekening door onnauwkeurige gegevensregistratie. In tegenstelling met België waar men, om het risico van cardiovasculaire mortaliteit te berekenen, de SCORE-tabellen aanbeveelt^{3,4}, richten de aanbevelingen van het NHC zich meer op het coronaire risico (mortaliteit en morbiditeit).

Tijdens de gegevensverwerking zijn de gegevens van één volledige praktijk (3 huisartsen en 4 168 patiënten) verloren gegaan.

Resultaten in perspectief

Er zijn twee belangrijke tekortkomingen.

Een eerste beperking gaat over de keuze van de primaire uitkomstmaat. De auteurs kiezen hier voor een intermediair eindpunt, namelijk het handelen van de arts, en niet voor sterke klinische eindpunten (mortaliteit, morbiditeit). In 2005 publiceerden Garg et al. een systematische review over het effect van een elektronisch alertsysteem zowel op het handelen van de arts als op klinische uitkomsten van de patiënten¹. Ze hadden eerder aangetoond dat automatische alertsystemen, meer dan zelf te activeren systemen, het handelen van gezondheidswerkers beïnvloeden (in resp. 73 versus 47% van de studies; $p=0,02$). Slechts in 51 op 100 studies waren de klinische resultaten beschikbaar en slechts in zeven studies (13%) waren deze significant beter.

Ten tweede kunnen we niet achterhalen wat de huisartsen in werkelijkheid deden: we weten dus niet of ze de aanbeveling in de praktijk correct uitvoerden. De primaire uitkomstmaat evalueert dus enkel of de aanbeveling gevolgd werd maar zegt niets over het klinische resultaat.

Een laatste opmerking gaat over de studielocatie (Nederland). In Nederland zijn bijna alle huisartsen geïnformaliseerd en beschikt 89% van de huisartsen over computergestuurde beslissingsondersteuning. In België gaat het hier over resp. 84% en 66% van de huisartsen⁵. Op het vlak van informatiescoren de Belgische huisartsen nipt hoger dan het Europese gemiddelde, terwijl de Nederlandse huisartsen zich, net vóór de Deense huisartsen, aan de top bevinden⁵. Let op! Deze cijfers zeggen alleen iets over de mate van informatisatie en zeggen niets over het werkelijke gebruik.

Voor de praktijk

De verbetering van de zorgkwaliteit is een belangrijke doelstelling in de toekomst. De aanpak van het cardiovasculaire risico is hier een goed voorbeeld van. Om een effectieve preventie te bereiken, moeten we rekening houden met veel factoren: van type gezondheidszorgsysteem tot toegankelijkheid (zowel geografische als financiële), van reële medewerking van artsen tot winst voor de patiënt wanneer deze een geneesmiddel moet nemen over een (zeer) lange periode omwille van een asymptomatisch, niet hinderlijk probleem⁶. Elektronische systemen lenen zich bijzonder goed voor preventie en hebben een uitermate positief effect op het implementeren van aanbevelingen⁷. Ook al is het medische handelen maar één van de vele parameters op procesmatig niveau, toch kan deze studie van van Wyk et al. een significante meerwaarde aantonen van een automatisch alertsysteem ten opzichte van andere hulpmiddelen.

Merken we nog op dat artsen moeten gebruik maken van software die wetenschappelijk gevalideerd is en waarvoor regelmatig en gemakkelijk te installeren updates beschikbaar zijn

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een automatisch elektronisch alertsysteem een significant betere ondersteuning biedt aan de arts dan een zelf te activeren systeem, zowel voor screening door berekening van het cardiovasculaire risico, als voor behandeling van dyslipidemie. Er is echter nood aan studies die het effect van dergelijke ondersteuning meten op klinische eindpunten.



Effect van rosuvastatine bij patiënten met chronisch hartfalen

● Klinische vraag

Beïnvloedt het al of niet toedienen van 10 mg rosuvastatine de overleving of de tijd tot hospitalisatie bij patiënten met chronisch hartfalen?

● Achtergrond

Statines hebben een vaste plaats bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Er is echter weinig bekend over hun effect bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF). Deze patiënten hebben meestal maar een korte levensverwachting, waardoor de beschikbare tijd om een effect vast te stellen beperkt is. Meestal gaat het om ouderen met belangrijke co-morbiditeit en hieraan gekoppeld polyfarmacie, wat dan weer gevolgen heeft voor ongunstige geneesmiddeleninteracties en moeilijk interpreteerbare resultaten. Observationeel onderzoek en enkele post-hoc analyses van RCT's suggereren echter toch een gunstig effect op de overleving¹.

Analyse

M. Lemiengre

Referentie

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF-trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.

Bestudeerde populatie

- van de 7 046 patiënten die in aanmerking kwamen werden er 4 631 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd 68 jaar (SD 11), 23% vrouwen, 14% rokers, 54% hypertensie, 63% NYHA klasse II, 50% hospitalisatie voor hartfalen in het voorafgaande jaar, 93,5% ACE-inhibitoren of sartanen, 90% diuretica, 62% bèta-blokkers, 40% spironolacton, 40% digitalis
- inclusiecriteria: >18 jaar, NYHA klasse II-IV, behandeld volgens de ESC-aanbeveling (European Society of Cardiology 2002), linkerventrieklejectiefraction (LVEF) bepaald drie maanden vóór inclusie, in geval van LVEF: >40% hospitalisatie voor CHF in het jaar voorafgaand aan de inclusie
- exclusiecriteria: overgevoeligheid aan de studiemedicatie, behandeling met de studiemedicatie één maand vóór randomisatie, niet-cardiale co-morbiditeit met beperkte overleving, acuut coronair syndroom of revascularisatie in de maand vóór randomisatie of verwachte cardiale chirurgische interventie binnen drie maanden na randomisatie, lever- of nierinsufficiëntie, ALT en AST vijf maal boven de normale waarde, zwangere en zogende vrouwen, inadequate contraceptie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (357 centra in Italië, 13 inclusies per centrum)
- interventiegroep (n= 2 314): 10 mg rosuvastatine; placebogroep (n= 2 317): placebo
- na randomisatie werden de patiënten uitgebreid cardiologisch nagezien op één, drie, zes en twaalf maanden, daarna om de zes maanden; elke behandeling met bewezen werkzaamheid voor hartfalen werd aanbevolen
- follow-up: 3,9 jaar (IQR 3,0 - 4,4)
- **intention to treat** analyse; voor de primaire uitkomstmaten ook **per protocolanalyse** van de patiënten zonder belangrijke protocolinbreuken, die minstens gedurende 80% van de studieduur hun medicatie hadden gebruikt.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: overleving (tijd tot overlijden door elke oorzaak) en overleving of tijd tot hospitalisatie voor cardiovasculair lijden
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie voor elke indicatie, plotse dood, opname voor elke indicatie, opname voor cardiovasculair lijden, opname voor chronisch hartfalen, myocardinfarct en CVA
- centrale registratie van de gebeurtenissen
- dichotome stratificatie: <70 jaar, LVEF ≤40%, ischemische oorzaak, NYHA II, diabetes, totale cholesterol ≤4,97 mmol.

Resultaten

- stopzetten van de behandeling: 35% met rosuvastatine en 36% met placebo
- primaire uitkomstmaat volgens intention to treat analyse:
 - overleving: gecorrigeerde HR 1,00 (95% BI van 0,89 tot 1,22; p=0,943)
 - overleving of tijd tot hospitalisatie voor cardiovasculair lijden: gecorrigeerde HR 1,01 (99% BI van 0,90 tot 1,11; p=0,903)
- primaire uitkomstmaat volgens per protocol analyse: overleving: gecorrigeerde HR 1,12 (95,5% BI van 0,97 tot 1,29; p=0,16)
- secundaire uitkomstmaten: geen enkel statistisch significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een dagelijkse dosis van 10 mg rosuvastatine veilig is bij patiënten met chronisch hartfalen als gevolg van elke mogelijke oorzaak, maar geen invloed heeft op de klinische uitkomsten.

Financiering: Società Prodotti Antibiotici, Pfizer, Sigma Tau, AstraZeneca

Belangenvermenging: verschillende auteurs kregen van AstraZeneca ondersteuning voor onderzoek en honoraria voor lezingen.

1. Deedwania PC, Javed U. Statins in heart failure. *Cardiol Clin* 2008;26:573-87.
2. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007;119:48-53.
3. Krum H, Bailey M, Meyer W, et al. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Cardiology* 2007;108:28-34.
4. Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting

enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:217-22.

5. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415-28.
6. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

Methodologische beschouwingen

Voor de beschrijving van de studieopzet verwijzen de auteurs naar een publicatie in een tijdschrift dat niet geïndexeerd is in PubMed. Dit maakt het beoordelen van de studie niet gemakkelijk. Zo werd er bij 'de methodologie' niet vermeld dat het eigenlijk gaat om een RCT met factorial design en dat het tweede geteste product een n-3 meervoudig onverzadigd vetzuur is (met name omega-3). Bij de statistische analyse werd rekening gehouden met de mogelijke beïnvloeding van deze tweede interventie. Er werd geen beïnvloeding vastgesteld. Verder is dit een goed opgezet onderzoek. De randomisatie verliep computergestuurd en leidde tot twee perfect vergelijkbare groepen. Concealment of allocation werd gerespecteerd. Patiënten en alle studiepersoneel waren geblindeerd. De klinische eindpunten werden centraal beoordeeld door een ad hoc comité aan de hand van vooraf vastgelegde definities en procedures. Het grote verschil tussen het aantal patiënten dat voor randomisatie in aanmerking kwam en de patiënten die uiteindelijk werden gerandomiseerd, wordt grotendeels verklaard door het feit dat 1871 patiënten ofwel op een statine stonden, ofwel dat statines gecontraïndiceerd waren. Op indicatie van de onderzoekers werd 6,1% van de patiënten uitgesloten. De power van de studie zou 90% zijn indien er een totale mortaliteit van 25% zou bereikt worden. De totale sterfte in de interventiegroep was 28,8% en in de placebogroep 28,1%. De per protocol analyse kon de resultaten van de intention to treat analyse van het primaire eindpunt niet verbeteren.

De behandelingsstop van de studiemedicatie op het einde van de studie was vrij groot: 35% in de rosuvastatinegroep en 36% in de placebogroep. Er waren wel geen significante verschillen in melding van ongewenste effecten tussen beide groepen.

De keuze voor 10 mg rosuvastatine is verantwoord omdat de gerealiseerde LDL-daling na drie jaar 27% bedraagt. Dit effect is vergelijkbaar met de standaard studiedoses van andere statines.

Resultaten in perspectief

Het toevoegen van een statine aan de standaardbehandeling van chronisch hartfalen heeft niets te maken met de verschijning van een witte merel. Naast vermeende 'pleiotrope effecten' brengen retrospectieve analyses van de belangrijke statinestudies ook argumenten aan die een gunstig effect op CHF voorspellen^{1,2}. Prospectieve cohortstudies ondersteunen eveneens het effect van statines voor deze indicatie^{3,4}.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met matig tot ernstig chronisch hartfalen, het toevoegen van 10 mg rosuvastatine aan een standaardbehandeling geen effect heeft op de overleving van de patiënten en ook niet op de duur tot hun eerstvolgende hospitalisatie.

Een recente meta-analyse suggereerde dat het gebruik van statines bij patiënten met CHF een 26% RRR gaf van de totale mortaliteit (HR 0,74; 95%BI van 0,68 tot 0,8)⁵. Twee grote prospectieve cohortstudies en één retrospectieve cohortstudie leverden 83% van de geïnccludeerde patiënten. Ondanks alle suggesties afkomstig uit retrospectieve analyses kan alleen een goed opgezet, placebogecontroleerd klinisch experiment de vooropgestelde hypothese toetsen. Naast de hier besproken GISSI-HF-studie is er slechts één andere studie die het effect van rosuvastatine voor deze indicatie heeft onderzocht, nl. de CORONA-studie⁶. Deze studie vertoonde veel gelijkenissen met de GISSI-HF-studie. De interventie was eveneens rosuvastatine 10 mg en het profiel van de patiënten en de basisbehandeling waren vergelijkbaar. Ook hier werd een indrukwekkende reductie van het LDL-cholesterol gerealiseerd (-45%). Er kon echter voor het primaire samengestelde eindpunt (sterfte ten gevolge van een cardiovasculaire gebeurtenis, fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA) geen significant verschil aangetoond worden. Voor hospitalisatie, een secundaire uitkomstmaat, kon in tegenstelling met de GISSI-HF-studie wel een significant verschil worden aangetoond⁶. In de GISSI-HF-studie was hospitalisatie echter een primair eindpunt en kon er geen significante winst aangetoond worden. De recente aanbeveling van de European Society of Cardiology⁷ geeft aan dat men een statine zou kunnen aanbevelen bij ouderen met CHF op basis van ischemisch hartlijden om hospitalisaties te vermijden. Deze aanbeveling is echter alleen op de resultaten van de CORONA-studie gebaseerd (niveau van aanbeveling IIb, niveau van bewijskracht B).

Voor de praktijk

Tot hertoe kon nog niet worden aangetoond dat rosuvastatine aan 10 mg per dag bij patiënten met matig tot ernstig CHF leidt tot een significante daling van de sterfte of van de cardiale morbiditeit. Op grond van deze bevindingen is er dan ook geen indicatie om statines op te starten bij deze patiënten met een beperkte levensverwachting. Hartfalen is veelal het eindstadium van ischemisch hartlijden. Er bestaat uiteraard wel een indicatie om een statine toe te voegen aan de behandeling in een vroeger stadium van de ziekte. Er is wellicht ook geen dwingende reden om de behandeling met een statine te stoppen op het ogenblik dat CHF optreedt⁸. In beide studies werd nauwkeurig toegezien dat de patiënten een standaardbehandeling kregen voor CHF. In de praktijk focussen we best hierop.

7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

8. Stalenhoef AF. Geen reden om te starten met statinen bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:486-8.

Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie?

- **Klinische vraag** Is duloxetine effectief en veilig voor de behandeling van de symptomen van fibromyalgie bij patiënten met of zonder majeure depressie?
- **Achtergrond** Fibromyalgie of het diffuus idiopathisch spierpijnsyndroom komt voor bij ongeveer 1% van de Europese bevolking¹. Het fysiopathologische mechanisme is nog niet goed gekend. Voor de symptomatische (vooral pijn-) behandeling zijn heel wat geneesmiddelen en ook niet-medicamenteuze behandelingen voorgesteld. De aanbevelingen voor behandeling lopen sterk uiteen, vooral omdat ze verschillende niveaus van bewijskracht hanteren.

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.

Bestudeerde populatie

- 520 patiënten (1 010 gerekruteerd) van minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 51 jaar), die beantwoorden aan de **criteria voor fibromyalgie van het ACR**; een score van ≥ 4 op de **Brief Pain Inventory (BPI)** in de afgelopen 24 uur; 94,8% vrouwen
- exclusie: o.a. een psychiatrisch probleem maar niet majeure depressie, pijn niet gerelateerd aan fibromyalgie, regionaal spierpijnsyndroom, meerdere heelkundige interventies, reumatoïde of inflammatoire artritis, auto-immune aandoening
- vaststellen van psychiatrische aandoening op basis van de Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- stratificatie volgens de aan- of afwezigheid van een depressieve aandoening.

Onderzoeksopzet

- multicenter (V.S. en Puerto Rico), dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie
- interventie: behandeling aanvankelijk voor drie maanden (n_1) daarna voor drie bijkomende maanden (n_2): duloxetine 20 mg per dag opgedreven tot 60 mg per dag na drie maanden ($n_1=79$, $n_2=49$), dosis duloxetine getitreerd tot 60 mg per dag ($n_1=150$, $n_2=97$), dosis duloxetine getitreerd tot 120 mg per dag ($n_1=147$, $n_2=95$), placebo ($n_1=144$, $n_2=84$); uiteindelijke studieduur van 28 weken
- behandelingsstop van analgetica en co-analgetica behalve voor paracetamol tot 2 gram per dag; sommige slaapmiddelen toegelaten
- deze publicatie bevat de resultaten na drie en na zes maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gemiddelde pijnscore op de BPI en score op de **Patient Global Impressions of Improvement (PGI-I)** na drie maanden; respons gedefinieerd als minstens 50% daling van de gemiddelde pijnscore

Tabel. Resultaten van de primaire uitkomstmaten (BPI en PGI-I) na drie en na zes maanden, volgens behandelingsgroep.

p-waarden voor de verschillen versus placebo:
* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

Groep	BPI na 3 m.	PGI-I na 3 m.	BPI na 6 m.	PGI-I na 6 m.
Duloxetine 20 mg/d (60 mg/d na 3 maanden); n=79 (n=49 fase 2)	- 1,92	2,85 **	-2,22 *	2,79 **
Duloxetine 60 mg/d; n=150 (n=97 fase 2)	-1,99 *	3,04 *	-1,98 *	3,08
Duloxetine 120 mg/d; n=147 (n=95 fase 2)	- 2,31 ***	2,89 **	-2,56 **	2,93 *
Placebo; n=144 (n=84 fase 2)	- 1,39	3,39	-1,43	3,37

- secundaire uitkomstmaten: primaire uitkomstmaten na zes maanden, vermoeidheid, stemming, gemiddelde gevoeligheidsdrempel voor drukpijnpunten, levenskwaliteit op het vlak van gezondheid, functionele capaciteiten en talrijke andere scores
- veiligheid: ongewenste effecten, verandering van vitale, biologische en ECG-tekenen
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- studieuitval: 36 tot 42% (geen significant verschil tussen de groepen gedurende de eerste drie maanden) en 14,5% tijdens de volgende drie maanden
- resultaten van de primaire uitkomstmaten na drie en zes maanden: zie tabel
- duloxetine 120 mg per dag is na drie maanden voor beide uitkomstmaten alleen effectiever als er geen sprake is van depressie; na zes maanden is duloxetine alleen effectiever in geval van depressie
- secundaire uitkomstmaten: naargelang de gebruikte schaal is het effect al of niet significant beter
- ongewenste effecten: geen klinisch relevant verschil, meer stopzettingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in de duloxetinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat duloxetine aan een dosis van 60 mg en 120 mg per dag blijkbaar effectief en veilig is bij patiënten met fibromyalgie.

Financiering: Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim GmbH

Belangenvermenging: de gegevens zijn online toegankelijk, maar alleen voor abonnees; vijf auteurs zijn werknemers en aandeelhouders bij de firma die de studie financiert; de auteurs verklaren dat ze vergoedingen kregen van meerdere firma's.

Produktnaam

duloxetine: Cymbalta®

1. Syndrome polyalgique idiopathique diffuse, alias fibromyalgie. Une affection mal cernée et des traitements décevants. *Rev Prescr* 2008;28:763-8.
2. Duloxétine. A éviter aussi dans la fibromyalgie. *Rev Prescr* 2008;28:730.
3. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.

4. Staud R. Review: some evidence supports pharmacological and non-pharmacological treatments of fibromyalgia syndrome. *Evid Based Med* 2008;13:148.
5. De Cort P. Fluoxetine werkzaam bij fibromyalgie? *Minerva* 2004;3(2):23-5.
6. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.

Methodologische beschouwingen

De diagnostiek van fibromyalgie is gebaseerd op uitsluiting. Biologische of radiologische afwijkingen zijn niet te identificeren. De criteria van de ACR zijn ingevoerd om de klinische studies over dit syndroom op elkaar af te stemmen, maar laten niet toe om een andere oorzaak voor de symptomen uit te sluiten. Net zoals in de andere studies met duloxetine, wordt placebo gebruikt als comparator. Voor de praktijk zou een actief product (bv. een TCA) als comparator veel interessanter geweest zijn. De studieuitval is hoog; in totaal blijft 57 tot 50% van de deelnemers in behandeling gedurende zes maanden. Dat is een groot probleem voor de interpretatie van de resultaten. De auteurs vinden dat de ontbrekende gegevens moeten beschouwd worden als afwezigheid van effect voor deze patiënten. De studieduur was te kort voor deze aandoening met symptomen over een lange periode. Het aantal testen als secundaire uitkomstmaat is zeer groot; hoe meer testen, hoe groter de kans om minstens één positief resultaat te vinden. Het feit dat er geen verschil is in (ernstige) ongewenste effecten tussen de groepen, is misschien (zoals vaak) uitsluitend te wijten aan een tekort aan power om (ernstige) ongewenste effecten op te sporen.

Resultaten in perspectief

Slechts de helft van de gerekruteerde patiënten werd geïncludeerd. Patiënten met psychiatrische of niet-gestabiliseerde medische co-morbiditeit en met niet aan fibromyalgie gerelateerde pijn, werden geëxcludeerd. Door de inclusie van depressieve patiënten kan men het pijnstillende en het antidepressieve effect van een behandeling met ook antidepressieve eigenschappen onmogelijk afzonderlijk evalueren. Stratificatie naargelang de aan- of afwezigheid van depressie leidt evenmin tot concordante resultaten. Het is dus niet mogelijk om conclusies te trekken voor patiënten waarvan we reeds bij het begin veronderstellen dat ze meer winst zouden kunnen behalen met de behandeling. Door 'stoppen met alle pijnstillende behandelingen (behalve met paracetamol)' als inclusiecriteria te kiezen, is het mogelijk dat patiënten die zich zonder pijnstillers te slecht voelden, niet hebben deelgenomen aan de studie. De populatie komt dus waarschijnlijk niet overeen met de globale populatie van patiënten met fibromyalgie. Voor de primaire uitkomstmaat wordt met duloxetine 120 mg per dag een verschil van minder dan 1 punt (op de PGI-I score) vastgesteld; in hun protocol stelden de auteurs dat enkel met een verschil van -1,2 rekening moet gehouden worden. Het verschil in percentage patiënten met respons ($\geq 50\%$ verbetering versus beginwaarde) is slechts een secundaire uitkomstmaat. Dit verschil tussen de duloxetine- en de placebogroep (voor placebo 23,7% respons na drie maanden

en 21,6% na zes maanden) nam na zes maanden af in vergelijking met de resultaten na drie maanden. Studies op langere termijn zijn dus noodzakelijk. Meer patiënten stoppen met duloxetine (tot 27,2% met duloxetine 120 mg per dag) dan met placebo (13,2%). In deze studie worden weinig ongewenste effecten vastgesteld. Toch zijn reeds meerdere ongewenste effecten gesignaleerd: effecten op het neurologische, digestieve en urinaire vlak, arteriële bloeddrukstijging en leveraandoeningen².

Andere studies met antidepressiva

In Clinical Evidence vinden we geen hoofdstuk over fibromyalgie, ondanks het frequente voorkomen van deze aandoening. De Cochrane Collaboration bevat zeven systematische reviews, waarvan er vijf in het stadium van studieprotocol blijven steken. Dat illustreert treffend hoe moeilijk het is om harde bewijzen te vinden voor de behandeling van fibromyalgie. De 'Evidence-Based recommendations' van EULAR, een lijst van medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandelingen waarvan gezegd wordt dat ze enig bewijs bevat³, maakt het voor de arts iets gemakkelijker. De manier waarop deze aanbevelingen zijn tot stand gekomen, voldoet echter niet aan de toets van een kritische analyse die veeleer rekening houdt met meta-analyses en RCT's van goede kwaliteit⁴. Wat leren deze laatste studies ons over antidepressiva? De meta-analyses gaan over tricyclische antidepressiva (amitriptyline, clomipramine) en includeren kortetermijnstudies (minder dan acht weken). Het aangetoonde klinische voordeel is moeilijk te kwantificeren¹. Voor de andere antidepressiva is het effect over het algemeen niet overtuigend¹. Minerva besprak eerder een artikel over fluoxetine. We concludeerden dat SSRI's niet geïndiceerd zijn voor de behandeling van fibromyalgie omdat ze geen invloed hebben op de essentiële symptomen van fibromyalgie (aantal pijnpunten en pijnscore)⁵. Twee vroegere studies evalueerden gedurende twaalf weken het effect van duloxetine bij fibromyalgie. Er was geen verschil in pijn⁶, of het effect was alleen merkbaar bij vrouwen⁷.

Andere behandelingen

We willen hier niet in detail alle andere mogelijke medicamenteuze behandelingen van fibromyalgie bespreken. Minerva wees eerder op de mogelijke winst van een gepersonaliseerd oefenprogramma⁸. In een systematische review⁹ stelden de auteurs vast dat aërobische oefeningen en in mindere mate spierversterkende oefeningen bewezen effectief zijn⁹. In een andere, niet zo recente, systematische review besluiten de auteurs dat er weinig bewijs is voor het effect van multidisciplinaire rehabilitatie¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat duloxetine een statistisch significant effect heeft op het verlichten van de pijn gerelateerd aan fibromyalgie. Het staat niet vast dat dit gunstige effect ten opzichte van placebo ook klinisch relevant is. Het effect lijkt trouwens af te nemen gedurende de behandeling (evaluatie beperkt tot zes maanden).

7. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:515.
8. De Cort P. *Fitnessstraining voor fibromyalgie*. *Minerva* 2003;2(5):81-2.

9. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
10. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, et al. *Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults*. *Cochrane Database Syst Rev* 1999, Issue 3.

Aspirine voor alle patiënten met diabetes?

- **Klinische vraag** Wat is het preventieve effect op cardiovasculair vlak van aspirine en anti-oxidantia (of de combinatie van beide) ten opzichte van placebo bij diabetici met asymptomatisch perifeer vaatlijden maar zonder andere cardiovasculaire ziekte?
- **Achtergrond** De recentste Belgische aanbevelingen voor huisartsen over cardiovasculaire preventie^{1,2} bevelen aspirine aan voor alle patiënten met een hoog cardiovasculair risico, o.a. voor type 2-diabetici. In de tekst van de eerste aanbeveling is echter vermeld dat in een studie met diabetici zonder bevestigde cardiovasculaire ziekte, het beschermende cardiovasculaire effect van aspirine teleurstellend was³.

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

Bestudeerde populatie

- rekrutering in de centra voor diabetologie van zestien ziekenhuizen in Schotland
- 1 276 personen geïncludeerd van minstens 40 jaar oud met type 1- of type 2-diabetes, een enkel-arm-index $\leq 0,99$ en zonder symptomatische cardiovasculaire ziekte
- exclusie: bewezen cardiovasculaire ziekte, regelmatige inname van aspirine of anti-oxidantia, peptisch maagulcus, ernstige dyspepsie, bloeding, intolerantie voor aspirine, ernstige lichamelijke ziekte (bv. kanker), gedaalde levensverwachting, psychiatrische aandoening, congenitale hartziekte, niet in staat informed consent te geven.

Onderzoeksoptzet

- multinationale, multicenter, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met **factorial design**
- vier behandelingsgroepen: aspirine 100 mg + anti-oxidantia (n=320), aspirine 100 mg + placebo (n=318), placebo + anti-oxidantia (n=320), placebo + placebo (n= 318)
- anti-oxidantia: alfatocoferol 200 mg, ascorbinezuur 100 mg, pyridoxinehydrochloride 25 mg, zinksulfaat 10 mg, nicotinamide 10 mg, lecithine 9,4 mg en selenium 0,8 mg
- andere cardiovasculaire geneesmiddelen toegelaten (statines, bèta-blokkers)
- opvolging om de zes maanden; gemiddelde opvolging van 6,7 jaar (4,5 tot 8,6 jaar).

Uitkomstmeting

- twee primaire samengestelde uitkomstmaten:
 - overlijden door coronaire gebeurtenis of CVA, niet-fataal myocardinfarct of CVA of amputatie boven de enkel omwille van een kritieke lidmaatschemie
 - overlijden door coronaire gebeurtenis of CVA

- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, nieuwe vasculaire gebeurtenis (CVA, TIA, perifere arteriële overbrugging, coronaire of perifere arteriële angioplastiek, de novo angor, claudicatio, kritieke lidmaatschemie)
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- studieuitval: 14% na één jaar, 50% na vijf jaar
- primaire uitkomstmaten:
 - 233 patiënten of 2,9 per 100 patiëntjaren, geen verschillen voor aspirine versus anti-oxidantia, aspirine versus geen aspirine, anti-oxidantia versus geen anti-oxidantia
 - 78 patiënten of 1 per 100 patiëntjaren, geen verschillen voor aspirine versus anti-oxidantia, aspirine versus geen aspirine, anti-oxidantia versus geen anti-oxidantia
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil tussen aspirine en geen aspirine; tussen anti-oxidantia en geen anti-oxidantia: meer overlijden (18% versus 12,6%) maar minder gastro-intestinale symptomen (incl. dyspepsie: 10,8% versus 15,4%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun studie geen bewijs levert van het voordeel van aspirine of anti-oxidantia voor de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of van overlijden bij diabetici.

Financiering: Medical Research Council

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben en alle onderzoekers zijn onafhankelijk van de financierende instantie.

1. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.
2. IMP. Cahier de prévention. Le risque cardio-vasculaire global. SSMC. www.ssmg.be
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
4. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;371:1790-9.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.

6. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007(14);Suppl 2:S1-113.
8. Sturtewagen JP. Aspirine in primaire preventie: verschil tussen man en vrouw? *Minerva* 2006;5(4):56-9.
9. Chevalier P, van Driel M. Hypolipemiërende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes? *Minerva* 2007;6(2):19-21.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is uitgevoerd op basis van een correct protocol. Het is wel eigenaardig dat de auteurs zowel patiënten met type 1- als type 2-diabetes includeerden. Het verhoogde cardiovasculaire risico van patiënten met type 2-diabetes is goed gekend (in de SCORE-tabel geschat op $\times 3$ voor mannen en $\times 5$ voor vrouwen in geval van type 2-diabetes). Ook bij type 1-diabetes is het cardiovasculaire risico hoger dan bij een populatie zonder diabetes. Sommige auteurs schatten, na correctie voor de leeftijd, het risico zelfs hoger voor type 1-diabetici dan voor type 2-diabetici⁴. De fysiopathologische mechanismen die leiden tot cardiovasculaire gebeurtenissen verschillen misschien minstens gedeeltelijk (bv. arteriële verkalking). Of we de gegevens over het effect van aspirine voor één type van diabetes mogen extrapoleren naar een ander type, moet nog bevestigd worden. Een initiële stratificatie volgens het type diabetes zou dan ook zeer nuttig geweest zijn. De auteurs vermelden niets over de verdeling tussen de twee types. Ze geven alleen aan dat in totaal (naargelang de groepen) 29 tot 35% van de deelnemers bij inclusie werd behandeld met insuline. We weten ook niet op welke manier diabetes onder controle werd gehouden gedurende de studie en welke bijkomende behandelingen werden toegeediend. Voor de diagnostiek van occlusief perifeer vaatlijden komt de gekozen drempel voor de enkel-arm-index (0,99 of minder) niet overeen met de klassieke drempel ($<0,9$). Heeft dit de resultaten beïnvloed? Uit een subgroepanalyse blijkt dat dit niet het geval is (geen verschil voor patiënten met een index van 0,91 tot 0,99 versus $<0,91$). De studieuitval is zeer hoog (50% na vijf jaar). De studie duurde langer dan initieel voorzien (vier jaar), omdat de incidentie van gebeurtenissen lager was dan verwacht. De incidentie was berekend op basis van epidemiologische gegevens van vóór 1991. Desondanks zorgt het te kleine aantal gebeurtenissen op het einde van de studie (na gemiddeld 6,7 jaar) ervoor dat de power kleiner is dan 80%.

Interpretatie van de resultaten

Al dan niet anti-oxidantia gebruiken of al dan niet aspirine gebruiken leidt niet tot verschillen in de primaire uitkomstmaten. Hetzelfde geldt voor het gebruik van beide geneesmiddelen samen ($p=0,86$ en $0,36$). Voor sommige secundaire uitkomstmaten zijn er verschillen met anti-oxidantia, o.a. voor globale mortaliteit. Omdat het hier gaat om een secundaire uitkomstmaat met alleen hypothesevormende waarde, is bevestiging noodzakelijk. Is deze studiepopulatie wel representatief voor de populatie met type 2-diabetes die de huisarts consulteert? Zoals in de vorige paragraaf aangegeven, gaat het om patiënten met type 1- en type 2-diabetes zonder vermelding van de verdeling tussen de twee types. De rekrutering in centra voor diabetologie van ziekenhuizen heeft misschien gezorgd voor oververtegenwoordiging van patiënten met type-1 diabetes. Anderzijds

is de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen in de placebogroep kleiner (5,6% voor een follow-up van gemiddeld 6,7 jaar) dan de incidentie die wordt vastgesteld bij patiënten met diabetes en asymptomatisch perifeer vaatlijden (4% per jaar) in dezelfde regio als de studieregio. Vermits heel wat gegevens ontbreken (zie *methodologische beschouwingen*) is het zeer moeilijk om de resultaten te interpreteren.

Andere studies

In 2002 besprak Minerva een meta-analyse van alle studies met plaatjesremmers voor cardiovasculaire preventie^{5,6}. Deze meta-analyse zorgde voor twijfel over het effect van anti-aggregantia voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij diabetici. Die conclusie is als dusdanig opgenomen in de meest recente Europese richtlijnen over cardiovasculaire preventie⁷. Aspirine of een ander anti-aggregans (voor het geval aspirine gecontraïndiceerd is) moet volgens deze richtlijnen alleen overwogen worden bij diabetici met een bewezen cardiovasculaire ziekte. In een open-label, gerandomiseerde studie bij type 2-diabetici (1031 in de studie) had een dosis van 100 mg aspirine per dag geen effect op de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct³. In geen enkele andere studie is het nut aangetoond van aspirine voor primaire preventie (afwezigheid van bewezen vasculaire pathologie) bij diabetici.

Als we deze redenering doortrekken, kunnen we ook vragen stellen over de werkelijke winst van het toevoegen van een ACE-inhibitor (misschien) of van een sartaan (zeker) aan het huidige geneesmiddelenarsenaal. Dit kunnen we alleen te weten komen door een studie uit te voeren die dit geneesmiddel toevoegt aan een reeds 'maximale' behandeling.

Voor de praktijk

In 2006 publiceerde Minerva een bespreking van een meta-analyse over het effect van aspirine voor primaire preventie (alle populaties)⁸. We besloten dat aspirine in het kader van primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen het aantal CVA's en bij mannen het aantal myocardinfarcten vermindert, maar geen effect heeft op de globale of cardiovasculaire mortaliteit. Het risico van ernstige bloedingen nam echter toe met een incidentie vergelijkbaar aan deze van de cardiovasculaire winst. Er bestaat momenteel dus geen enkel hard argument om aspirine aan te bevelen voor primaire preventie. Net zoals andere studies, laat deze studie toe om dezelfde conclusie te trekken voor diabetici zonder cardiovasculaire pathologie.

In Minerva hadden we vroeger reeds een gelijkaardig besluit geformuleerd over statines voor primaire preventie bij diabetici⁹.

● Besluit Minerva

Deze placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie met onvoldoende power levert geen bewijs voor het nut van aspirine en/of anti-oxidantia voor de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of van overlijden bij diabetici met asymptomatisch vaatlijden van de onderste ledematen. Hiermee sluit deze studie aan bij de conclusies van eerdere studies en meta-analyses over primaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes.



● Een korset dragen: effectief bij lagerugpijn?

P. Chevalier

In het septembernummer van 2008 gaf Minerva commentaar op een studie over het nut van een korset bij thuisverzorgers met recidiverende lagerugpijn^{1,2}. De resultaten van deze studie waren positief, maar we merkten op dat deze nog meer gepreciseerd en bevestigd moesten worden. Intussen publiceerde de Cochrane Collaboration een update van een review uit 2004³ (waarnaar we verwezen in onze commentaar) met inclusie van de bovenvermelde studie. In deze review hergroeperen de auteurs de resultaten van zeven studies over preventie (n=14 437) en acht studies over behandeling (n=1 361) van lagerugpijn. Het gaat om acute (< zes weken), subacute (zes tot twaalf weken) en chronische lagerugpijn (minstens twaalf weken). Slechts vijf van de vijftien studies hebben een aanvaardbare methodologische kwaliteit (score $\geq 50\%$ voor interne validiteit). De auteurs konden geen meta-analyse uitvoeren en beperkten zich tot een kwalitatieve analyse.

Deze systematische review bevestigt dat het niet mogelijk is om aanbevelingen te geven over het dragen van een korset voor de preventie of de behandeling van acute, subacute of chronische lagerugpijn. Er is immers een tekort aan onderzoek van goede kwaliteit.

Preventie van lagerugpijn

Een korset dragen is niet effectiever dan geen interventie of fysieke training (matig niveau van bewijskracht). Dragen van een korset toevoegen aan andere preventieve maatregelen levert, naargelang de studies, tegenstrijdige resultaten op.

Behandeling van lagerugpijn

Het is niet duidelijk of een korset effectiever is dan geen interventie of andere maatregelen.

De auteurs van deze review wijzen opnieuw op de nood aan RCT's van goede methodologische kwaliteit.

Referenties

1. Chevalier P. Korset als behandeling van recidiverende lagerugpijn. *Minerva* 2008;7(7):111.
2. Roelofs PD, Bierma-Zeinstra SM, van Poppel MN, et al. Lumbar supports to prevent recurrent low back pain among home care workers. *Ann Intern Med* 2007;147:685-92.
3. van Duijvenbode IC, Jellema P, van Poppel MN, van Tulder MW. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.

● Minder urineweginfecties met veenbessen?

G. Laekeman

Allerlei preparaten van cranberries of veenbessen (*Vaccinium macrocarpon* Aiton, Ericaceae) hebben hun weg gevonden naar het brede publiek van patiënten met recidiverende urineweginfecties. De plant dankt zijn Engelse naam aan de gelijkheid van de bloem met een ooievaarsbek. De Belgische aanbeveling ondersteunt het gebruik van veenbes niet wegens twijfels over de veiligheid en de doeltreffendheid¹. In een recente Cochrane review werden tien studies opgenomen². Het totale aantal deelnemers bedroeg 1 049 (variërend van 15 tot 376 patiënten per studie). De deelnemers waren vrouwen met meer dan twee urineweginfecties per jaar, oudere patiënten, zwangere vrouwen, patiënten met een catheter en patiënten met afwijkingen ter hoogte van de urinewegen. Patiënten met asymptomatische infecties en niet-infectieuze urinewegaandoeningen waren uitgesloten. De behandeling duurde vier weken tot één jaar. De veenbespreparaten waren onnauwkeurig omschreven als 'veenbessap' (concentratie?) en 'droge extracten' in capsules. Slechts één studie vermeldde het gehalte aan proanthocyanidines.

Bij vrouwen met recidiverende urineweginfecties vermindert het gebruik van veenbespreparaten mogelijk het aantal urineweginfecties. Veenbespreparaten hebben in België geen statuut van geneesmiddel en zijn alleen als voedingssupplement geregistreerd.

De studieuitval was hoog: 20 tot 55%. Er waren slechts vier RCT's en deze werden in een meta-analyse opgenomen. Na twaalf maanden daalde het aantal urineweginfecties in de veenbesgroep en niet in de placebogroep (RR 0,65; 95% BI van 0,46 tot 0,90). Alleen bij vrouwen met frequente urineweginfecties (twee studies) was de daling significant. Bij oudere patiënten (één studie) en patiënten met catheter (één studie) was de daling niet significant. De meest frequent vermelde ongewenste effecten waren gastro-intestinaal ongemak en huiduitslag.

Men vond geen gegevens over mogelijke interacties met andere geneesmiddelen (zoals warfarine).

Referenties

1. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Cystitis bij de vrouw. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
2. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

● Verminderen statines het cardiovasculaire risico bij vrouwen met hypercholesterolemie?

M. Lemiengre

De doeltreffendheid van statines bij vrouwen met hypercholesterolemie blijft onderwerp van discussie. In een meta-analyse die het effect van alle belangrijke statines evalueerde, bedroeg de RR voor een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen 0,82 (95% BI van 0,76 tot 0,88). De vrouwen in deze meta-analyse waren voornamelijk hoogrisicopatiënten¹. Een tweede analyse van de gegevens over vrouwen geïnccludeerd in de LIPID-studie (secundaire preventie bij hoogrisicopatiënten) toonde een significante reductie aan van de cardiovasculaire aandoeningen, maar er was een gebrek aan power². De ALLHAT-studiepopulatie bestond voor 50% uit vrouwen met een lichte hypercholesterolemie en hypertensie^{3,4}. Deze studie kon geen enkele statistisch significante winst aantonen voor het primaire eindpunt. Bij het analyseren van alle statinestudies moeten we vaststellen dat er nooit een powerberekening is gebeurd om stratificatie per geslacht mogelijk te maken.

Een Japanse studie includeerde 7939 patiënten waarvan 5336 vrouwen⁵. Het gaat om patiënten met een geïsoleerde hypercholesterolemie. De interventie was ofwel een lage dosis pravastatine (10 of 20 mg) met dieet ofwel alleen dieet. De eerste analyse hield rekening met alle geïnccludeerde patiënten en toonde een statistisch significant verschil aan voor de primaire uitkomstmaat (eerste optreden van een cardiovasculaire aandoening). Deze analyse beperkt zich tot de vrouwelijke

Deze studie toont aan dat we weinig harde gegevens hebben over de behandeling met statines bij vrouwen zowel in primaire als in secundaire preventie.

patiënten. Er is een daling van het risico, maar deze daling haalt de drempel van statistische significantie niet. De auteurs kunnen echter hun eigen ogen niet geloven en bevelen zonder enige terughoudendheid dieet + een lage dosis pravastatine aan als cardiovasculaire preventie bij vrouwen met een geïsoleerde verhoging van de cholesterolemie. Dit is al te kort door de bocht. Of we de gegevens van deze Japanse vrouwen kunnen extrapoleren naar een Europese populatie, blijft ook nog een vraag.

Referenties

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;36:1267-78.
2. Hague W, Forder P, Simes J, et al; LIPID Investigators. Pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID study). *Am Heart J* 2003;145:643-51.
3. The ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2988-3007.
4. Lemiengre M. Cholesterolverlagende therapie anno 2004. *Minerva* 2004;3(3):41-50.
5. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al; MECA Study Group. Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women. Analysis of the Management of Elevated cholesterol in the primary Prevention Group of Adult Japanese (MECA Study). *Circulation* 2008;117:494-502.

● QRISK2: evaluatie van het cardiovasculaire risico

P. Chevalier

Minerva stelde in 2007 kort de cardiovasculaire risicoscore 'ASSIGN' voor^{1,2}. Naast de klassieke cardiovasculaire risico's includeert ASSIGN ook een index voor socio-economische achterstelling (de Scottish Index of Multiple Deprivation). Deze index bevat 37 indicatoren in zeven domeinen: huidig inkomen, werk, gezondheid, onderwijs, toegang tot publieke diensten (en vervoer), behuizing en criminaliteit. We wezen toen op de bruikbaarheid van een dergelijke index bij het opzetten van gerichte preventiecampagnes.

Hippisley-Cox et al. ontwikkelden en valideerden in Engeland en Wales een tweede versie van de 'cardiovascular disease risk algorithm', de QRISK2-score³. Deze score includeert talrijke risicofactoren: etnische afkomst, leeftijd, geslacht, tabagisme, systolische bloeddruk, verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol, BMI, voorgeschiedenis van coronaire ziekte bij eerste graadsverwanten vóór de leeftijd van 60 jaar, Townsend-score voor socio-economische achterstelling, behandelde hypertensie, type 2-diabetes, renale pathologie, voorkamerfibrillatie, reumatoïde artritis.

De QRISK2-score bepaalt beter het cardiovasculaire risico dan de Framingham-score. Ook risicofactoren zoals etnische afkomst en socio-economische achterstelling, die meestal niet geïnccludeerd worden, spelen dus een belangrijke rol om het cardiovasculaire risico in te schatten.

Het includeren van o.a. etnische afkomst en socio-economische toestand in de QRISK2-score leidt volgens de auteurs tot een betere inschatting van cardiovasculaire gebeurtenissen dan de aangepaste Framingham-score. Voor een drempelwaarde van 20% risico over 10 jaar hebben personen, geïdentificeerd met de QRISK2-score, een hoger risico van cardiovasculaire gebeurtenissen dan personen geïdentificeerd met de aangepaste Framingham-score. De auteurs wijzen erop dat het algoritme nog moet gevalideerd worden voor andere bevolkingsgroepen.

Referenties

1. Chevalier P, Roland M. Socio-economische achterstelling: een risicofactor om rekening mee te houden [Editoriaal]. *Minerva* 2007;6(9):135.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. February 2007.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.

Number needed to treat

P. Chevalier

De Number Needed to Treat (NNT) is de uitkomstmaat die het best door niet-ingewijden begrepen wordt. Waarschijnlijk is dit het meest bruikbare argument om het nut van een behandeling aan patiënten uit te leggen¹. Daarnaast kan kennis van de NNT aansporen tot meer voorzichtigheid bij het nemen van therapeutische beslissingen. De NNT geeft aan hoeveel patiënten we moeten behandelen gedurende een bepaalde periode (de studieduur) om één gunstige uitkomst extra te bereiken of één ongunstige uitkomst extra te voorkomen. De berekening van de NNT gebeurt aan de hand van de absolute risicoreductie (ARR) met de formule $NNT = (1/ARR) \times 100$ of met gelijkwaardige formules zoals $100/ARR$ (uitgedrukt in %) of $1/ARR$ (in verhouding tot 1).

Voorbeeld: In de 4S-studie² bedraagt de ARR voor overlijden 4%. De $NNT = (1/4) \times 100$ (of $100/4$ of $1/0,04$) = 25. In het kader van secundaire (angor) of tertiaire (post myocardinfarct) preventie moeten we dus 25 patiënten gedurende 5,4 jaar behandelen met simvastatine omwille van hypercholesterolemie ondanks vetarm dieet, om één extra overlijden te voorkomen. Het relatieve risico (RR) bedraagt 0,70 en de relatieve risicoreductie (RRR) 30%.

Wat zijn de valkuilen wanneer we het NNT-concept gebruiken?

Een eerste valkuil is een NNT, berekend op het aantal gebeurtenissen in plaats van op het aantal patiënten met minstens één gebeurtenis van de (primaire) uitkomstmaat. Het optellen van alle gebeurtenissen laat niet toe om te evalueren voor hoeveel patiënten de behandeling werkelijk nuttig is: voor enkele patiënten zal het aantal acute gebeurtenissen (fel) verminderd zijn, maar voor de meeste zal er geen verandering merkbaar zijn. Het meedelen van een NNT op basis van het aantal gebeurtenissen en niet op basis van het aantal patiënten met minstens één gebeurtenis, kan de NNT voor een individuele patiënt vertekenen³.

Voorbeeld: In de UPLIFT-studie⁴ vermindert toediening van tiotropium gedurende vier jaar het aantal exacerbaties bij COPD (secundair eindpunt – voor het primaire eindpunt is er geen verschil). Hypothetisch kunnen we de absolute risicoreductie tussen de twee groepen (tiotropium en placebo) schatten op 12%; dat betekent een NNT van ongeveer 8. Er is echter geen statistisch significant verschil in het aantal patiënten met minstens één exacerbatie (zowel het totale aantal als het aantal dat moet gehospitaliseerd worden).

Andere valkuilen hebben te maken met de interpretatie van de NNT¹ en vooral met de vergelijking van NNT's afkomstig uit verschillende studies. Een NNT heeft alleen betrekking op de vergelijking van twee behandelingsopties in het kader van een welbepaalde studie. Deze NNT kan dus niet als absoluut cijfer gebruikt worden voor alle vergelijkingen tussen deze behandelingen. Verder is de NNT omgekeerd evenredig met het initiële risico van de geïncludeerde patiënten. Naargelang de studie kan dit risico (sterk) variëren. Dit wordt nog belangrijker wanneer co-interventies de kans op bepaalde eindpunten verminderen. In recente studies komen co-interventies vaker voor dan in oudere studies. Een vergelijking van NNT's is in dit geval niet correct. Ook de studieduur speelt een rol. De NNT van een studie over twee jaar kunnen we moeilijk vergelijken met de NNT van een studie over vijf jaar. Extrapolatie is in dit geval riskant. Voor klinische beslissingen kunnen voor eenzelfde behandeling de verschillende NNT's voor meerdere criteria (bv. coronaire gebeurtenis en CVA bij antihypertensieve behandeling) gecombineerd worden met de NNH's van deze behandeling. Een mooi voorbeeld hiervan vinden we in een meta-analyse over rhinosinusitis⁵.

We kunnen de NNT's van verschillende studies alleen maar met elkaar vergelijken als exact dezelfde behandeling werd geëvalueerd, met dezelfde comparator en hetzelfde eindpunt, bij patiënten met eenzelfde prognose die gedurende een even lange periode werden opgevolgd¹. Afhankelijk van het initiële risico van de geïncludeerde patiënten (lager risico dan in de praktijk omdat ze jonger zijn, een betere gezondheid en een betere levensverwachting of minder co-morbiditeit hebben) kan een NNT overschat of onderschat zijn.

Om de werkelijke winst van een behandeling beter te kunnen inschatten voor een welbepaalde patiënt, stelt Sackett voor gebruik te maken van NNT/F . F is hierbij het quotiënt van het risico van de betrokken patiënt en het risico van de controlegroep in de studie.

Met NNT's in meta-analyses dienen we voorzichtig te zijn. Studies kunnen onderling verschillen, o.a. op het vlak van het initiële risico. Wanneer we de resultaten van een meta-analyse willen interpreteren voor een bepaalde persoon, moeten we ook rekening houden met zijn/haar initieel risico.

Voorbeeld: Op basis van gegevens uit de controlegroep van de WOSOPS-studie⁷, heeft een Belgische patiënt een lager risico om een coronaire gebeurtenis door te maken dan een patiënt in West-Schotland. Als we ervan uitgaan dat het risico van de Belgische patiënt lager is (3/4?) dan het risico van de controlegroep (de moeilijkheid zit juist in deze inschatting!), dan is de $NNT/F = 42/0,75 = 56$. Dat betekent dat we 56 patiënten uit onze Belgische praktijk gedurende vijf jaar moeten behandelen met pravastatine, om één coronaire gebeurtenis extra te vermijden. Nogmaals, het gaat hier om een erg onzekere inschatting en het zou juist zijn om de studie in de betrokken regio over te doen.

De NNT is een nuttige uitkomstmaat om resultaten van een studie of van een meta-analyse weer te geven. Bij de interpretatie ervan moeten we echter met heel wat elementen rekening houden en dus steeds kritisch blijven.

Referenties

- McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 – and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-53.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Aaron SD, Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. *CMAJ* 2008;179:669-71.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
- Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008;371:908-14.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-Based Medicine - How to Practice and Teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 1997, 250 pp.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;16:1301-6.
- Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
- Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP J Club* 2003;138:A11-2.

Absolute risicoreductie - ARR (Eng: Absolute Risk Reduction)

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 afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie.

ATC-classificatie

De ATC-classificatie is een internationale standaard voor farmaceutische producten op de internationale markt. De producten worden geklasseerd op basis van het betreffende orgaansysteem en de therapeutische, chemische en farmacologische eigenschappen.

Brief Pain Inventory (BPI)

Vragenlijst die de gemiddelde ernst meet van de pijn gedurende de laatste 24 uur op een schaal van 10, waarbij 0 geen pijn betekent en 10 de ergst voorstelbare pijn voor een patiënt.

Cluster randomisatie

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

Criteria van fibromyalgie (American College of Rheumatology)

Criteria voor de diagnose van fibromyalgie: diffuse pijn sinds minstens drie maanden en minstens 11 op 18 drukpijnpunten positief. Andere symptomen zijn dikwijls aanwezig: vermoeidheid, hoofdpijn, slaapproblemen, prikkelbaarheid, depressieve klachten (25 tot 40% van de gevallen).

Factorial design (NI: factoriële opzet)

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Hazard Ratio/Rate (HR)

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

ICPC - International Classification of Primary Care

ICPC is een internationaal classificatiesysteem, ontwikkeld voor gebruik in de eerste lijn. ICPC omvat drie elementen van het arts-patiëntcontact: de 'reason for encounter' (RFE), de diagnose en het behandelplan. De codes kunnen worden vergeleken met ICD (International Classification of Disease)-codes voor gebruik in wetenschappelijk onderzoek.

Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen 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.

Interkwartiele afstand (Eng: InterQuartile Range - IQR)

De interkwartiele afstand is een maat voor spreiding van de waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75-P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemingen liggen.

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.

Patient Global Impression of Improvement - CGI-I

Vragenlijst die de globale perceptie van de patiënt op het vlak van verandering in pijn weergeeft op een schaal van 1 (veel beter) tot 7 (veel slechter).

Per protocolanalyse

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol.

Post hocanalyse

Dit is een analyse die achteraf gebeurt, zonder dat deze in het protocol was vastgelegd. De waarde hiervan is dus beperkt.

Power

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

Samengesteld eindpunt

Het eindpunt van een studie wordt gedefinieerd als 'samengesteld' als het verschillende elementen bevat. Een samengesteld eindpunt kan problemen stellen op het vlak van relevantie wanneer het meest doorwegende element (meest frequente, meeste voordeel van een behandeling) klinisch weinig relevant is (niet-klinisch criterium, criterium afhankelijk van arbitraire keuze).

Stratificatie

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, etc.