

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Gedragsverandering bij de patiënt: rol van huisarts en apotheker 27
P. Chevalier, G. Laekeman

MINERVA

- Heeft aspirine nut in primaire preventie? 28
P. Chevalier
- Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)? 30
B. Garmyn
- Gesuperviseerde oefentherapie, spinale manipulatie (chiropraxie) of oefeningen thuis voor chronische lagerugpijn 32
C. Duyver
- Opvolging van een anticoagulatetherapie 34
P. Chevalier
- Helpt de bepaling van BNP de huisarts bij de diagnostiek van chronisch hartfalen? 36
P. Koeck

EBM-BEGRIPPEN

- Multipliciteit van de gegevens en betrouwbaarheid van de resultaten van meta-analyses 38
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

39

3

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

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




Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Medewerkers

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

Belangenconflict

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

Financiering

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



Abonnementen

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

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

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

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



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

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

Continue Medische Navorming online

www.minerva-ebm.be

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

door P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL
en G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Schriftelijke en mondelinge informatie tijdens de raadpleging

In 2011 plaatste Minerva op haar website de korte bespreking van een studie in de huisartspraktijk (V.K.) over het effect van een brochure die de arts meegeeft aan de patiënt^{1,2}. De brochure bevatte duidelijk geschreven, nuttige informatie over veel voorkomende symptomen (o.a. koorts) en bovenste luchtweginfecties bij kinderen (<http://www.equipstudy.com>). Het gebruik van deze brochure beïnvloedde het voorschrijfgedrag van de artsen. De interventie had geen invloed op het aantal herconsultaties.

In 2011 verscheen een Zweedse eerstelijnsstudie over het effect van drie verschillende interventies waarbij men volwassenen aanzette om zich te beschermen tegen de zon als preventie van huidkanker³. 652 patiënten die zich achtereenvolgens in de praktijk aanboden, vulden een vragenlijst in over hun houding tegenover zonnebaden. Er werd hen ook gevraagd of ze zich gewoonlijk al of niet beschermden tegen blootstelling aan de zon en in hoeverre ze bereid waren om hun gedrag te veranderen. De 316 patiënten die de vragenlijst hadden ingevuld, werden gerandomiseerd over drie groepen. De eerste groep kreeg schriftelijke feedback met standaard adviezen over huidtypes, blootstelling aan en bescherming tegen de zon. Deze interventie leidde niet tot gedragsverandering. De tweede groep kreeg dezelfde feedback, maar dan mondeling tijdens een 20 minuten durende, specifiek hiervoor bedoelde consultatie in de huisartspraktijk, met tegelijkertijd een controle op moedervlekken. De derde groep kreeg dezelfde interventie als groep 2, maar onderging daarbovenop ook een fototest (blootstelling van zes kleine huidzones van de onderarm aan oplopende UV-doses). De patiënt las nadien de erythemateuze reacties van de blootgestelde zones af. De initiële vragenlijst werd na drie jaar nog eens ingevuld.

De interventies in de groepen 2 en 3 leidden tot een verbetering van de score op een Likert-schaal voor verschillende aspecten van gedragsverandering in verband met zonnebaden. Meer gebruik van zonnebrandcrème was echter het enige significante verschil in vergelijking met groep 1. Het toevoegen van de fototest in groep 3 leverde geen meerwaarde op.

De resultaten van deze kleine studie vragen om bevestiging op grotere schaal. Toch wijzen ze erop dat een eenmalige, mondelinge, korte interventie van de huisarts zelfs op lange termijn een positief effect kan hebben op het gedrag van de patiënt met betrekking tot blootstelling aan de zon. Mondelinge communicatie lijkt dus belangrijker dan schriftelijke communicatie, althans op basis van wat de patiënt zelf rapporteert over zijn gedrag. Uit deze studie kunnen we namelijk niet besluiten dat het gebruik van zonbeschermende middelen toegenomen is. Een onderzoek naar de verkoop in apotheken (of andere verkooppunten) of een enquête bij apothekers zou hier nuttige bijkomende informatie kunnen geven.

Uit verschillende systematische literatuuronderzoeken blijkt dat patiënteneducatie en gedragscounseling effectief zijn in de eerste lijn. In Minerva verschenen eerder twee besprekingen

over het effect van deze interventies, namelijk als preventie van seksueel overdraagbare infecties^{4,5} en als behandeling van lagerugpijn^{6,7}. In de meeste eerstelijnsstudies was de huisarts zelden of niet betrokken bij de interventie. Dat in tegenstelling tot de bovenvermelde RCT's (antibioticumvoorschrift en bescherming tegen de zon), waar alleen de huisarts de interventie uitvoerde. Dringt zich hier geen interdisciplinaire samenwerking op om zowel bij de patiënt als bij de arts te komen tot gedragsverandering?

Interdisciplinaire samenwerking en wijziging van cardiovasculaire risicofactoren

Laat ons het perspectief even wijzigen en vertrekken van het standpunt van de apotheker. In verschillende studies is aangetoond dat interdisciplinaire samenwerking waarbij de apotheker betrokken is, effectief is voor de behandeling van diabetes⁸, hyperlipidemie⁹, arteriële hypertensie¹⁰⁻¹² en hartfalen¹³. In 2011 verscheen een systematische review over de mogelijke invloed van zorg door de apotheker bij de aanpak van cardiovasculaire risicofactoren in de ambulante zorg¹⁴. De auteurs vonden 30 RCT's (n=11 765). Een interventie door de apotheker leidde tot een statistisch significante daling in systolische en diastolische bloeddruk (19 studies), in totale cholesterolemie (9 studies) en LDL-cholesterol (7 studies), en vermindering van nicotineafhankelijkheid (2 studies). Deze systematische review inclueerde zowel studies waarbij alleen de apotheker de interventie uitvoerde (18 studies), als studies waarbij de apotheker deel uitmaakte van een multidisciplinair team (12 studies). Alleen in de studies die het effect op de bloeddruk onderzochten, kon men nagaan of de ene interventie een meerwaarde had boven de andere, wat niet het geval was. Dat sluit echter niet uit dat bepaalde types interventie door de apotheker meer effect kunnen hebben naargelang de context waarin de interventie plaatsvindt.

Besluit

Met deze voorbeelden (die geen volledig overzicht van de literatuur zijn!) willen we aantonen dat gepersonaliseerde zorg met communicatie tussen patiënt en gezondheidswerker en tussen verschillende gezondheidswerkers onderling, nuttig is. In een vroeger editoriaal stelden we reeds vast dat samenwerking tussen arts en apotheker een positief effect kan hebben op de aanpak van arteriële hypertensie¹⁵. In de toekomst zal Minerva blijvend aandacht besteden aan dergelijke publicaties waarbij de arts, de apotheker en andere gezondheidswerkers betrokken zijn en die aantonen dat interdisciplinaire samenwerking kan leiden tot gedragsverandering bij de patiënt en tot een significante klinische winst.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Heeft aspirine nut in primaire preventie?

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

Referentie: Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes. Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:209-16.

Klinische vraag

Is bij patiënten zonder coronaire hartziekte of CVA aspirine werkzaam dan placebo op vasculaire eindpunten en op niet-vasculaire sterfte en hoe veilig is die interventie?

Achtergrond

Het nut van aspirine in secundaire cardiovasculaire preventie is goed aangetoond^{1,2}. Nadat reviews die patiënten met een hoog cardiovasculair risico in primaire preventie samenvoegden met patiënten in secundaire preventie, een daling van het cardiovasculaire risico aantoonde³, verschenen er meta-analyses die in primaire preventie een voordeel aantoonde dat echter overschaduwde werd door een toename van het bloedingsrisico met daarenboven nog een verschil tussen mannen en vrouwen⁴. In een meta-analyse van studies in primaire en secundaire preventie had aspirine ook een preventief effect op mortaliteit door kanker⁵. Na het verschijnen van deze nieuwe studies was het dus nuttig om opnieuw de winst van aspirine te evalueren in primaire preventie op het vlak van cardiovasculaire eindpunten en voor de preventie van mortaliteit door kanker, met een afweging van de werkzaamheid en de veiligheid.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Library (tot juni 2011)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden artikelen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's met inclusie van minstens 1 000 deelnemers (zonder coronaire ischemie of CVA), met minstens één jaar follow-up
- met gegevens over coronaire en/of cardiovasculaire gebeurtenissen (coronaire of cerebrovasculaire pathologie, CVA, hartfalen, perifere arteriële vaatlijden) en hemorragische gebeurtenissen
- met gegevens over sterfte wegens niet-vasculaire oorzaken (beschikbaar via secundaire publicaties en meta-analyses of via de auteurs van de originele publicaties)
- exclusiecriteria: RCT's over secundaire preventie of over secundaire én primaire preventie samen, pilootstudies en studies die aspirine vergeleken met andere plaatsjesremmers
- negen studies geselecteerd (n=102 621); gemiddelde follow-up van zes maanden (SD 2,1).

Bestudeerde populatie

- gewogen gemiddelde leeftijd 57 jaar (SD 4); 46% mannen
- grotendeels in Westerse landen (1 studie in Japan)
- 65% (N=3) van de deelnemers waren gezondheidswerkers
- verhoogd cardiovasculair risico bij de meeste deelnemers
- twee studies includeerden patiënten met diabetes.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: totaal aantal coronaire ischemische gebeurtenissen en totaal aantal overlijdens

door kanker

- secundaire uitkomstmaten: verschillende vormen van cardiovasculaire ziekte, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit door een specifieke oorzaak, globale mortaliteit
- primaire samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: ernstige klinische bloeding (fatale hemorragie eender waar gelokaliseerd, cerebrovasculaire of retinale bloeding, gastro-intestinale bloeding en bloedingen die volgens de auteurs hospitalisatie en/of uitgebreide transfusie vereisten)
- resultaten uitgedrukt in odds ratio's gepoold aan de hand van het random effects model (en ter vergelijking het fixed effects model); NNT berekend over zes jaar behandeling.

Resultaten

- primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: zie tabel
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: zie tabel
- de auteurs stelden voor het totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen geen verschil vast in functie van geslacht; de resultaten bleven gelijklopend bij exclusie van telkens verschillende populaties (sensitiviteitsanalyse).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, niettegenstaande een belangrijke daling van niet-fatale myocardinfarcten, profylaxe met aspirine bij personen zonder cardiovasculaire pathologie niet leidt tot een vermindering van de cardiovasculaire sterfte, noch van de mortaliteit door kanker. Tegenover de voordelen staan echter een groot aantal hemorragische gebeurtenissen. Daarom is het routinegebruik van aspirine in de primaire preventie niet zonder risico en moet men de beslissing om te behandelen individueel afwegen.

Tabel. Aspirine versus placebo: resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid en van de uitkomstmaten over veiligheid; resultaten voor 1 000 personen per jaar, uitgedrukt in OR (95% BI).

Uitkomstmaten		Aantal gebeurtenissen per 1 000 personen/jaar		OR	95% BI
		aspirine	placebo		
Werkzaamheid (primair)	Coronaire gebeurtenissen	7,0	8,1	0,86*	0,74-1,01
	Sterfte door kanker	5,3	5,9	0,93	0,84-1,03
Veiligheid (primair)	Ernstige bloeding **	9,7	7,4	1,31*	1,14-1,50
Werkzaamheid en veiligheid (secundair)	Niet-fataal myocardinfarct***	4,1	5,1	0,80	0,67-0,96
	Fataal myocardinfarct	1,9	1,9	1,06	0,83-1,37
	CVA	3,8	4,0	0,94	0,84-1,06
	Cardiovasculaire gebeurtenissen	12,8	14,1	0,90	0,85-0,96
	Globale mortaliteit	11,0	11,7	0,94	0,88-1,00
	Alle bloedingen	36,0	21,2	1,70	1,17-2,46

* grote heterogeniteit (I^2 resp. 65% en 66%); ** NNH 73 over 6 jaar; *** NNT 162 over 6 jaar

Methodologische beschouwingen

De auteurs baseerden hun meta-analyse op een correcte zoekstrategie, maar beperkten zich tot twee databanken. Ze vermelden een onderzoek naar eventuele publicatiebias (niet weergegeven). Voor de selectie van de studies bepaalden ze vooraf zeer nauwkeurig de criteria. De evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde op basis van klassieke criteria zonder dat er een score per studie vermeld is. Drie onderzoekers verwerkten onafhankelijk van elkaar de literatuurgegevens. De heterogeniteit tussen de studies spoorden ze op aan de hand van de I^2 -test en meta-regressie-analyses. De auteurs signaleren zelf de verschillende beperkingen van hun onderzoek: de verschillende definities die men gebruikte doorheen de studies (vooral voor bloedingen), de onmogelijkheid om voor klinisch relevante subgroepen de resultaten te kwantificeren, de moeilijkheid om de incidentie van kanker te bepalen, waardoor alleen de relatie met de mortaliteit door kanker kon onderzocht worden (behalve in 1 studie), en de multipliciteit van de gegevens waardoor de kans verhoogd dat het resultaat aan het toeval te wijten is.

Interpretatie van de resultaten

In de negen geïncludeerde RCT's kregen de deelnemers aspirine voor primaire preventie. In principe zijn dit personen zonder voorgeschiedenis van coronaire gebeurtenissen of CVA. In deze meta-analyse is er echter soms verwarring tussen afwezigheid van cardiovasculaire gebeurtenissen en afwezigheid van coronaire gebeurtenissen. Voorbeeld: De AAA-studie includeerde patiënten met perifere vaatlijden, maar zonder (andere) vasculaire gebeurtenis^{6,7}. De POPADAD-studie ging over type 2-diabetici met asymptomatisch vaatlijden van de onderste ledematen^{8,9}. In de JPAD-studie waren Japanners met type 2-diabetes opgenomen zonder voorgeschiedenis van atherosclerotisch vaatlijden^{10,11}. In deze drie meest recente studies had aspirine geen statistisch significant voordeel. Ongeveer 65% van de populatie in de hier besproken meta-analyse bestaat uit gezondheidswerkers en is dus op het vlak van cardiovasculair risico niet representatief voor de algemene bevolking. Op één na ($n=2539$), vonden alle studies plaats in Westerse landen. De auteurs van deze meta-analyse vermelden dat de meeste studies patiënten includeerden met een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. De gegevens van de twee grootste studies (WHS: 39 876 patiënten, PHS 22 071 patiënten) laten niet toe om dit te bevestigen. In deze meta-analyse had aspirine een statistisch significant voordeel voor de preventie van alle cardiovasculaire gebeurtenissen. Dat resultaat was te wijten aan de vermindering van het aantal niet-fatale myocardinfarcten (NNT van 162 over 6 jaar). Voor globale mortaliteit was het resultaat statistisch randsignificant en de mortaliteit door kanker was niet gedaald. Het risico van ernstige bloedingen daarentegen nam significant toe (NNH=73). In de studies gepubliceerd na 2000, met een betere aanpak van de verschillende cardiovasculaire risicofactoren, zag men geen daling meer van het risico op niet-fataal myocardinfarct (OR 0,98; 95% BI van 0,84 tot 1,14). Het lijkt er dus op dat na een correcte aanpak in primaire preventie (hypolipemiërende middelen, anti-hypertensiva, rookstop, samen met veranderingen in leefstijl), het toevoegen van aspirine zeer weinig of geen waarde meer heeft als we het risico van ernstige bloedingen mee in rekening brengen.

Andere studies

In 2002 wees Minerva reeds op het nut van aspirine in primaire en secundaire preventie bij alle patiënten met een hoog ischemisch risico, vooral in secundaire preventie^{3,12}. In 2006 publiceerden we een duiding van een meta-analyse over het effect van aspirine aan verschillende doses (van 100 mg om de twee

dagen tot 500 mg per dag) in het kader van de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen^{4,13}. Bij vrouwen verminderde het aantal cerebrovasculaire gebeurtenissen en bij mannen het aantal myocardinfarcten. Er was geen effect op totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit en het risico van ernstige bloedingen nam toe met een frequentie die vergelijkbaar was met de winst op het cardiovasculaire vlak. De hier besproken meta-analyse includeerde dezelfde studies samen met nog drie recentere. In 2010 besprak Minerva de studie van Fowkes et al.^{6,7} en een meta-analyse over het nut van aspirine bij patiënten met perifere vaatlijden^{14,15}. In de meta-analyse had aspirine (met of zonder dipyridamol) geen statistisch significant effect op cardiovasculaire preventie (behalve eventueel op het vlak van CVA), zonder significante daling van de globale of de cardiovasculaire mortaliteit. In een meta-analyse (2011) met acht studies en 25 570 patiënten, die het effect van aspirine in primaire en secundaire cardiovasculaire preventie onderzochten, evalueerden de auteurs het effect van aspirine op de preventie van sterfte door kanker. Er was een significant voordeel voor patiënten behandeld met aspirine (OR 0,79; 95% BI van 0,68 tot 0,92; $p=0,003$)⁵. Volgens de online-gegevens van de studie bedroeg de NNT 154 voor studies van 4,2 tot 8,2 jaar. Het verschil voor mortaliteit door eender welke oorzaak was statistisch randsignificant (OR 0,92; 95% BI van 0,85 tot 1,00). De auteurs toonden aan dat er geen statistisch significant voordeel was in de studies die minder dan vijf jaar duurden. Deze gegevens moeten we afwegen tegen het bloedingsrisico dat ook verandert bij patiënten met kanker.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede kwaliteit over primaire preventie (geen voorgeschiedenis van coronaire ischemische gebeurtenis of CVA) bevestigt dat aspirine over gemiddeld zes jaar een beperkt voordeel heeft voor de preventie van myocardinfarct, zonder verschil tussen mannen en vrouwen. Het voordeel geldt echter niet voor alle andere eindpunten, waaronder cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door kanker. Het bloedingsrisico neemt daarentegen toe.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor de globale aanpak van het cardiovasculaire risico raadt 75 tot 150 mg aspirine aan bij patiënten met >10% risico van cardiovasculair overlijden binnen 10 jaar (op basis van de SCORE-tabel)¹⁶. Deze aanbeveling is gebaseerd op de resultaten van de meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' Collaboration, verschenen in 2002³. In deze meta-analyse stelden men een NNT vast van 45 personen (gedurende twee jaar te behandelen) om een myocardinfarct, een CVA of een cardiovasculair overlijden te voorkomen. In deze meta-analyse bestond de subgroep met 'ander hoog risico' uit patiënten met stabiele angor, perifere arterieel vaatlijden of diabetes¹². De resultaten van de hier besproken meta-analyse relativeren deze aanbeveling door het belangrijke bloedingsrisico af te wegen tegen de winst. Ze stellen deze aanbeveling echter fundamenteel niet in vraag wegens het tekort aan gestratificeerde gegevens naargelang het initiële cardiovasculaire risico.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: niet vermeld

Belangenconflicten: niet vermeld

Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)?

Analyse: B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

Referentie: Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Klinische vraag

Wat is het effect op lange termijn (29 jaar) van screeningsmammografie in vergelijking met usual care bij vrouwen van 40 tot 75 jaar?

Achtergrond

De Swedish Two-County Trial is de eerste RCT die een daling in mortaliteit door borstkanker na zeven jaar kon aantonen bij vrouwen tussen 40 en 74 jaar, die waren uitgenodigd voor screeningsmammografie¹. In deze nieuwe publicatie worden de resultaten na een periode van 29 jaar gerapporteerd.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 134 867 vrouwen tussen 40 en 75 jaar uit twee regio's in Zweden (Dalarna, vroeger Kopparberg genoemd, en Östergötland)
- exclusie van vrouwen met voorgeschiedenis van borstkanker.

Onderzoekopzet

- **clustergerandomiseerd**, gestratificeerd, gecontroleerd onderzoek
- 45 geografische clusters, stratificatie volgens socio-economische status
- screeningsgroep (n=77 080 vrouwen): uitnodiging voor single view screeningsmammografie (geen **dubbele lezing**), gemiddeld interval van 24 maanden voor vrouwen tussen 40 en 49 jaar en van 33 maanden voor vrouwen tussen 50 en 74 jaar
- controlegroep (n=55 985 vrouwen): usual care
- duur interventie: zeven jaar.

Uitkomstmeting

- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de groep die uitgenodigd werd voor screening (screeningsgroep) en de controlegroep na 29 jaar opvolging
- toewijzing van sterftes door borstkanker door zowel een Local Trial End Point Committee als een Swedish Overview Committee.

Resultaten

- aantal gevallen van borstkanker en borstkankersterfte (met incidentie) in de screenings- en controlegroep (zie tabel)
- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de groep die uitgenodigd werd voor screening (screeningsgroep) en de controlegroep:
 - ~ op basis van de data van het Local Trial End Point Committee: RR 0,69 (95% BI 0,56 tot 0,84; p<0,0001); winst van 42 levensjaren per 1 000 vrouwen uitgenodigd voor screening; **NNS** 414 vrouwen gescreend of 1 344 mammografieën uitgevoerd gedurende zeven jaar
 - ~ op basis van de data van het Swedish Overview Committee: RR 0,73 (95% BI 0,59 tot 0,89; p=0,002); winst van 34 levensjaren per 1 000 vrouwen uitgenodigd voor screening; **NNS** 519 vrouwen gescreend of 1 677 mammografieën uitgevoerd gedurende zeven jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een uitnodiging voor screeningsmammografie leidt tot een sterke significante daling van de borstkankergerelateerde mortaliteit. Een evaluatie van de volledige impact van screening, in het bijzonder een schatting van de absolute winst en de number needed to screen vereist een follow-up van meer dan 20 jaar, omdat het vastgestelde aantal sterftes door borstkanker dat vermeden kan worden toeneemt in de tijd.

Tabel. Aantal gevallen van borstkanker en borstkankersterfte (met incidentie) in de screenings-en controlegroep (data van het Local Trial End Point Committee en het Swedish Overview Committee).

Gegevensbron	Groep (aantal vrouwen)	Aantal borstkankers	Aantal sterftes door borstkanker
Local Trial End Point Committee	Screeningsgroep (n=77 080)	1 426 (1,85%)	351 (0,45%)
	Controlegroep (n=55 985)	1 042 (1,86%)	367 (0,65%)
Swedish Overview Committee	Screeningsgroep (n=77 080)	1 439 (1,86%)	339 (0,44%)
	Controlegroep (n=55 985)	1 049 (1,87%)	339 (0,60%)

Financiering van de studie: Swedish National Board of Healthcare

Belangenconflicten: geen belangenvermenging gemeld; sommige auteurs zijn professioneel betrokken bij de organisatie van borstkankerscreening.

Methodologische beschouwingen

In het verleden zijn reeds belangrijke discussies gevoerd over de manier waarop gerandomiseerd moet worden in RCT's over borstkankerscreening. De eerste review van de Cochrane Collaboration wou dan ook geen rekening houden met de gegevens van de hier besproken RCT omwille van onduidelijkheden bij het randomisatieproces en de onzekerheid over de gelijkwaardigheid van de interventie- en de controlegroep². Na heftige kritiek vanuit epidemiologische hoek hebben Gøtzsche et al. de resultaten van deze RCT uiteindelijk toch opgenomen in hun Cochrane review. Het is dan ook intellectueel eerlijk deze discussie nu als gesloten te beschouwen.

Belangrijk bij dit soort studies is de betrouwbaarheid van de mortaliteitsgegevens. Het is niet altijd eenvoudig om de juiste doodsoorzaak te bepalen, zeker bij co-morbiditeit. De complexiteit van dit gegeven blijkt ook uit deze studie zelf waar twee verschillende resultaten worden weergegeven afhankelijk van de methodologie die werd gekozen voor het bepalen van de doodsoorzaak. Een Local (van de studie zelf) Trial End Point Committee, bestaande uit artsen van de departementen radiologie, heelkunde, oncologie en pathologie, maakte gebruik van gedetailleerde patiëntendossiers en autopsiegegevens om volgens strikte 'guidelines' de doodsoorzaak te bepalen. Een Swedish Overview Committee van alle Zweedse RCT's deed een beroep op de gegevens van het nationaal kankerregister en hanteerde verschillende in- en exclusiecriteria voor borstkankersterfte. Dat leidde tot een belangrijk verschil in aantal borstkankersterftes tussen de beide eindpuntbeoordelaars. Na een wetenschappelijke discussie over de kwaliteit van de data³ werd uiteindelijk een consensus over de in- en exclusiecriteria bekomen. Het verschil in aantal borstkankersterftes tussen het Local Trial End Point Committee en het 'consensus' Swedish Overview Committee bedraagt uiteindelijk minder dan 10%.

Resultaten in perspectief

In 2011 besprak Minerva een Noorse studie over de effectiviteit van tweejaarlijkse borstkankerscreening^{4,5}. Na tien jaar opvolging vonden de auteurs van deze studie een oorzaaksspecifieke sterftedaling van 28%. Volgens de auteurs was 2/3^{de} van de mortaliteitsreductie echter toe te schrijven aan **confounders** zoals de toename van 'borst-bewustzijn', de betere diagnostische technieken, een betere staging, een betere behandeling in multidisciplinaire teams en betere chemotherapie. Een meta-analyse (2009) van de lopende screeningsprogramma's toonde aan dat de effectgrootte van observationeel onderzoek zich binnen een range van 16% tot 36% bevindt. Een derde van deze mortaliteitsreductie zou volgens de reviewers toe te schrijven zijn aan de vooruitgang in adjuverende chemotherapie⁶.

De hier besproken Zweedse Two County Trial heeft de langst lopende follow-up van alle oorspronkelijke RCT's rond borstkankerscreening. Het oorspronkelijke rapport vermeldde na zeven jaar interventie een mortaliteitsreductie van 31%¹. Uit deze publicatie blijkt nu dat deze winst behouden blijft tijdens een opvolging tot 29 jaar na randomisatie. Deze relatieve mortaliteitsreductie vertaalt zich in een winst van 34 tot 42 levensjaren per 1000 vrouwen die gedurende zeven jaar uitgenodigd waren voor screening. Volgens de auteurs zijn deze resultaten nog een onderschatting van de echte performantie van mammografische screening omdat er niet is gecorrigeerd voor **lead time bias**. De meeste vermeden kanker doden waren immers tumoren die pas tien jaar later klinisch relevant zouden zijn.

Deze winst is wel merkbaar hoger dan in andere studies. In een recente update van de Cochrane review met 7 RCT's over borstkankerscreening blijkt dat een uitnodiging voor screeningsmammografie in de leeftijdsgroep 40-70 jaar de sterfte aan borstkanker doet afnemen met 15% tot 20%⁷. Dit verschil in effectgrootte met de Two County Trial kan te maken hebben met een verschil in studie-opzet, maar kan ook te wijten zijn aan verschillen in het volledige screeningsproces. Het is immers niet de mammografie op zich die de overlevingskansen bepaalt, maar wel de behandeling en de opvolging die volgt op de (vroeg)diagnose.

Het is jammer dat de onderzoekers van de Two-County Trial hun data niet hebben opgesplitst per leeftijdsgroep. Uit verschillende systematische reviews weten we immers dat het effect kleiner is bij vrouwen jonger dan 50 jaar^{7,8}. Ook was er een groter screeningsinterval dan in andere studies: 24 maanden voor de groep van 40 tot 49 jaar en 33 maanden voor de groep van 50 tot 74 jaar. Het is dan ook moeilijk om te extrapoleren naar de georganiseerde screening in Vlaanderen waar een interval van 24 maanden gebruikt wordt in de leeftijdsgroep van 50-70 jaar. De incidentie van borstkanker lag in de Two-County Trial ongeveer even hoog in de screeningsgroep (0,0185) als in de controlegroep (0,0186). Het aandeel overdiagnoses wordt door de auteurs geschat op de helft van het aantal vermeden borstkankersterftes⁹, en is dus met 12% een kleine fractie van het totaal aantal gevonden borstkankers. Dit is bijzonder laag, gegeven het feit dat men ook niet heeft gewerkt met dubbele lezing waardoor wellicht de specificiteit lager is dan bij de huidige programma's. Het lijkt er dus op dat de auteurs het probleem van overdiagnose geminimaliseerd hebben. In systematische reviews werd immers aangetoond dat één op drie tumoren die gevonden worden bij screening nooit klinisch relevant geworden zouden zijn^{7,10}. Wellicht is de berekening van de 'overdiagnose' in de Two-County Trial opnieuw stof voor methodologische discussies.

Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT tonen aan dat een screeningsmammografie op lange termijn bij vrouwen tussen 40 en 75 jaar leidt tot een daling van de mortaliteit door borstkanker. Het is echter niet mogelijk om op basis van deze resultaten te bepalen welke groep vrouwen het meeste winst zal hebben met screening. Bovendien is de netto-winst van screeningsmammografie moeilijk te achterhalen, omdat ook andere elementen zoals behandeling en nabehandeling een rol spelen in de mortaliteitswinst.

Voor de praktijk

De meeste richtlijnen bevelen algemene screening naar borstkanker aan bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar^{11,12}. Het voordeel van borstkankerscreening moet wel afgewogen worden tegen het risico van vals-positieve testresultaten met bijkomende (nutteloze en dure) onderzoeken en ernstige ongerustheid als gevolg, het risico van vals-negatieve testresultaten (intervalkankers!) en de stralingsgebonden risico's van screeningsmammografie^{11,12}. De langetermijnresultaten van de hier besproken Two-County Trial bevestigen de winst op het vlak van mortaliteit, maar deze studie voegt verder niets toe aan de bestaande richtlijnen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Gesuperviseerde oefentherapie, spinale manipulatie (chiropraxie) of oefeningen thuis voor chronische lagerugpijn

Duiding: C. Duyver, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Bronfort G, Maiers MJ, Evans RL, et al. Supervised exercise, spinal manipulation, and home exercise for chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Spine* 2011;11:585-98.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid op korte en lange termijn van gesuperviseerde oefentherapie in vergelijking met spinale manipulatie (chiropraxie) en met oefentherapie thuis bij patiënten met chronische lagerugpijn?

Achtergrond

Verskillende conservatieve behandelingen van chronische lagerugpijn zijn (vaak vergelijkbaar) effectief. Het gaat om vormen van oefentherapie, spinale manipulatie en patiënteneducatie¹⁻⁵. Voor de behandeling van chronische lagerugpijn bestaat er geen standaard zorgplan. De werkzaamheid van goedkope en minder tijdrovende interventies zoals oefentherapie thuis is nog niet aangetoond, zowel bij acute als bij chronische lagerugpijn, en is evenmin vergeleken met andere interventies zoals spinale manipulatie.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 301 patiënten tussen 18 en 65 jaar, gemiddelde leeftijd van 45,1 jaar (SD 11), 60% vrouwen, oorspronkelijk 630 patiënten gerekruteerd door een universitair centrum (V.S.A.) via lokale pers, affiches en postkaarten
- behandeling (al of niet medicamenteus) op het ogenblik van de inclusie niet vermeld
- inclusiecriteria: nieuwe klacht van mechanische lagerugpijn sedert minstens zes weken met of zonder uitstralingspijn naar de onderste ledematen; mechanische lagerugpijn gedefinieerd als pijn zonder specifiek identificeerbare etiologie, maar reproduceerbaar door rugbewegingen of provocatietesten
- exclusiecriteria: lumbale arthrodese, progressieve neurologische aandoeningen, aorta- of perifere vaatlijden, pijnscore lager dan 3 op een schaal van 0 tot 10, lopend rechtsgeding, behandeling van lagerugpijn door andere zorgverstrekkers.

Onderzoekopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, klinische studie met blinding van de effectbeoordelaars
- interventie: twaalf weken behandeling met:
 - ~ gepersonaliseerde oefentherapie onder supervisie van een kinesitherapeut om de spierweerstand en de stabiliteit van de romp te verhogen (20 sessies van één uur tweemaal per week) (100 patiënten bij aanvang van de studie en 82 op het einde van de studie)
 - ~ spinale manipulatie (chiropraxie één tot tweemaal per week gedurende 15 tot 30 minuten) (100 patiënten bij aanvang van de studie en 82 op het einde van de studie)
 - ~ instructies voor oefentherapie thuis en adviezen voor zelfzorg (twee afspraken van 1 uur + boekje en fiches met oefeningen) + één opvolgbezoek thuis (101 patiënten bij aanvang van de studie en 81 op het einde van de studie)
- **intention to treat analyse**
- opvolging: vragenlijst ingevuld door de patiënt na 4, 12, 26 en 52 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: evaluatie van pijn door de patiënt op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst mogelijke pijn)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ gemodificeerde **Roland-Morris vragenlijst** (invaliditeitscore)
 - ~ **SF-36** (short form health survey)
 - ~ gebruik van pijnstillers

- ~ globale verbetering (9-punt schaal) beoordeeld door de patiënt
- ~ tevredenheid van de patiënt (7-punt schaal waarbij 1 overeenkomt met volledige tevredenheid en 7 met volledige ontevredenheid)
- ~ stabiliteit en spierweerstand van de romp
- ~ kwalitatieve studie: interviews over tevredenheid, verwachtingen,...

Resultaten

- primaire uitkomstmaat (evaluatie van pijn): verbetering van de pijn in alle onderzoeksgroepen zonder significant verschil tussen de drie interventies, noch op korte (weken 4 en 12), noch op lange termijn (weken 26 en 52); na 12 weken waren de aanvangswaarden gedaald van 5,1 naar 2,6 in de groep met gesuperviseerde oefentherapie, van 5,4 naar 2,9 in de spinale manipulatiegroep en van 5,2 naar 3,2 in de groep met oefentherapie thuis
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil op korte of op lange termijn voor de verschillende eindpunten, behalve een significant verschil in het voordeel van gesuperviseerde oefentherapie voor tevredenheid ($p < 0,01$), voor uithoudingsvermogen van de spieren ($p < 0,05$), maar niet voor beweeglijkheid van de rug
- ongewenste effecten: van voorbijgaande aard, zonder impact op het functioneren van de patiënt.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met chronische lagerugpijn gesuperviseerde oefentherapie significant beter is dan spinale manipulatie (chiropraxie) en oefentherapie thuis op het vlak van tevredenheid, uithoudingsvermogen van de spieren en stabiliteit van de romp. Hoewel de verschillen op korte en lange termijn van zelfgerapporteerde pijn, beperkingen, verbetering, algemene gezondheidstoestand en geneesmiddelengebruik steeds in het voordeel waren van gesuperviseerde oefentherapie waren deze verschillen relatief klein en statistisch niet significant.

Financiering van de studie: niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs: zeven van de tien auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; drie auteurs verklaren voor verschillende redenen vergoedingen te hebben ontvangen van diverse farmaceutische firma's of van firma's die medisch materiaal verkopen.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT heeft een dubbel onderzoeksopzet. Het gaat zowel om een prospectieve, enkelblinde studie als om een kwalitatieve studie. De resultaten van de kwalitatieve studie komen echter niet aan bod in deze publicatie. De auteurs stratificeerden bij aanvang de onderzoekspopulatie in functie van aan- of afwezigheid van uitstralingspijn enerzijds en in functie van de duur van de symptomen anderzijds (van 6 tot 12 weken en langer dan 12 weken). De randomisatie gebeurde willekeurig. De auteurs gebruikten twee covariantieanalyses (ANCOVA-MANCOVA) om de verschillen van alle door de patiënt beoordeelde variabelen (pijn,...) te onderzoeken. In alle analyses pasten ze het intention to treat principe toe. Ook voor de verschillen tussen de groepen in scores voor spierweerstand en stabiliteit van de romp gebruikten ze een variantieanalyse. Toch zijn er ook een aantal beperkingen. De eerste beperking situeert zich bij de rekrutering van de patiënten. De rekrutering gebeurde via publieke weg en een eerste screening gebeurde telefonisch. De studie zelf vond plaats in een universitair centrum. Bij patiënten die zich vrijwillig aanbieden voor een studie kan de therapietrouw iets groter zijn. Deze selectie studiepopulatie die verschilt van de patiënten in een huisartsenpraktijk, bemoeilijkt de extrapolatie van de resultaten. De tweede beperking moeten we zien in het kader van de onmogelijkheid om studies over het effect van oefentherapie dubbelblind uit te voeren, vermits patiënten en zorgverstrekkers onvermijdelijk op de hoogte zijn van de interventie. Men kan corrigeren voor deze vorm van bias door de evaluatie blind te laten gebeuren op voorwaarde dat de patiënt aan niemand iets vertelt over de behandeling. De derde beperking heeft betrekking op de behandeling in de manipulatiegroep waarbij de chiropractor de vrijheid kreeg over het behandelingsplan, wat kon wijzigen wanneer symptomen niet verbeterden in de loop van de studie. Ten vierde geven de auteurs zelf aan dat een dergelijk studie-opzet niet toelaat om een onderscheid te maken tussen het effect van de behandeling en de contextuele zorgeffecten. Zo is bijvoorbeeld niet onderzocht hoeveel aandacht eenzelfde zorgverstrekker besteedde aan de verschillende patiënten. Ook is het zo dat de deelnemers in de gesuperviseerde oefentherapiegroep veel hogere verwachtingen hadden van de interventie dan de deelnemers in de thuisoefengroep (met een minder intensief programma en minder interactie met de patient). Een laatste beperking is de mogelijke invloed van het aantal patiënten dat uit de studie viel of waarvan de gegevens ontbraken. Om hiervoor te corrigeren voerden de auteurs de juiste statistische analyses uit (zoals een intention to treat analyse en imputatie van ontbrekende gegevens). Het is spijtig dat er in deze studie geen controlegroep voorzien was (placebo of geen behandeling). Dat zou ons toelaten om het effect van de verschillende interventies te vergelijken met de spontane evolutie.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeerde alleen actieve patiënten (tussen 18 en 65 jaar) met specifieke lagerugpijn. Op die manier viel een groot aantal patiënten met chronische lagerugpijn uit de boot. De resultaten wijzen op 40 tot 50% verbetering van pijn en invaliditeit op korte en lange termijn met alle onderzochte behandelingen. Wat is echter een klinisch relevante drempel voor pijnvermindering? Tussen de drie behandelingsgroepen was er alleen een significant verschil in het voordeel van de gesuperviseerde oefentherapie voor tevredenheid ($p < 0,01$), spierweerstand en spiersterkte ($p < 0,05$). Voor alle andere uitkomstmaten o.m. voor de primaire uitkomstmaat was er noch op lange, noch op korte termijn een significant verschil tussen de drie groepen, ook al waren de resultaten van de groep met gesuperviseerde oefentherapie telkens

iets beter. In de literatuur vinden we gelijkaardige resultaten terug¹⁻⁴. Deze wijzen op een effect van verschillende technieken en behandelingen, maar kunnen de superioriteit van één behandeling ten opzichte van een andere niet aantonen².

De auteurs van de hier besproken RCT vermelden ook dat het wenselijk zou zijn om andere alternatieve strategieën te onderzoeken zoals korte, multifactoriële, cognitieve gedragstherapeutische interventies voor de behandeling van pijn^{6,7}. Het zou ook interessant zijn om te weten of patiënten met een bepaald profiel al of niet reageren op bepaalde behandelingsvormen. Volgens een review van de Cochrane Collaboration heeft chiropraxie geen voordeel ten opzichte van andere technieken voor de behandeling van chronische lagerugpijn⁸. Toch consulteerde 2% van de volwassen Belgische bevolking in 2009 een chiropractor voor diverse redenen⁹. Negen op tien patiënten waren tevreden met de verstrekte zorg. In tegenstelling tot kinesithérapie is chiropraxie op dit ogenblik niet of in beperkte mate terugbetaald door de mutualiteiten, maar dit wordt momenteel onderzocht in het kader van de uitvoering van de wet Colla. De financiële implicaties van de verschillende therapeutische opties zijn nog niet duidelijk, vermits de kosten van paramedische behandelingen hoog kunnen oplopen.

Besluit Minerva

Deze RCT toont geen meerwaarde aan na drie maanden en na één jaar voor de uitkomst zelfgerapporteerde pijn bij volwassenen met chronische mechanische rugpijn voor één van de drie voorgestelde therapeutische programma's (gesuperviseerde oefeningen door een kinesitherapeut, chiropraxie of oefentherapie thuis).

Voor de praktijk

De niet zo recente Belgische aanbeveling over lagerugpijn wijst op het belang van patiënteneducatie bij chronische lagerugpijn¹⁰. Volgens deze richtlijn zijn verschillende niet-medicamenteuze therapeutische opties effectief, o.a. mobilisatie of spinale manipulatie en verschillende vormen van oefentherapie. Geen enkele aanpak is echter superieur en voor de verschillende behandelingen bestaan geen aanwijzingen voor het aantal sessies en de duur ervan. Clinical Evidence geeft een overzicht van de literatuur tot 2010¹¹. Volgens Clinical Evidence zijn oefeningen effectief (GRADE C of D) en zijn de volgende behandelingen waarschijnlijk effectief: acupunctuur (GRADE D), gedragstherapie (GRADE B of D), intensieve multidisciplinaire programma's (GRADE C), massage (GRADE B) en spinale manipulatie (GRADE B). De hier besproken RCT bevestigt dat er verschillende therapeutische opties mogelijk zijn voor de behandeling van chronische lagerugpijn, zonder aantoonbare superioriteit van één van de interventies (gedurende drie maanden gepersonaliseerde oefentherapie onder supervisie van een kinesitherapeut, spinale manipulatie of oefentherapie thuis) noch na drie maanden, noch na één jaar. De keuze tussen de verschillende geëvalueerde therapeutische opties dient men individueel af te wegen in functie van de verwachtingen van de patiënt, de kostprijs, de voordelen en de risico's.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Opvolging van een anticoagulatietherapie

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

Referentie: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. November 2011, Volume 1, Issue 2a.

Klinische vraag

Welke zijn de voor- en nadelen van het opvolgen van een anticoagulatietherapie door gespecialiseerde anticoagulatiediensten versus de gebruikelijke zorg bij volwassenen die gedurende lange tijd warfarine krijgen? Is er één vorm van gespecialiseerde anticoagulatiedienst superieur aan een andere?

Achtergrond

Bij veel patiënten is een anticoagulerende behandeling gedurende lange periodes noodzakelijk. De maatschappelijke kostprijs van de behandeling en de opvolging is hoog. Onder meer uit Canadees onderzoek is gebleken dat patiënten met het hoogste risico van een (nieuwe) trombo-embolische gebeurtenis, vaak geen anticoagulerende behandeling kregen¹. Dat gebeurt dikwijls omwille van een ongegronde vrees voor bloedingen (zonder contra-indicaties). In deze systematische review evalueren de auteurs het nut van beschikbare, gespecialiseerde anticoagulatiediensten. Deze evaluatie kan belangrijk zijn om voorschrijvers te overtuigen van het potentiële voordeel van deze diensten in termen van morbi-mortaliteit.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1946 tot 2011), Embase (1980 tot 2011), Cochrane Library (2011, Issue 5)
- opzoeken van Health Technology Assessments (HTA), systematische reviews, meta-analyses, RCT's en niet-gerandomiseerde studies (januari 2006 tot mei 2011)
- raadpleging van de grijze literatuur (niet commercieel gepubliceerde literatuur) via www.cadth.ca/resources/grey-matters, referentielijsten van de behouden publicaties, betrokken experts en firma's.

Geselecteerde studies

- inclusie van 27 publicaties: 1 HTA, 8 systematische reviews of meta-analyses (11 tot 67 geïncludeerde studies), 6 RCT's en 12 niet-gerandomiseerde studies (40 tot 13 052 patiënten).

Bestudeerde populatie

- volwassenen onder langdurige warfarinebehandeling (focus op patiënten met voorkamerfibrillatie, maar ook gemengde populaties van patiënten met veneuze trombo-embolie, longembolus of diepe veneuze trombose)
- interventie: gespecialiseerde dienst voor het opvolgen van de anticoagulatiebehandeling (verschillende mogelijkheden: anticoagulatiedienst verbonden aan een ziekenhuis, anticoagulatiedienst in de eerste lijn, point-of-care testing en dosis-aanpassing door apotheker buiten het ziekenhuis, zelfcontrole en zelfbehandeling door de patiënt op basis van point-of-care test); vergelijking van de interventies onderling en vergelijking met gebruikelijke zorg (opvolging en aanpassing door de handelende arts)
- exclusie: studies met focus op patiënten met mechanische hartklep of met kinderen, narratieve reviews of editoriaals, studies die reeds in een geïncludeerde HTA, systematische review of meta-analyse zijn opgenomen, systematische reviews waarvan alle geïncludeerde studies in een recentere systematische review of meta-analyse zijn opgenomen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: TTR (Time in Therapeutic Range) (percentage correcte INR-waarden binnen het therapeutisch interval: 2,0 - 3,0), TIA, CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, syste-

mische embolie, hemorragie, mineure bloeding, majeure bloeding, fatale bloeding, intracraniale bloeding, gastro-intestinale bloeding, kwaliteit van leven, overlijden.

Resultaten

- gespecialiseerde anticoagulatiedienst versus gebruikelijke ambulante zorg (zes systematische reviews en vijf studies): betere TTR, geen significant verschil voor hemorragische gebeurtenissen, trombo-embolie of overlijden (behalve in de niet-gerandomiseerde studies)
- zelfcontrole en zelfbehandeling door de patiënt versus andere gespecialiseerde anticoagulatiedienst of versus de gebruikelijke zorg: lagere mortaliteit en minder trombo-embolische gebeurtenissen, geen significant verschil voor incidentie van hemorragieën in de reviews, geen verschil met TTR in de groep met gespecialiseerde anticoagulatiedienst en betere TTR dan in de groep met gebruikelijke zorg (1 HTA), geen overeenkomstige resultaten in de andere studies, verbetering van de kwaliteit van leven in 15 van de 25 studies die opgenomen zijn in de reviews (+ 2 andere studies)
- andere vergelijkingen: dosering via elektronisch programma versus manuele dosering door een deskundige leidt tot een betere TTR (3 studies), maar zonder significant verschil voor trombo-embolieën, bloedingen en aantal overlijdens.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gespecialiseerde anticoagulatiediensten de tijd van de INR binnen de streefwaarde (2,0-3,0) verbeteren in vergelijking met gebruikelijke zorg. Naargelang de studie-opzet gaat deze verbetering echter niet gepaard met een vermindering van hemorragieën, trombo-embolieën of nood aan bijkomende medische zorgen. Zelfcontrole en zelfbehandeling hebben een variabel effect op de TTR en op de incidentie van klinische gebeurtenissen. Over het algemeen vermindert door deze interventie de incidentie van trombo-embolieën en verbetert de kwaliteit van leven zonder weerslag op de incidentie van hemorragieën. Elektronisch gestuurde dosering gaat gepaard met een betere TTR in vergelijking met manuele dosering door een medisch deskundig team, maar niet met een vermindering van de ongewenste effecten.

Financiering van de studie: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

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

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur (meerdere bronnen) en selecteerden de studies op basis van duidelijke, vooraf vastgelegde criteria (aard van de populatie, interventie, comparator, uitkomstmaten, studie-opzet). Eén auteur extraheerde de gegevens en een tweede verifieerde ter bevestiging. De auteurs evalueerden de kwaliteit van de verschillende publicaties aan de hand van gevalideerde en voor het soort studie geschikte vragenlijsten. Op basis hiervan stelden ze vast dat de meeste geïncludeerde studies talrijke methodologische beperkingen hadden: randomisatiemethode niet beschreven, geen **concealment of allocation** beschreven, studie-uitval soms niet vermeld, geen enkele studie met een **intention to treat analyse**, mogelijke **verstorende factoren**, power zelden berekend of de nodige power niet bereikt. Omwille van een te grote heterogeniteit tussen de verschillende studies, konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. Daarom plaatsten ze de resultaten van verschillende reviews en van studies die niet opgenomen waren in een review, gewoon naast elkaar. Gepoolde resultaten ontbreken. Dat hypothekeert de waarde van dit artikel.

Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande er geen meta-analyse mogelijk was, besluiten de auteurs dat een gespecialiseerde anticoagulatiedienst tot een betere TTR leidt dan de gebruikelijke zorg. Alle reviews en niet-gerandomiseerde studies die de TTR evalueerden, waren op dat vlak unaniem. Voor dezelfde vergelijking vermeldden de auteurs dat er geen significant verschil was voor majeure hemorragische gebeurtenissen, trombo-embolieën of overlijden, behalve in niet-gerandomiseerde studies. Vier van de zes reviews en vier van de vijf niet-gerandomiseerde studies vermeldden geen enkel resultaat voor deze criteria en slechts één studie gaf een gunstig resultaat voor de drie bovengenoemde criteria. Behalve voor de TTR waren de resultaten weinig solide om besluiten te kunnen formuleren. Voor de evaluatie van zelfcontrole en zelfbehandeling gebruikten de auteurs de resultaten van zes systematische reviews, twee RCT's en drie niet-gerandomiseerde studies die deze interventie vergeleken met opvolging in een anticoagulatiedienst, en van twee niet-gerandomiseerde studies die deze interventie vergeleken met de gebruikelijke zorg. De resultaten voor de TTR kwamen niet overeen, zelfs niet tussen de reviews. Klinische gebeurtenissen waren in de meeste publicaties niet vermeld. Het is dus moeilijk om besluiten te formuleren. De gewogen gemiddelde TTR bedroeg 59,9% voor gespecialiseerde anticoagulatiediensten versus 56,3% voor gebruikelijke zorg. Ter vergelijking: een studie met 395 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, $\pm 9,6$) in de Belgische huisartspraktijk stelde een TTR vast van 53% (en van 69% bij INR-marges van 1,5 tot 3,25)².

Resultaten in perspectief

Het hemorragische risico, maar ook het risico van trombo-embolie hangen zeer sterk samen met de monitoring en het strikte behoud van de INR binnen de streefwaarden^{3,4}, wat ook reeds aan bod kwam in Minerva⁵. In 2011 verscheen een studie die niet in het hier besproken onderzoek opgenomen is⁶. Men volgde in 67 verschillende Zweedse centra 19391 patiënten op die warfarine kregen voor voorkamerfibrillatie (64%), veneuze trombo-embolie (19%) of hartkleplijden (13%). De TTR bij alle patiënten bedroeg 76,2%. Dit resultaat uit de praktijk was dus beter dan de resultaten die we zien in verschillende studies. Per jaar behandeling bedroeg de frequentie van hemorragieën 2,6% zowel bij alle patiënten als specifiek bij de patiënten met voorkamerfibrillatie, terwijl de frequentie van veneuze of arteriële trombo-embolie 1,7% bedroeg (1,4% bij voorkamerfibrillatie). In een andere

studie (2011) volgde men gedurende gemiddeld 350 dagen 250 Canadese patiënten op met een INR binnen de streefwaarde en zonder wijziging van de dosis in de voorbije zes maanden⁷. Deze studie toonde aan dat een INR-controle om de 12 weken even veilig is als een controle om de 4 weken (geen verschil voor majeure hemorragieën of voor trombo-embolische gebeurtenissen) en niet inferieur is voor het behoud van de streefwaarde: TTR van 74,1% (SD 18,8%) bij controle om de 4 weken en TTR van 71,6% (SD 20,0%) bij controle om de 12 weken. Andere studies moeten deze resultaten nog bevestigen.

In 2012 verscheen in de Lancet een meta-analyse over het effect van zelfmonitoring bij anticoagulatie⁸. De auteurs vergeleken zelfcontrole of zelfbehandeling (aanpassing van de dosis) met een controlegroep (behandelende arts, anticoagulatiedienst). Ze konden de individuele patiëntgegevens bekomen van 11 RCT's die voldeden aan de inclusiecriteria (6417 patiënten en 12800 patiëntjaren). Gezien het hier om zelfcontrole en zelfbehandeling gaat, zal deze onderzoekspopulatie wellicht selectiever zijn dan de algemene populatie onder anticoagulatie. Deze meta-analyse van overigens goede methodologische kwaliteit toonde aan dat zelfcontrole tot een gunstiger effect leidde dan de interventie van de controlegroepen: significante vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen (HR 0,51; 95% BI van 0,31 tot 0,85), maar geen significant verschil voor majeure hemorragieën (HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,06) of voor overlijden (HR 0,82; 95% BI van 0,62 tot 1,09).

Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht vat op een correcte manier de resultaten samen van reviews en recentere (al of niet gerandomiseerde) studies. Omwille van de tegenstrijdige resultaten, de afwezigheid van informatie over klinische gebeurtenissen en de klinische heterogeniteit tussen de studies, is er geen betrouwbaar besluit mogelijk. Het enige mogelijke besluit is dat de INR-streefwaarden bij volwassenen beter behouden blijven bij opvolging door een gespecialiseerde anticoagulatiedienst dan door de gebruikelijke zorg.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over orale anticoagulatetherapie door de huisarts raadt aan om bij een onderhoudsbehandeling minstens om de vier weken de INR te controleren (GRADE 2C), en frequenter bij 75-plussers, zeker in het geval van co-morbiditeit en polyfarmacie⁹. De aanbeveling doet geen uitspraak over zelfcontrole door de patiënt, maar vermeldt wel dat richtlijnen hierover hoog op de verlanglijst van de Belgische patiëntenvereniging staan. In de aanbeveling stelt men in het geval van onderhoudsbehandeling een algoritme van dosisaanpassing voor in functie van de INR, met vermelding van de mogelijke voor- en nadelen en de beperkingen (het nut van een algoritme in vergelijking met gebruikelijke zorg is niet onderbouwd). De hier besproken systematische review met zijn belangrijke beperkingen stelt deze aanbevelingen niet in vraag. De recentste meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en op basis van individuele patiëntgegevens⁹ spoort aan om het nut en de haalbaarheid van zelfcontrole van de INR en van zelfbehandeling van de anticoagulatetherapie beter te onderzoeken in de Belgische context

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Helpt de bepaling van BNP de huisarts bij de diagnostiek van chronisch hartfalen?

Duiding: P. Koeck, huisarts Antwerpen, medewerker commissie aanbevelingen Domus Medica

Referentie: Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959-63.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van BNP-bepaling versus ECG en RX-thorax als aanvulling op klinische gegevens, bij patiënten in de huisartsenpraktijk met vermoeden van chronisch hartfalen?

Achtergrond

Een snelle diagnose van chronisch hartfalen is belangrijk want een vroege start van de behandeling kan de overleving en de levenskwaliteit van patiënten met hartfalen gunstig beïnvloeden¹. In de huisartspraktijk presenteren oudere patiënten met chronisch hartfalen (en vaak met heel wat co-morbiditeit) zich veelal met milde symptomen en ziekte tekens. De kliniek is dan ook meestal onvoldoende om de diagnose van hartfalen te kunnen stellen of uit te sluiten. BNP (Brain Natriuretic Peptide) of NT-proBNP (N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide), een eiwit dat de ventriculaire myocyten vrijzetten bij toenemende wandspanning zoals bij hartfalen, zou een belangrijk hulpmiddel kunnen zijn bij de diagnose van hartfalen. De waarde van BNP ten opzichte van ECG en RX-thorax als aanvulling op klinische tekens is echter nog onduidelijk.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geselecteerde studies

- de Hillingdon (n=127) en Rotterdamstudie (n=149) voor de opstelling van een diagnostisch model
- de UK Natriuretic Peptide studie (n=306) voor externe validatie van het diagnostisch model.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten waarbij de huisarts nieuw ontstaan chronisch hartfalen vermoedt en voor verdere diagnostiek doorverwijst naar een polikliniek
- exclusiecriteria: patiënten verwezen naar spoeddiensten en patiënten met gekend hartfalen
- de 276 patiënten van de Hillingdon- en de Rotterdam-studie hadden een gemiddelde leeftijd >70 jaar, 60% was vrouw, meer dan de helft had een voorgeschiedenis van hypertensie en 30,8% had uiteindelijk hartfalen volgens de criteria van de ESC-richtlijn (European Society of Cardiology) (aanwezigheid van symptomen van hartfalen + een bewezen afwijking van de hartspier en/of de hartspierfunctie)².

Uitkomstmeting

- bepaling van de diagnostische accuraatheid van een klinisch model en van de toename in diagnostische accuraatheid van het klinische model na toevoeging van EKG, RX-thorax of BNP-bepaling door middel van uni- en multivariate logistische regressie
- diagnostische accuraatheid uitgedrukt in **Area Under the Curve (AUC)** (0,5=geen discriminerende waarde tot 1=maximale discriminerende waarde)
- statistische significantie van de toename in AUC berekend met likelihood ratio test en uitgedrukt in p-waarde
- **imputatie van ontbrekende gegevens**
- externe validatie van de diagnostische accuraatheid van het diagnostische model met de gegevens van de UK Natriuretic Peptide study.

Resultaten

- een multivariaat klinisch model met als items leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis van coronair hartlijden (MI, PTCA, CABG) en diabetes, orthopnee, verhoogde centraal veneuze druk, long-crepities, pitting oedeem en S3 gallopritmie had een AUC van 0,79
- met univariate logistische regressie waren zowel RX-thorax (met cardiothoracale index >0,55 versus ≤ 0,55), ECG (normaal versus abnormaal) als BNP (<100 versus >400 pg/ml) statistisch significante voorspellers voor de diagnose van hartfalen
- toevoeging van RX-thorax, ECG en BNP aan het klinische, multivariate model verhoogde de AUC tot respectievelijk 0,84 (p<0,0001), 0,85 (p<0,0001) en 0,92 (p<0,0001)
- geen significante toename van de diagnostische accuraatheid wanneer RX-thorax of ECG worden toegevoegd aan het klinische model + BNP
- diagnostische accuraatheid van het klinische model + BNP was 0,91 na externe validatie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat BNP-bepaling een belangrijke diagnostische waarde heeft als aanvulling op symptomen en klinische tekens bij eerstelijns patiënten met vermoeden van hartfalen. Alleen BNP gebruiken met de huidige aanbevolen afkapwaarden, is echter onvoldoende om een betrouwbare diagnose van hartfalen te stellen.

Financiering van de studie: niet vermeld

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

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens is methodologisch goed opgesteld. Voor de opstelling van een diagnostisch model voor hartfalen gebruikten de onderzoekers de gegevens van twee eerstelijnsstudies met gelijkaardige studiepopulatie, gezondheidszorgsysteem, studie-opzet en BNP-bepaling. De auteurs benadrukken het feit dat de studie uitging van een eerstelijnsstudie met vermoeden van hartfalen. Waarom ze kozen voor studies met BNP en niet met NTproBNP is onduidelijk. NTproBNP heeft immers mogelijk theoretische voordelen omdat het een stabielere molecule is met een langere halfwaardetijd, alhoewel er geen studies zijn die dit verschil in de klinische praktijk kunnen aantonen^{3,4}.

In beide studies werd de uiteindelijke diagnose van hartfalen gesteld door een panel van experts die zich baseerden op de richtlijnen van de European Society of Cardiology voor hartfalen. Er is jammer genoeg geen verdeling gebeurd van hartfalen in verschillende subklassen. De diagnostische gegevens werden geanalyseerd door middel van een univariate en een multivariate logistische regressieanalyse. Een poweranalyse voor deze analyse is echter niet terug te vinden in de publicatie. Wel werden patiënten met onvolledige data geïncludeerd en de auteurs gebruikten de imputatiemethode om te compenseren voor de ontbrekende gegevens. Dat kan resulteren in een minder betrouwbare accuraatheid alhoewel het aantal 'missing values' aanvaardbaar was (<5%).

Het meest accurate diagnostische model werd uiteindelijk getoetst in een andere studie met gelijkaardig studie-opzet en prevalentie van hartfalen (34%), wat de resultaten betrouwbaar maakt.

Interpretatie van de resultaten

Volgens de resultaten van deze studie heeft kliniek aangevuld met BNP, ECG of RX-thorax een hogere diagnostische waarde dan kliniek alleen. Betrouwbaarheidsintervallen worden echter niet gegeven. Er wordt evenmin nagegaan of de toegevoegde waarden van BNP, ECG en RX-thorax onderling statistisch significant verschillend zijn. Een AUC van 0,92 voor kliniek + BNP kunnen we wel als sterk discriminerend beschouwen en is een ondersteuning van het diagnostische algoritme dat door de aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over chronisch hartfalen wordt voorgesteld¹. Ook in vele andere richtlijnen wordt het diagnostische belang van BNP erkend^{2,5,6}.

Het is niet vanzelfsprekend om AUC te vertalen naar de praktijk. Zo is het onmogelijk om uit een dergelijke waarde de uitsluitende kracht van BNP te bepalen. Het is nochtans de uitsluitende kracht die zeer belangrijk is in de huisartsgeneeskunde waar de voorkans meestal kleiner is. Ook belangrijk is welke afkappunten voor BNP in de huisartsenpraktijk een aanvaardbaar laag percentage vals-negatieven zullen opleveren. De auteurs vergeleken hiervoor de afkapwaarden van ESC (<100 voor zeker geen hartfalen en >400 pg/ml voor zeker wel hartfalen)² met die van de NHC-Standaard (<35 en >100)⁵. Voor beide afkapwaarden bevond 31% van de patiënten zich binnen de grijze zone. Met de lagere afkapwaarden van de NHC-Standaard waren er 4% minder vals-negatieven (1% versus 5%) maar ook 19% meer vals-positieven (27% versus 8%). Tot slot moeten we benadrukken dat zelfs voor hoge BNP-waarden ook verder echocardiografisch moet gebeuren om een

onderscheid te kunnen maken tussen hartfalen met en zonder bewaarde ejectiefractie. Alleen behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie verbetert immers de prognose van hartfalen¹.

Andere studies

In Minerva hadden we tot nu alleen aandacht voor het nut van BNP bij de opvolging van hartfalen⁷. De diagnostische waarde van BNP werd reeds meermaals onderzocht⁸, maar dit is de eerste studie die de aanvullende diagnostische waarde van BNP analyseert bovenop klinisch onderzoek en anamnese in de eerstelijnssetting.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat BNP een belangrijke aanvullende diagnostische waarde heeft naast anamnese en klinisch onderzoek bij de diagnostiek van chronisch hartfalen in de huisartspraktijk. Uit deze studie kunnen we echter de uitsluitende kracht van BNP niet afleiden en evenmin komen we te weten waar de BNP-bepaling zich positioneert ten opzichte van RX-thorax en ECG binnen het diagnostisch arsenaal.

Voor de praktijk

Volgens de aanbeveling van Domus Medica maken een verhoogde MICE-score (Man, Infarct, Crepitaties, Enkeloedeem) of een suggestieve anamnese en typische symptomen, met gelijktijdige aanwezigheid van versterkte ictus cordis, longcrepitaties, derde harttoon en verhoging van de centraalveneuze druk, de diagnose van hartfalen meer waarschijnlijk (GRADE 1C). De arts verwijst patiënten die verdacht zijn van hartfalen door naar de cardioloog voor een echocardiografie om hartfalen te bevestigen (Grade 2C). Als op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose echter onzeker is, laat de arts natriuretische peptiden (BNP) bepalen, eventueel voorafgegaan door een ECG en een RX-thorax, om hartfalen uit te sluiten (Grade 2C)¹. Deze meta-analyse ondersteunt het belang van BNP als aanvullende test voor de diagnose van hartfalen in de eerste lijn.

BNP-bepaling is momenteel niet terugbetaald en de test kost ongeveer 35 euro. Mogen we met de gegevens uit deze meta-analyse nogmaals aandringen op de terugbetaling van de bepaling van BNP in de diagnostische setting van hartfalen?

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Multipliciteit van de gegevens en betrouwbaarheid van de resultaten van meta-analyses

P. Chevalier

Factoren die de effectgrootte van de resultaten beïnvloeden

Minerva wees reeds op verschillende elementen die de resultaten van meta-analyses kunnen wijzigen. Zo stelden we vast dat een klein aantal studies en een beperkt aantal patiënten of een niet-dubbelblind opzet van de geïncludeerde studies de effectgrootte van de resultaten van een meta-analyse kunnen beïnvloeden^{1,2}. Dat effect zou groter zijn in vergelijking met meta-analyses met een groter aantal studies en patiënten, of met alleen dubbelblinde studies. Blijft de vraag of de multipliciteit van gegevens in de originele studies ook een effect kan hebben op de resultaten van deze meta-analyse?

Multipliciteit van de gegevens en variabiliteit van de resultaten

De multipliciteit van de gegevens in oorspronkelijke studies (en in de meta-analyses die deze studies includeren) kan zich op verschillende vlakken situeren: meerdere uitkomstmaten, meerdere studie-armen, meerdere evaluatiemomenten, meerdere analyses van verschillende uitkomstmaten, subgroepanalyses, meerdere evaluaties van cumulatieve gegevens³. Tendal et al. gingen na of het includeren van meerdere gegevens in een meta-analyse kan leiden tot een vorm van bias⁴. Ze selecteerden hiervoor reviews van de Cochrane Collaboration (issue 3 van 2006 tot issue 2 van 2007) die een resultaat uitdrukten als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (gebaseerd op twee tot tien van de geïncludeerde RCT's), en waarvan de uitkomstmaat vermeld was in het studieprotocol. We willen nog even herhalen dat men een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD of standardised mean difference) gebruikt wanneer fundamenteel gelijklopende uitkomstmaten op een verschillende schaal geëvalueerd zijn. Een standaardisatie van de gegevens maakt men door voor elke studiegroep van de verschillende waarden het verschil te bepalen. Wanneer men dit verschil deelt door de standaarddeviatie van de som bekomt men een SMD. De SMD heeft geen maat, maar is uitgedrukt in aantal standaarddeviaties waardoor uitkomsten vergelijkbaar worden.

Vervolgens analyseerden de auteurs de resultaten van de originele studies. Ze herberekenden de SMD voor de eerste uitkomstmaat (index SMD) en dit gebeurde voor elke studie, voor elke studie-arm, voor alle evaluatiemomenten en voor elk type meetinstrument overeenkomstig het protocol. Met al deze gegevens uit de originele studies maakten de auteurs simulaties op basis van een gevalideerde methode om de impact van multipliciteit op de resultaten van meta-analyses te kunnen nagaan. In hun berekening konden ze 19 meta-analyses includeren (83 studies). In 18 meta-analyses stelden ze multipliciteit vast voor minstens één van de gekozen criteria. In 29% van de 83 studies evalueerde men meerdere interventies per interventie-arm (bv. psychotherapie in combinatie met farmacotherapie versus psychotherapie alleen versus farmacotherapie alleen versus psychotherapie + placebo, waarbij psychotherapie gedefinieerd was als 'iedere mogelijke psychologische aanpak'). In 36% van de studies gebruikte men meerdere evaluatietijdstippen (bv. gegevens tot 12 weken, tussen 13 en 26

weken, en na 26 weken), en in 35% van de studies gebruikte men meerdere schalen om de uitkomstmaat te meten.

In de 18 meta-analyses varieerde de impact van meerdere gegevens op het effect van de behandeling binnen een meta-analyse aanzienlijk (0,91 SD-eenheden): het mediane verschil tussen de smalste en de breedste SMD bedroeg 0,40 (variërend van 0,04 tot 0,91 SD-eenheden). Dat betekent dat de betrouwbaarheid van de meta-analyses niet zo groot is en het risico van bias aanzienlijk.

Klinisch belang

De auteurs illustreren het belang van de variabiliteit in resultaten uitgedrukt in SMD aan de hand van een meta-analyse over het effect van farmacotherapie op angst⁵. Afhankelijk van het gekozen evaluatietijdstip, varieerde in de originele studies het effect van farmacotherapie in belangrijke mate van week tot week. Als de auteurs op toevallige wijze een evaluatietijdstip kozen voor iedere studie, varieerde de SMD van -0,76 (grote winst) tot 0,05 (weinig effect).

Mogelijke oplossingen?

Het is de inclusie van meerdere gegevens in een meta-analyse die het grote probleem vormt. De inclusie van alle gegevens, zorgvuldig geëxtraheerd uit alle studies, zorgt voor belangrijke problemen bij de interpretatie. Een andere aanpak die de auteurs voorstellen bestaat erin om reeds bij het schrijven van het protocol van de meta-analyse de evaluatietijdstippen, de meetinstrumenten en de interventie- en controlegroepen die men zal gebruiken in de analyse op basis van een klinisch oordeel vast te leggen.

Referenties

1. Davis H, Mant D, Scott C, et al. Topical antibiotic use for acute infective conjunctivitis: relative impact of clinical evidence and over the counter prescribing. *Br J Gen Pract* 2009;59:897-900.
2. Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
3. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:565-74.
4. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.
5. De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.

AUC - area under the curve

De 'area under the curve' van een ROC-curve (Receiver Operating Characteristic) geeft aan hoe accuraat een test is. De discriminatie van de score wordt grafisch weergegeven in een ROC-curve. De C-statistiek is een statistische analyse van de discriminerende waarde van een test, namelijk het vermogen van de test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen en komt globaal overeen met de 'area under the curve'. De C-statistiek bedraagt minimaal 0,5 (bij een curve van 45°) en maximaal 1 (verticale curve).

Cluster randomisatie (Eng: cluster randomisation)

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.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is.

Covariantieanalyse (Eng: ANCOVA, analysis of co variance)

Een variantieanalyse wordt toegepast om een aantal (meer dan twee) gemiddelden met elkaar te vergelijken. Hierbij worden de variantie tussen de groepen (in hoeverre de verschillende groepsgemiddelden van elkaar verschillen) en de variantie binnen de groepen (de spreiding van de metingen binnen elke groep) berekend. In een gewone variantieanalyse onderzoekt men het effect van één variabele. In een multi-pele variantieanalyse (MANOVA) onderzoekt men het effect van meerdere variabelen.

ANCOVA is een ANOVA met regressie voor de continue variabelen (covariantie). MANCOVA is een multivariate covariantie-analyse.

Dubbele lezing van mammografie

De opname wordt gelezen door een eerste radioloog. Een tweede radioloog leest de mammografie zonder kennis van de resultaten van de eerste lezing. Voor de mammografie gebeurt de dubbele lezing door een referentiescreeningscentrum.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Wanneer voor sommige variabelen gegevens ontbreken bij sommige personen, kunnen de resultaten van een analyse die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden, vertekend worden. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken: benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt, 'multiple imputation'.

Zie ook: Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken...Minerva 2008;7(7):112.

Intention to treat analyse

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, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind. In screeningsonderzoek spreken we over intention to screen analyse.

Lead time bias

Screening heeft als doel om de diagnose van een aandoening te kunnen stellen vooraleer deze symptomatisch wordt. De tijd tussen de diagnose door screening en het optreden van de eerste symptomen noemt men 'lead time'; deze kan berekend worden door de incidentie te bepalen van nieuw opgespoorde letsels tijdens de opeenvolgende screeningsepisodes. Als men geen rekening houdt met deze 'lead time' (die terug moet toegevoegd worden aan de overlevingstijd in de controlegroep) kan bias ontstaan in de vergelijking tussen de gescreende groep en de controlegroep.

NNS - Number needed to screen

De NNS geeft aan hoeveel personen moeten worden gescreend om één extra geval van een bepaalde ziekte op te sporen.

Roland Morris vragenlijst

Met behulp van deze vragenlijst geven patiënten aan of hun rugklachten een invloed hebben op 24 activiteiten van het dagelijkse leven. De score varieert van 0 (geen hinder) tot 24 (maximale hinder).

SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey)

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 aspecten van de kwaliteit van leven (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index berekend van 0 (minder goed) tot 100 (beste).

Verstorende variabele (Eng: confounder)

Een verstorende variabele 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.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Voorspellen de STOPP-criteria beter ongewenste effecten van geneesmiddelen bij ouderen?** J-P. Sturtewagen
Bespreking van: Hamilton H, Callagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med 2011;171:1013-9.
Besluit van Minerva: uit deze prospectieve studie blijkt dat de STOPP-criteria, in tegenstelling tot de Beers-criteria, geschikt zijn om geneesmiddelen met potentieel ongewenste effecten bij ouderen op te sporen.
- **Isoflavonen en menopauze** B. Michiels
Bespreking van: Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. Arch Intern Med 2011;171:1363-9.
Besluit van Minerva: deze RCT kon in vergelijking met placebo na twee jaar geen effect aantonen van 200 mg isoflavonen (soja-extract) per dag op de evolutie van de botdensiteit bij menopauzale vrouwen. Warmte-opwellingen en gastro-intestinale klachten kwamen meer voor in de isoflavonengroep.
- **Een nieuwe korte cognitieve test (Sweet 16)** B. Michiels
Bespreking van: Fong TC, Jones RN, Rudolph JL, et al. Development and validation of a brief cognitive assessment tool: the sweet 16. Arch Intern Med 2011;171:432-7.
Besluit van Minerva: deze studie toont aan dat Sweet 16 evenwaardig of zelfs beter is dan de MMSE voor het opsporen van de cognitieve achteruitgang bij ouderen, maar de uitsluitende kracht blijft nog te klein om klinisch een diagnostische meerwaarde te betekenen.
- **Warfarine en voorkamerfibrillatie: effectieve preventieve anticoagulerende behandeling met laag risico?** P. Chevalier
Bespreking van: Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol 2011;58:395-401.
Besluit van Minerva: bij een behandeling met warfarine voor de preventie van complicaties van VKF hebben scorelijsten voor de evaluatie van het bloedingsrisico een indicatieve waarde, maar ze moeten nog beter gevalideerd worden. De eerste stap blijft het bepalen van de CHADS₂-score (of CHA₂DS₂VASc). Verder kan een score van het bloedingsrisico beter aangeven hoe strikt de monitoring van een anticoagulerende behandeling dient te gebeuren en of er een contra-indicatie is voor anti-coagulatie, en dit in overleg met de patiënt.
- **Risico van fracturen bij inhalatiecorticosteroiden voor COPD** P. Chevalier
Bespreking van: Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD : systemic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax 2011;66:699-708.
Besluit van Minerva: inhalatiecorticosteroiden kunnen bij patiënten met COPD met een éénsecondewaarde lager dan 50% en met frequente exacerbaties, leiden tot een verbetering onder meer op het vlak van exacerbaties. Daartegenover staan in mindere mate de risico's van de ongewenste effecten, waaronder een toegenomen risico van fracturen.