

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

April 2013
volume 12 ~ nummer 3

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Orale behandeling van type-2 diabetes op de helling? Michel Vanhaeverbeek, Thibault Richard	27
MINERVA	Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine Pierre Chevalier	28
	Adhesieve capsulitis van de schouder: infiltraties met hyaluronzuur? Pierre Chevalier	30
	Wat is het (relatieve) nut van acclidinium bij de behandeling van COPD? Alain Van Meerhaeghe, Pierre Chevalier	32
	Niet-farmacologische aanpak bij de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen Michel De Jonghe	34
	Preventie van tabaksverslaving bij kinderen en adolescenten: belonen loont? Gilles Henrard	36
EBM-BEGRIPPEN	Risico's van bias in niet-geblindeerde studies Pierre Chevalier	38
VERKLARENDE WOORDENLIJST		39



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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 aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofredactie: Pierre Chevalier
Adjunct-hoofredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Gilles Henrard, Pascal Semaille

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.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~ 09 332 24 55
~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



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: via 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.

Orale behandeling van type-2 diabetes op de helling?

Stelt de recentste EBM-literatuur de orale behandeling van type 2-diabetes in vraag? Een recente meta-analyse (2012) doet twijfels rijzen over de huidige kennis van metformine¹. Daarbovenop publiceerden 2 belangrijke diabetesverenigingen (het Europese EASD en het Noord-Amerikaanse ADA) in 2012 een consensusverklaring waarbij experts de patiënt laten beslissen over de behandeling. Ze baseren zich hiervoor op het EBM-principe dat de patiënt een centrale rol speelt bij de therapiekeuze².

In dit editoriaal willen we de orale behandeling van type 2-diabetes benaderen vanuit een rationeel perspectief.

We denken allemaal dat we een duidelijk beeld hebben van diabetes (een onbewust gevolg van onze klassieke opleiding): diabetes kenmerkt zich door hyperglykemie als gevolg van een (relatieve of absolute) stoornis in de insulinesecretie; indien dit onbehandeld blijft kan diabetes op lange termijn leiden tot complicaties op het niveau van de kleine en de grote bloedvaten (micro- en macro-angiopathie). Het verband tussen de gemiddelde glykemie en deze complicaties is aangetoond in een buitengewone studie van de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group uit 1993³. Deze auteurs gebruikten geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) als marker om de kwaliteit van de behandeling te meten. Het principe van de behandeling van diabetes (lees hyperglykemie) is dus eenvoudig: iedere interventie die de gemiddelde glykemie (lees HbA1c) onder controle houdt zonder onoverkomelijke ongewenste effecten, is goed. En 'gelukkig' beschikken we nu over een reeks nieuwe geneesmiddelenklassen. Tot daar aan toe.

Laten we dit nu eens stap voor stap bekijken.

Vooreerst berust de perceptie van het oorzakelijke verband tussen glykemie en complicaties op de frequenties van gebeurtenissen (die verband houden met elkaar) en op een betrouwbare argumentatie (onder meer eventueel experimenteel onderzoek)⁴. Het verband tussen hyperglykemie en morbiditeit bij type 1-diabetes is duidelijk, vooral voor micro-angiopathie. De redenering gaat daarentegen absoluut niet op voor type-2 diabetes, waar we moeten rekening houden met verschillende oorzaken^{5,6}.

De Number Needed to Treat (NNT) is een manier om de reële klinische impact van het causale verband te kwantificeren⁷.

Bijvoorbeeld: 15 patiënten met type 1-diabetes moeten gedurende 6,5 jaar intensief behandeld worden om 1 geval van retinopathie te voorkomen. Daarentegen toont de enige RCT van goede methodologische kwaliteit bij type 2-diabetes (UKPDS 33) voor micro-angiopathie een NNT aan van 40 patiënten die gedurende 10 jaar moeten behandeld worden met een hypoglykemiërend sulfamide (glibenclamide)⁸. Verliezen we hier bovendien ook de Number Needed to Harm (NNH) niet uit het oog, een concept dat nauw aansluit bij de NNT, maar zich richt op de ongewenste effecten⁷.

Een tweede probleem bij de interpretatie van gepubliceerde studies is het gebruik

van surrogaatuitkomstmaten: klinisch relevante gebeurtenissen (in essentie een dichotome uitkomst) vervangen door een continue laboratoriumwaarde (HbA1c) die in de oorzakelijke ketting een intermediaire plaats inneemt. Dat is riskant als de oorzakelijke ketting die onderzocht wordt, overeenkomt met de werking van het geneesmiddel⁹. Een intensieve hypoglykemiërende behandeling met als doel een lage(re) streefwaarde van HbA1c te bekomen bij patiënten met type 2-diabetes, leidt tot een toename van de cardiovasculaire sterfte (NNH van 100 over 3,5 jaar; een studie die uiteraard is stopgezet)¹⁰.

'Samengestelde' uitkomstmaten zijn het derde probleem in de gepubliceerde studies¹¹. Wanneer men bij het berekenen van de klinische gebeurtenissen verschillende types micro-angiopathie samenvoegt met macrovasculaire gebeurtenissen van verschillende aard (vasculaire gebeurtenissen en myocardiinfarct bv.) wordt de interpretatie van de resultaten toch wel zeer twijfelachtig.

Naast de bovenvermelde UKPDS 33-studie⁸ willen we erop wijzen dat metformine het eerstekeuze geneesmiddel blijft voor patiënten met type 2-diabetes en overgewicht¹². Metformine geeft voor macro-angiopathie een NNT van 20 over 10 jaar, terwijl een hypoglykemiërend middel (gliclazide) voor micro-angiopathie een NNT geeft van 70 over 5 jaar¹³.

Wat met de publicaties die we in het begin van dit editoriaal citeerden^{1,2}?

Een meta-analyse kan de beste of de slechtste onderzoeksmethode zijn. Een belangrijk aspect bij de beoordeling is dat, ideaal gezien, alle geïncludeerde studies van goede methodologische kwaliteit zijn. In de meta-analyse over metformine includeerden de auteurs uiteindelijk 15 studies. Van deze 15 studies hanteerden er slechts 5 een klinisch relevante primaire uitkomstmaat. De tweede publicatie die we citeerden is een consensusverklaring. Ook al zijn de verantwoordelijken voor deze verklaring gezaghebbende verenigingen, toch mogen we niet vergeten dat het hier gaat om expertadvies (het laagste niveau van bewijskracht in evidence-based medicine). Bovendien krijgen we een probleem door de patiënt te laten beslissen over de behandeling terwijl de bewijskracht matig is of zelfs onbestaande is en de economische gevolgen naargelang het middel enorm kunnen zijn.

De JAMA publiceerde in 2009 een scherpzinnige commentaar die verschillende onderliggende factoren blootlegt, inclusief mogelijke belangenconflicten¹⁴.

De orale behandeling van type 2-diabetes maakt van de patiënt (het slachtoffer) en van de zorgverstrekker (gevangene van zijn of haar empathie met de patiënt) acteurs van een drama dat we niet moeten omzetten in een tragedie in de klassieke betekenis van het woord, waar alle menselijke passies naar boven komen. We denken dat op evidentie gebaseerde geneeskunde hier in grote mate hulp kan bieden.

Michel Vanhaeverbeek en Thibault Richard zijn lid van Gerhpac (Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi).

Referenties

zie website www.minerva-ebm.be

Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine

Klinische vraag

Wat zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met warfarine bij de behandeling van voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie?

Referentie Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Ieder nieuw oraal anticoagulans geregistreerd voor de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van CVA, is momenteel in minstens 1 fase III-studie onderzocht: de ROCKET-AF-studie¹ voor de factor Xa-inhibitor rivaroxaban¹, de ARISTOTLE-studie voor de factor Xa-inhibitor apixaban² en de RE-LY-studie voor de trombine-inhibitor dabigatran³. Minerva publiceerde in 2012 de bespreking van een meta-analyse over deze 3 geneesmiddelen^{4,5}. Zowel voor rivaroxaban^{6,7} als voor dabigatran^{8,9} is er een belangrijke studie gepubliceerd bij patiënten met veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, behandeling en secundaire preventie). Recent verschenen er talrijke reviews en meta-analyses die de resultaten van deze RCT's groeperen. Een nieuwe meta-analyse vergelijkt nu op basis van de gepubliceerde RCT's de werkzaamheid en de veiligheid van de 3 geneesmiddelen met deze van warfarine voor de indicaties voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie. Voor de evaluatie van de veiligheid gebruikt de meta-analyse ook gegevens uit andere bronnen. Omdat deze meta-analyse op die manier bij de 2 indicaties een beter zicht geeft op het nut van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met warfarine, vonden we een bespreking ervan zeker de moeite.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews van januari 2001 tot juli 2012
- databanken van de Food and Drug Administration (FDA) voor de ongewenste effecten van de nieuwe orale anticoagulantia (NOA) in vergelijking met warfarine.

Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van de NOA evalueren in vergelijking met warfarine bij de behandeling van voorkamerfibrillatie (VKF) en veneuze trombo-embolie (VTE) (6 RCT's, maar 15 publicaties)
- observationele studies (10 studies, 13 publicaties) en farmacovigilantiegegevens voor de evaluatie van de veiligheid
- raadplegen van referentielijsten van gevonden studies
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies
- exclusie: studies met ximelagatran.

Bestudeerde populatie

- 61 424 patiënten (6 RCT's): 3 RCT's bij 50 578 patiënten met VKF en 3 RCT's bij 10 846 patiënten met VTE
- VKF: gemiddelde leeftijd >70 jaar, 63% mannen, **CHADS₂-score** van 2,1 (dabigatran, apixaban) en 3,5 (rivaroxaban); **TTR** ('time spent in the therapeutic range') van 55 tot 66% (mediaan 64%)
- VTE: gemiddelde leeftijd van 50 tot 55 jaar, 55% mannen
- behandeling met warfarine aangepast aan de INR-streefwaarde
- studieduur: ongeveer 2 jaar bij VKF en 6 tot 12 maanden bij VTE.

Uitkomstmeting

- VKF: incidentie van CVA, mortaliteit, kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid, bevindingen van de patiënt over zijn/haar behandeling
- VTE: recidief van VTE, mortaliteit, kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid, bevindingen van de patiënt over zijn/haar behandeling
- ongewenste effecten: aard en frequentie

- gemeenschappelijke uitkomstmaten in alle RCT's: globale mortaliteit en majeure bloedingen
- analyse met het random effects model.

Resultaten

- globale mortaliteit:
 - ~ VKF: daling met de NOA in vergelijking met warfarine: RR van 0,88 (95% BI van 0,82 tot 0,96) (enige uitkomstmaat met hoog niveau van bewijskracht); risicoverschil: 8 sterfgevallen (95% BI van 3 tot 11) minder op 1 000 patiënten behandeld gedurende 2 jaar
 - ~ VTE: geen verschil tussen de NOA en warfarine
- ongewenste effecten voor de NOA in vergelijking met warfarine:
 - ~ fatale bloedingen: RR 0,60 (95% BI van 0,46 tot 0,77)
 - ~ majeure bloedingen: RR 0,80 (95% BI van 0,63 tot 1,01; I² =77%)
 - ~ gastro-intestinale bloedingen: RR 1,30 (95% van 0,97 tot 1,73; I² =75%)
 - ~ stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten: RR 1,23 (95% van 1,05 tot 1,44; I² =91%)
- subgroepanalyses (hypothesevormende resultaten):
 - ~ dabigatran geeft meer kans op myocardinfarct dan rivaroxaban en apixaban
 - ~ verhoogd risico van bloedingen met de NOA bij 75-plussers en bij patiënten die vroeger goed onder controle waren met warfarine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nieuwe orale anticoagulantia een haalbare optie zijn voor patiënten die langdurig anticoagulatie krijgen. De voordelen van een behandeling met de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine zijn gering en variëren naargelang de controle die men bekomt met warfarine.

Financiering van de studie Veterans Affairs Office of Research and Development, Quality Enhancement Research Initiative, dat in geen enkele studiefase tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur kreeg van 2 farmaceutische firma's vergoedingen voor consultancy en andere tegemoetkomingen; 1 auteur verklaart dat zijn instituut vergoedingen ontving van een farmaceutische firma.

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers vatten onafhankelijk van elkaar de studiegegevens samen, evalueerden de methodologische kwaliteit en het niveau van bewijskracht. Ze gebruikten de criteria van de Agency for Healthcare Research and Quality (goed, aanvaardbaar, zwak) om de methodologische validiteit van de originele studies te scoren op de volgende items: **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, vergelijkbaarheid van de initiële kenmerken tussen de studie-armen, blinding, totale follow-up, selectieve uitval, verschillen tussen groepen, imputatie van ontbrekende gegevens, validiteit van de uitkomstmaten en belangenconflicten. De observationele studies waren alleen case-studies waarvan de auteurs de kwaliteit niet geëvalueerd hebben. Ze toetsten de heterogeniteit aan de hand van de I^2 -test. Voor de toekenning van het niveau van bewijskracht gebruikten ze de GRADE-niveaus. Er leek geen sprake van publicatiebias (na raadpleging van www.clinicaltrials.gov). Ten slotte wijzen de auteurs erop dat de NAO niet onderling zijn vergeleken en dat de gegevens over ongewenste effecten beperkt zijn.

Resultaten in perspectief

De trombine-inhibitor ximelagatran, het eerste nieuwe orale anticoagulans, verdween vrij snel van de markt omwille van hepatotoxiciteit.

De hier besproken meta-analyse richt zich meer op het eindpunt globale mortaliteit dan op de primaire eindpunten van de RCT's, die effectief verschillen naargelang de indicatie. In de meta-analyse van 3 studies is de mortaliteit significant gedaald met de NOA in vergelijking met warfarine. In geen enkele van deze 3 studies zelf is dat echter het geval: in 2 studies is het resultaat randsignificants en in de derde is er geen significant verschil. In een andere meta-analyse over de werkzaamheid en veiligheid van de NOA bij voorkamerfibrillatie zijn de resultaten gelijkaardig (met inclusie van edoxaban, in België nog niet geregistreerd)¹⁰. RR voor globale mortaliteit van 0,89 (95% van 0,83 tot 0,96). Voor CVA en systemische embolie, primaire uitkomstmaten in de studies, bedraagt het RR 0,77 (95% BI van 0,70 tot 0,86). De auteurs besluiten ook dat de NOA een klinisch voordeel hebben ten opzichte van vitamine K-antagonisten, maar wijzen op de noodzaak van bevestiging hiervan in de praktijk. De hier besproken meta-analyse brengt het aspect werkzaamheid/veiligheid ter sprake en laat toe om dit in de praktijk te beoordelen. Ondanks een goede opvolging met de NOA, blijft er een risico bestaan van CVA: het risico neemt af, maar verdwijnt niet. Deze meta-analyse bevestigt dat dabigatran het risico van myocardinfarct kan verhogen, waar Minerva al op wees in een eerdere bespreking¹¹. Verder melden de auteurs ook bloedingen met fatale afloop omdat er geen antidoot beschikbaar is. Dat komt vooral voor bij 75-plussers en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Vooral bij ouderen, de populatie bij uitstek met voorkamerfibrillatie, kan een niet-ernstige nierinsufficiëntie evolueren naar een ernstige bij dehydratatie onder invloed van geneesmiddelen of van radiologische onderzoeken met contraststoffen. De hier besproken meta-analyse somt ook de meldingen van ongewenste effecten op in de V.S. Voor 2011 zijn volgende meldingen geregistreerd met dabigatran: bloedingen (2 367), acute nierinsufficiëntie (291), CVA (644), overlijden (542), vermoeden van leverinsufficiëntie¹⁵. In hetzelfde jaar zijn er voor warfarine 1 106 ongewenste effecten gemeld, waaronder 72 overlijdens. De variabiliteit tussen de resultaten (I^2 -testen) op het vlak van majeure bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten, laat vermoeden dat er belangrijke verschillen zijn tussen de 3 NOA. Daarom rijst de vraag of een dergelijke meta-analyse met 3 in de praktijk ver-

schillende geneesmiddelen, wel nuttig is voor de arts.

Een groep Italiaanse experts analyseerde opnieuw de gegevens van 3 belangrijke studies over het effect van de NOA bij voorkamerfibrillatie: ROCKET-FA (rivaroxaban), RE-LY (dabigatran) en ARISTOTLE (apixaban)¹². Ze vergeleken alle sterke en zwakke punten van de 3 geneesmiddelen. Op theoretische basis zou men in functie van de CHADS₂-score, de (hoge) leeftijd van de patiënt, de mogelijke medicamenteuze interacties en de nierfunctie, een voorkeur kunnen geven aan 1 van de 3 geneesmiddelen. Lopes et al. deden een post-hoc analyse van de ARISTOTLE-studie¹³. Ze gingen na of de werkzaamheid van apixaban verandert naargelang het risico van CVA (CHADS₂- en CHA₂DS₂-VASc-scores) en naargelang het bloedingsrisico (HAS-BLED-score). Ze stellen een significant verband vast tussen de CHADS₂- en de HAS-BLED-score, wat normaal is gezien de zeer gelijkaardige items. Apixaban heeft volgens hen een gunstig effect ten opzichte van warfarine, onafgezien van de CHADS₂- en de HAS-BLED-scores. Hun forest plot voor de primaire uitkomstmaat in functie van de CHADS₂-score toont evenwel aan dat het verschil niet significant is voor de verschillende HAS-BLED-subgroepen en voor de CHADS₂ alleen significant is in de groep met een score ≥ 3 . Op het vlak van majeure bloedingen daarentegen is er voor de verschillende subgroepen wel een statistisch significant verschil voor de 2 scores in het voordeel van apixaban.

Bij patiënten met VTE hebben de NOA geen meerwaarde ten opzichte van warfarine op het vlak van globale mortaliteit, mortaliteit ten gevolge van trombo-embolie en recidief van VTE.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia superieur zijn aan warfarine voor het eindpunt globale mortaliteit bij voorkamerfibrillatie, maar niet bij veneuze trombo-embolie. Bij de evaluatie van beide indicaties samen veroorzaken de nieuwe orale anticoagulantia minder fatale bloedingen (zijn ook opgenomen bij globale mortaliteit!). Voor majeure en gastro-intestinale bloedingen is er geen verschil tussen de nieuwe orale anticoagulantia en warfarine (de resultaten lopen wel sterk uiteen). Stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten komt meer voor met de NOA dan met warfarine.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van CVA of systemische embolie, vermelden de nieuwe Europese richtlijnen de NOA als eerste keuze (met inbegrip van apixaban dat door de EMA niet geregistreerd was voor deze indicatie op het ogenblik van de publicatie van de richtlijn!)¹⁴. De hier besproken meta-analyse bevestigt dat deze richtlijn geen rekening houdt met de risico's die men vaststelde in de praktijk. De richtlijn getuigt evenmin van een nauwkeurig onderzoek van alle studiegegevens. Bij sommige patiënten kunnen de NOA een voordeel hebben ten opzichte van een vitamine K-antagonist omwille van het gebruiksgemak. Bij anderen neemt het risico van (ernstige) ongewenste effecten echter toe en op dit vlak zijn de NOA onderling verschillend. Bij de keuze tussen een vitamine K-antagonist of 1 van de 3 NOA dienen we rekening te houden met de afwezigheid van een antidoot, de (hoge) leeftijd van de patiënt, de nierfunctie, de medicamenteuze interacties, de nog beperkte kennis over en de (veel) hogere kost van de NOA. Een strikte bewaking van iedere anticoagulerende behandeling blijft essentieel.

Klinische vraag

Betekent toevoegen van intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties aan oefentherapie een meerwaarde op het vlak van pijn en bewegingsbeperking bij de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder?

Referentie Hsieh LF, Hsu WC, Lin YJ, et al. Addition of intra-articular hyaluronate injection to physical therapy program produces no extra benefits in patients with adhesive capsulitis of the shoulder: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2012;93:957-64.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

De oudere terminologie 'scapulohumerale periartritis' was onvoldoende specifiek en omvatte verschillende schouderklachten: scapulohumerale tendinopathie (een aantasting van de pezen van de rotator cuff), gecalcificeerde scapulohumerale periartritis (kalkafzetting in de pezen) en adhesieve capsulitis, met bewegingsbeperking en stijfheid van de schouder. Adhesieve capsulitis kan onderverdeeld worden in 4 stadia¹:

1. pijn en bewegingsbeperking die na intra-articulaire anesthesische injectie verdwijnen (artroscoopisch beeld: erythemateuze fibrineuze synovitis zonder verkleving);
2. stadium waarin verstijving optreedt (synovitis zichtbaar met progressieve capsulaire contractie);
3. frozen shoulder met significante gewrichtsstijfheid en bewegingsbeperking;
4. chronisch stadium met minder stijfheid en pijn, en mogelijke progressieve verbetering in beweging.

De behandeling van adhesieve capsulitis bestaat uit oefentherapie en/of corticosteroïdinjecties, maar patiënten krijgen meer en meer intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties aangeboden. Is het zinvol om deze infiltraties te combineren met oefentherapie? Deze vraag was tot nu toe nog niet onderzocht.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 70 patiënten; naar aanleiding van raadpleging op 2 poliklinieken voor revalidatie en orthopedie (universitair ziekenhuis in Taiwan); gemiddelde leeftijd resp. 56 en 53 jaar in beide onderzoeksgroepen; 68% vrouwen
- met unilaterale adhesieve capsulitis: $\geq 50\%$ passieve bewegingsbeperking van de aangetaste schouder versus de niet-aangetaste schouder of in minstens 1 van de 4 richtingen (abductie in het frontale vlak, anteflexie, externe rotatie, interne rotatie); sinds ≥ 3 maanden (4 tot 5 maanden naargelang de groep)
- exclusiecriteria: o.a. eerdere manipulatie onder anesthesie, andere schouderpathologie, lokale neurologische beperking, nekpijn of aandoening van de halswervels, de elleboog, de pols of de hand, corticosteroïdinjecties in de voorbije 4 weken.

Onderzoeksofzet

- prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde, enkelblinde studie
- interventie: gestandaardiseerde oefentherapie voor alle patiënten, 3 sessies per week van 1 uur gedurende 12 weken, bestaande uit elektro- en warmtetherapie + oefeningen; in combinatie met ofwel een wekelijkse intra-articulaire posterieure hyaluronzuurinjectie van 20 mg (10 mg/ml) gedurende 3 weken (n=34) ofwel geen infiltraties (n=34)
- follow-up gedurende 3 maanden met evaluatie na 1, 5 en 3 maanden
- **per protocolanalyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: score voor pijn en functionele beperkingen op de **SPADI**-vragenlijst (Shoulder Pain and Disability Index)
- secundaire uitkomstmaten: actieve en passieve bewegingsbeperking (op basis van goniometrie), **SDQ**-score (Shoulder Disability Questionnaire), kwaliteit van leven volgens de SF-36.

Resultaten

- exclusie van 2 patiënten vóór de randomisatie en uitval van 5 op 68 gerandomiseerde patiënten (7%)
- primaire uitkomstmaat: totaalscore op de SPADI-vragenlijst: lineaire significante en relevante verbetering in beide groepen, zonder significant verschil onderling
- secundaire uitkomstmaten: actieve en passieve bewegingsbeperking, SDQ en SF-36: lineaire verbetering in beide groepen, zonder significant verschil onderling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties geen meerwaarde hebben ten opzichte van oefentherapie bij patiënten met adhesieve capsulitis van de schouder. Om onnodige medische kosten te vermijden moet men de toediening van deze infiltraties bij patiënten met adhesieve capsulitis van de schouder zorgvuldig overwegen.

Financiering van de studie Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital (Taiwan)

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

Methodologische beschouwingen

De randomisatieprocedure verliep correct met een elektronische, toevallige toewijzing. De geheimhouding van de toewijzing (**concealment of allocation**) daarentegen is een probleem. De studie is niet dubbelblind uitgevoerd. De patiënten mochten geen informatie doorgeven aan de beoordeelaars over de onderzoeksgroep waartoe ze behoorden. De primaire uitkomstmaat berust echter grotendeels op subjectieve evaluatie, waardoor de blinding gemakkelijk te doorbreken is en een risico van bias kan ontstaan. De auteurs analyseren hun gegevens volgens een per protocolanalyse, al geven ze dit niet duidelijk aan in de tekst. Ze excluseren hierbij de patiënten die initieel weigerden deel te nemen en de patiënten die stopten met de behandeling. De studieduur is te kort voor een pathologie die over 2 tot 4 jaar dikwijls een gunstige evolutie kent^{1,2}. De auteurs vermelden niets over steekproef- en powerberekening. Een belangrijke beperking van deze studie is de afwezigheid van een placebogroep of een controlegroep zonder behandeling. Uit vorige studies bleek dat de accuraatheid van articulaire injecties met blinde techniek 50 tot 91% bedraagt; een endoscopisch geleide injectie had de accuraatheid kunnen verhogen²...maar is ook minder gebruikelijk.

Resultaten in perspectief

Minerva publiceerde in het verleden enkele besprekingen over het nut van intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties, maar dan voor gonartrose, een frequent probleem³⁻⁵. In de recentste meta-analyse (2012) kon men in de niet-gepubliceerde studies geen effect vaststellen (eerder een tendens voor een negatief effect) en in de studies met een correcte blinding was het effect niet klinisch relevant⁶. Het risico van ernstige ongewenste effecten daarentegen nam significant toe (cardiovasculair en musculoskeletaal systeem, kanker) (RR 1,41; 95% BI van 1,02 tot 1,97).

In de hier besproken kleine studie heeft oefentherapie een statistisch significant en klinisch relevant effect (de vooraf vastgestelde drempel van 8 punten is bereikt) met de SPADI-score als primaire uitkomstmaat. Het toevoegen van 3 intra-articulaire hyaluronzuurinjecties biedt geen meerwaarde. Het gaat hier wel degelijk om infiltraties als toevoeging en niet als monotherapie versus een andere behandeling.

Zijn er andere bronnen in de literatuur die wel het eventuele 'geïsoleerde' nut van hyaluronzuurinjecties kunnen aantonen voor de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder?

In 2010 verscheen een meta-analyse (19 RCT's, 2 120 patiënten) over het effect van hyaluronzuurinfiltraties versus placebo, NSAID's of oefentherapie bij patiënten met chronische schouderklachten⁷. De inclusiecriteria zijn niet helemaal duidelijk. Hyaluronzuurinfiltraties hebben volgens de auteurs een gunstig effect op de pijn (5 studies): RR 1,41 (95% BI van 1,17 tot 1,70) en gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,40 (95% BI van 0,22 tot 0,59). De methodologische kwaliteit van de publicatie is matig en de conclusies zijn dus weinig betrouwbaar. De auteurs pleiten zelf voor verder onderzoek.

Een systematisch literatuuroverzicht (2011) van studies over het effect van intra-articulaire infiltraties in de schouder vond 7 studies met 292 patiënten waarvan er 140 één of meerdere hyaluronzuurinfiltraties kregen². De auteurs bundelen de resultaten in functie van de vergelijkingen tussen de behandelingen over gemiddeld 9 weken. Ze evalueerden ook corticosteroidinfiltraties al dan niet gevolgd door hyaluronzuurinfiltraties (al dan niet

op geleide van echo) en hyaluronzuurinfiltraties versus corticosteroiden en versus lidocaïne. In de studies komt nagenoeg het hele scala van mogelijke vertekeningen aan bod: geen correcte randomisatieprocedures, geen vergelijkbare studie-armen, niet-equivalente co-behandelingen, verschillende injectieplaatsen (intra-articulaire, subacromiaal), zelden een gestandaardiseerde evaluatie van de mobiliteit (goniometrie), verschillende doses hyaluronzuur, verschillende viscositeit, geen externe toewijzing van de gebeurtenissen, heterogeniteit in meetinstrumenten, enz... We kunnen dus moeilijk akkoord gaan met het gunstige besluit van de auteurs dat intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties 'equivalent zijn aan intra-articulaire corticosteroidinjecties'.

Het hoofdstuk over schouderklachten in Clinical Evidence (laatste update augustus 2009) vermeldt niets over hyaluronzuur⁸. De werkzaamheid van intra-articulaire infiltraties met NSAID's of corticosteroiden is volgens Clinical Evidence niet gekend, terwijl oefentherapie, laser- of ultrasone behandeling waarschijnlijk wel effectief zijn.

Ongewenste effecten

In bovenvermelde meta-analyses zien we geen verschil in ongewenste effecten tussen placebo en hyaluronzuur. De hier besproken studie vermeldt geen ongewenste effecten. De ongewenste effecten die beschreven zijn bij viscosupplementatie voor gonartrose⁶, doen vermoeden dat er hier waarschijnlijk sprake is van onvoldoende rapportering en niet van perfecte onschadelijkheid. De meeste hyaluronzuurpreparaten zijn beschikbaar in de vorm van medisch hulpmiddel en niet van geneesmiddel. Alleen Hyalgan® is in België geregistreerd als geneesmiddel.

Besluit van Minerva

Deze kleine studie toont aan dat het geen zin heeft om bij de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties toe te voegen aan oefentherapie.

Voor de praktijk

In de richtlijnen vinden we voor de behandeling van adhesieve capsulitis van de schouder geen enkele aanbeveling terug die berust op een goede onderbouwing in de literatuur. Hoewel de auteurs van een Amerikaanse richtlijn (2011) corticosteroidinfiltraties aanbevelen omwille van een voordeel dat behoorlijk opweegt tegen de nadelen⁹, is ook deze aanbeveling niet gebaseerd op een duidelijk bewezen werkzaamheid⁸. Intra-articulaire hyaluronzuurinfiltraties vinden we in geen enkele gevalideerde richtlijn terug. De hier besproken kleine studie en de recente literatuur vormen geen aanleiding om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Productnaam als geneesmiddel

hyaluronzuur, natriumzout: Hyalgan® spuitamp. in situ 1 x 20 mg / 2ml

Wat is het (relatieve) nut van acclidinium bij de behandeling van COPD?

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van acclidiniumbromide versus placebo of tiotropium bij COPD-patiënten met een Tiffeneau-index <0,70% en een ESW <80% van de voorspelde waarde?

Referentie Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.

Analyse Alain Van Meerhaeghe, pneumologue Hôpital Vésale, Charleroi en Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

De oudere GOLD-richtlijn raadde langwerkende bronchodilatatie aan bij COPD-patiënten met een Tiffeneau-index <0,70% en een ESW <80% van de voorspelde waarde na bronchodilatatie, een vaste verhouding (niet aangepast aan de individuele patiënt) die voor discussie vatbaar is¹. Een update van de GOLD-richtlijn (2011) stelt voor om hier ook de patiënten met een ESW ≥80% en met 'meer symptomen/exacerbaties' aan toe te voegen². Dat voorstel berust niet op betrouwbaar bewijs en er is geen unanieme consensus hierover. Langwerkende bronchodilatatie bestaat ofwel uit langwerkende bèta-2-mimetica (salmeterol, formoterol en indacaterol) ofwel uit langwerkende anticholinergica. Tiotropium was tot nu toe het enige beschikbare langwerkende anticholinergicum in inhalatievorm, maar binnenkort komt ook acclidiniumbromide op de markt. Over welke gegevens beschikken we om het nut van dit langwerkend anticholinergicum te beoordelen?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 828 patiënten met COPD (volgens de GOLD-criteria, Tiffeneau-index <70% en ESW <80%), minstens 40 jaar oud (gemiddelde leeftijd 62 jaar), (ex) rokers met ≥10 pakjaren (met een goede inhalatietechniek)
- exclusiecriteria: astma in de voorgeschiedenis of huidig astma, luchtweginfectie of COPD-exacerbatie tijdens de voorbije 6 weken (of 3 maanden indien hospitalisatie nodig was), andere respiratoire aandoening dan COPD, onstabiele cardiale aandoeningen (incl. myocardinfarct) tijdens de voorbije 6 maanden, contra-indicatie voor anticholinergica.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale studie
- interventie: na een inloophase van 2 weken kregen de patiënten tweemaal per dag acclidiniumbromide aan een dosis van 200 µg (n=280) of een dosis van 400 µg (n=272) of een placebo (n=276); toediening van de studiemedicatie via een droogpoederinhalator (Genuair®)
- toegelaten chronische co-behandelingen: salbutamol behalve in de 6 uur pre-test, inhalatiecorticosteroiden, theofylline met vertraagde vrijstelling, systemische corticosteroiden aan een dosis equivalent aan 10 mg per dag prednison of 20 mg om de 2 dagen, zuurstoftherapie <15 uur per dag
- spirometrische testen op weken 1, 4, 8, 12, 18 en 24, en 0,5, 1, 2 en 3 uur na toediening van de dosis bij 5 van deze controletijdstoppen
- definitie van exacerbatie: toename van COPD-symptomen gedurende 2 opeenvolgende dagen, die resulteert in een verhoogd gebruik van kortwerkende bronchodilatoren en/of inhalatiecorticosteroiden, van antibiotica (lichte exacerbatie) en/of systemische corticosteroiden (matige exacerbatie) of in hospitalisatie (ernstige exacerbatie)
- studieduur: 24 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in de ESW pre-dosis op week 24
- secundaire uitkomstmaten: verandering in hoogste ESW vastgesteld binnen 3 uur na de ochtenddosis, verbetering van de **St George's Respiratory Questionnaire** (SGRQ) en van de **Transitional Dyspnoea Index** (TDI)
- exacerbaties en ongewenste effecten zijn vermeld in de publicatie
- modified intention to treat analyse: alle patiënten die minstens 1 dosis van de studiemedicatie namen en waarvan minstens

1 spirometrische evaluatie beschikbaar was (1 bij aanvang en 1 andere)

- **LOCF** (last observation carried forward) analyse voor ontbrekende gegevens.

Resultaten

- 9 gerandomiseerde patiënten niet opgenomen in de intention to treat analyse
- primaire uitkomstmaat 'ESW op week 24 versus de beginwaarde': verschil versus placebo van 99 ± 22 ml ($p < 0,0001$) in de groep met de 2×200 µg dosis en een verschil van 128 ± 22 ml ($p < 0,0001$) in de groep met de 2×400 µg dosis
- secundaire uitkomstmaten voor de 2×200 µg dosis en de 2×400 µg dosis versus placebo:
 - ~ betere ESW: verschil van 185 ± 23 ml ($p < 0,0001$) en 209 ± 24 ml ($p < 0,0001$) versus placebo
 - ~ SGRQ: verbetering van $-3,8 \pm 1,1$ en $-4,6 \pm 1,1$ punten versus placebo ($p > 0,0001$ voor beide); meer patiënten met een klinisch relevante verbetering (daling van ≥4 eenheden): 56% en 57,3% versus 41,0% (OR 1,83 en 1,87; BI niet vermeld; $p < 0,001$ voor beide)
 - ~ TDI: verbetering van $0,6 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) en $1,0 \pm 0,3$ punten ($p < 0,001$); meer patiënten met een klinisch relevante verbetering (toename van ≥1): 53,3% ($p < 0,05$) en 56,9% ($p < 0,01$) versus 45,5% (OR 1,47 en 1,68; 95% BI niet vermeld)
 - ~ COPD-exacerbaties: rate ratio per patiëntjaar voor alle exacerbaties (ongeacht de ernst) van 0,72 (95% BI van 0,52 tot 0,99, $p < 0,05$) en 0,67 (95% BI van 0,48 tot 0,94, $p < 0,05$), geen statistisch significant verschil voor matige tot ernstige exacerbaties
- ongewenste effecten: globaal gezien geen significant verschil, geen verschil voor monddroogte, meer urineweginfecties met acclidinium 200 µg, groter aantal patiënten met hoofdpijn en nasofaryngitis in de acclidiniumgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat toediening van acclidinium twee maal per dag significant de bronchodilatatie, de gezondheidstoestand en de dyspnoe verbetert, en goed verdragen wordt bij COPD-patiënten.

Financiering van de studie Almirall SA, Barcelone, Espagne en Forest Laboratories Inc, New-York, USA

Belangenconflicten van de auteurs 4 auteurs kregen van verschillende firma's vergoedingen voor consultancy en andere prestaties; de 5 andere auteurs zijn werknemers bij 1 van de 2 firma's die de studie financierde.

Methodologische beschouwingen

De auteurs berekenden een steekproefgrootte van 244 patiënten om met 90% power een verschil te kunnen aantonen van 90 ml in de evolutie van de ESW. Het is zeer verwonderlijk dat ze zich vanaf het begin richtten op een klinisch niet relevant verschil. Zonder enige verantwoording vermelden ze dat de steekproefgrootte voldoende power heeft om verschillen aan te tonen voor de secundaire uitkomstmaten: dat is even verbazingwekkend als ongefundeerd. De definitie van milde exacerbatie is zo vaag dat dit leidt tot de inclusie van gebeurtenissen die niet voldoen aan de klassieke criteria.

Interpretatie van de resultaten

Acclidiniumbromide is een langwerkende muscarinereceptorantagonist. Er gebeurde al een evaluatie met 1 dagelijkse dosis van 200 µg, maar hiermee werd de vooropgestelde drempel voor klinisch relevante verbetering in ESW (van 100-140 ml) niet bereikt. Nadien evalueerde men 2 x 200 µg en 2 x 400 µg per dag over korte periodes van respectievelijk 2 en 12 weken^{3,4}.

De hier besproken studie toont aan dat een dosis van 2 x 400 µg per dag de ESW verbetert versus de beginwaarde met 128 (105 tot 140) ml over 24 weken. Dat verschil is dus klinisch relevant. Voor de dosis van 2 x 200 µg is de verbetering van 99 (77 tot 105) ml daarentegen klinisch niet relevant. Twee belangrijke elementen hierbij. Ten eerste is de vermindering van de ESW in de placebogroep aanzienlijk gedaald over 24 weken (ongeveer -70 ml volgens de grafiek), terwijl dit bij COPD-patiënten ongeveer 60 ml per jaar bedraagt. Ten tweede: na een snelle verbetering daalt in de acclidiniumgroep de ESW opnieuw geleidelijk over 24 weken. Een vergelijking op langere termijn is dus noodzakelijk.

Deze studie spitst zich vooral toe op spirometrische eindpunten. In de praktijk zijn de klinische eindpunten veel belangrijker. De auteurs vermelden wel de resultaten over COPD-exacerbaties zonder deze evenwel duidelijk als eindpunt op te nemen. Voor matige tot ernstige exacerbaties is er geen verschil versus placebo. Voor hospitalisaties (=ernstige exacerbaties) is er evenmin een verschil. Het nut van acclidinium versus placebo op het vlak van klinisch relevante eindpunten is dus nog niet aangetoond.

Andere studies

Er zijn zeer weinig publicaties beschikbaar over acclidinium. In een fase-IIa, cross-over studie gedurende 3 x 2 weken, was bij 30 patiënten de ESW over 24 u op dag 1 en dag 15 beter met acclidinium 400 µg tweemaal per dag dan met placebo: de evolutie van de ESW bleef ongeveer stabiel in de placebogroep en was in de acclidiniumgroep verbeterd met gemiddeld 221 (136 tot 306) ml op dag 15³. In deze studie was tiotropium het actieve vergelijkingsproduct. Op dag 1 had tiotropium minder effect op de ESW dan acclidinium ($p < 0,05$) en op dag 5 was er tussen beide behandelingen geen verschil meer.

In een fase-III studie (ACCORD COPD I) kregen 561 patiënten met COPD en een ESW $\geq 30\%$ maar $< 80\%$ van de voorspelde waarde, acclidinium aan doses van 2 x 200 µg en 2 x 400 µg per dag⁴. Na 12 weken behandeling was de ESW in beide groepen statistisch significant beter dan placebo, maar het verschil was alleen klinisch relevant voor de dosis van 2 x 400 µg. Het maximale bronchodilaterende effect met acclidinium werd bereikt vanaf de eerste dosis. Met de dosis 2 x 400 µg stelde men een klinisch relevante verbetering vast van de TDI-score, maar niet van de score op de SCRQ. Het is niet mogelijk om conclusies te trekken over de incidentie van exacerbaties.

De 2 ACCLAIM-studies met ongeveer dezelfde auteurs als de hier besproken studie, groepeeren 843 en 804 patiënten die gedurende 1 jaar behandeld worden met acclidinium 200 µg 1 maal per dag of placebo⁵. De evolutie van de ESW en de SCRQ-score verbeterde niet in vergelijking met placebo; in één van de 2 studies vertraagde acclidinium 200 µg de tijd tot de eerste exacerbatie (onafgezien van de ernst), maar in de andere studie was dat niet het geval.

Ongewenste effecten

De gegevens in bovenvermelde studies volstaan niet om de ongewenste effecten van acclidinium in de praktijk correct in te schatten. De hier besproken ATTAIN-studie excludeerde de patiënten met een contra-indicatie voor anticholinergica. De Samenvatting van de Productkenmerken vermeldt volgende ongewenste effecten die optreden bij $> 1\%$ van de patiënten en vaker voorkomen bij acclidinium dan bij placebo: hoofdpijn, rhinofaryngitis, hoest, diarree, sinusitis, rhinitis, tandpijn, vallen, braken.

Besluit van Minerva

Voor de behandeling van COPD heeft acclidinium alleen een bewezen effect op spirometrische eindpunten, op korte termijn en alleen voor de hogere doses (2 x 400 µg per dag). Het nut van acclidinium voor de preventie van matige tot ernstige exacerbaties (die hospitalisatie vereisen) is niet aangetoond.

Voor de praktijk

Bij COPD met een ESW $< 80\%$ van de voorspelde waarde raden de richtlijnen aan om langwerkende bronchodilatoren toe te dienen^{1,2}. Minerva besprak in 2008⁷ een systematische review⁶ die geen verschil kon aantonen tussen tiotropium, langwerkende bèta-2-mimetica en inhalatiecorticosteroiden. De bewezen winst beperkt zich tot symptomatische patiënten (dyspnoe, frequente exacerbaties) met een ESW van minstens $< 60\%$ (meestal $< 50\%$). Een netwerk meta-analyse bevestigde nadien deze conclusies^{8,9}. De beschikbare gegevens vormen geen aanleiding om deze aanbevelingen te veranderen.

Niet-farmacologische aanpak bij de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen

Klinische vraag

Welke niet-farmacologische interventies zijn het meest werkzaam voor patiënten met de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen, én voor hun zorgverstrekkers?

Referentie Olazarán J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-78.

Duiding Michel De Jonghe Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- reviews via elektronische databanken en bronnen van het Non Pharmacological Treatment project
- MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, EMBASE, Lilacs en Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Register (tot 15 september 2008).

Geselecteerde studies

- 179 RCT's vergelijken een reproduceerbare, niet-medicamenteuze, therapeutische aanpak bij de patiënt of de zorgverstrekker met een controlegroep
- toekenning van het niveau van aanbeveling volgens **The Oxford guideline grading of practice recommendations**
- 3 interventiecategorieën vooraf vastgelegd: de patiënt (met 18 subcategorieën), de zorgverstrekker (onderverdeeld in 5 categorieën) of andere interventies (3 subcategorieën)
- vergelijking: gebruikelijke zorg of geen specifieke aanpak
- exclusie van niet-gerandomiseerde, niet-gecontroleerde studies
- 97% van de geïncludeerde studies gepubliceerd in het Engels.

Bestudeerde populatie

- patiënten met de ziekte van Alzheimer of daaraan gerelateerde problemen
- exclusie: vasculaire dementie en andere vormen van niet-degeneratieve dementie met een duidelijk vastgestelde oorzaak.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ bij de patiënt: cognitief functioneren (**Global Deterioration Scale**), ADL, gedrag, gemoedstoestand, gecombineerde schalen, fysiek functioneren, kwaliteit van leven (QoL), opname in een zorgcentrum, fysiek of chemisch in bedwang houden, mortaliteit
 - ~ bij de zorgverstrekkers (al dan niet professioneel): gemoedstoestand, psychologisch welbevinden, objectieve belasting of QoL
 - ~ kosteneffectiviteit
- meta-analyse indien mogelijk; **fixed effects model** voor de analyse van het globale effect.

Achtergrond

Wereldwijd treft de ziekte van Alzheimer miljoenen mensen, met een weerslag op het geheugen, het gedrag en de functionele capaciteiten. Een geïntegreerde aanpak van de omgeving, het sociale en het therapeutische aspect, biedt de mogelijkheid om de getroffen persoon in zijn waarde te laten. Over het algemeen zijn bij de ziekte van Alzheimer de resultaten van de medicamenteuze behandeling niet overtuigend^{1,2}. In die optiek is een systematisch literatuuroverzicht van niet-farmacologische interventies zeer relevant.

Resultaten

Resultaten voor de verschillende interventies naargelang de doelgroep, de uitkomstmaten en het soort interventie

- interventies bij de patiënt:
 - ~ niveau van aanbeveling B: verbetering van de cognitieve capaciteiten (mnemotechnische oefeningen en cognitieve stimulatie, multifactoriële interventies), ADL (activiteiten, multifactoriële interventies bij de patiënt), gedrag (cognitieve stimulatie, multifactoriële gedragsinterventies bij de patiënt, training van zorgverstrekkers), gemoedstoestand (multifactoriële interventies bij de patiënt), kwaliteit van leven (multifactoriële interventies bij de patiënt en bij de zorgverstrekkers), preventie van fixatie (training van professionele zorgverstrekkers)
- interventies bij de zorgverstrekkers:
 - ~ niveau van aanbeveling A: uitstel van opname van de patiënt (multifactoriële interventies bij de zorgverstrekkers) (RR 0,67; 95% BI van 0,49 tot 0,92)
 - ~ niveau van aanbeveling B: verbetering van gemoedstoestand (training, ondersteuning en multifactoriële interventie voor de zorgverstrekkers), psychologisch welbevinden en kwaliteit van leven (multifactoriële interventies bij de zorgverstrekkers en cognitieve stimulatie).

Besluit van de auteurs

Niet-medicamenteuze interventies bij de ziekte van Alzheimer lijken nuttig en veelzijdig en hebben mogelijk een goede kosten-batenverhouding voor het verbeteren van de kwaliteit van leven zowel bij de patiënt als bij de zorgverstrekkers.

Financiering van de studie The Fundación Maria Wolff

Belangenconflicten van de auteurs drie auteurs kregen gedeeltelijk vergoedingen van The Fundación Maria Wolff.

Methodologische beschouwingen

Twee auteurs zochten uitgebreid in talrijke databanken, maar niet onafhankelijk van elkaar zoals momenteel aanbevolen. Ze beschrijven correct de 5 selectiecriteria van de studies. Een groep externe experts beoordeelde de kwaliteit van dit selectiewerk. De klinische definitie van dementie die de auteurs gebruikten, is duidelijk. Ze beschrijven niet hoe de ernst van de ziekte bij aanvang en tijdens het verloop van de studie is gemeten; we kunnen klinische heterogeniteit dus niet uitsluiten. We weten ook niet wie de evolutie beoordeelde: de patiënt of de zorgverstreker. De schalen voor de evaluatie van de functionele capaciteiten en de kwaliteit van leven zijn niet beschreven, waardoor de bruikbaarheid van de instrumenten en de extrapolatie van de resultaten naar de eerste lijn niet gegarandeerd zijn.

De resultaten van een RCT zijn positief bij een p-waarde <0,05 voor minstens 1 domein. Posthoc-analyses binnen kleine groepen waren toegelaten, zonder correctie voor meerdere vergelijkingen. De duur van de studies, de eventuele co-morbiditeit, het type analyse (al dan niet intention to treat) en het aantal patiënten per studie zijn niet vermeld (we weten alleen dat 1 studie 8 patiënten en een andere studie 7 949 patiënten includeerde).

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze meta-analyse kunnen we een eenvoudig besluit trekken: de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen is een volwaardig alternatief. De zorgverstreker krijgt in deze publicatie evenwel geen concrete aanwijzingen voor de praktijk. Daarvoor weten we te weinig over de precieze interventie, de duur en de frequentie van de contacten, en de totale duur van de interventies. Het concept 'multifactoriële interventie' is veel te vaag als praktisch hulpmiddel voor zorgverstrekkers.

Net zoals bij andere meta-analyses duiken ook hier de typische methodologische problemen op. Vertrekken van een (te) ruime onderzoeksvraag met uitkomstmaten die meerdere componenten bevatten en met resultaten die zelden kunnen samengevoegd worden, maakt het moeilijk om betrouwbare en klinisch relevante resultaten te bekomen. Dat probleem wordt nog groter door het feit dat slechts 3 van de 179 geïnccludeerde RCT's een goede methodologische kwaliteit hebben en gepubliceerd zijn na 1999 (tot 2008). Goed opgezette RCT's met klinisch relevante primaire uitkomstmaten zijn soms nuttiger.

Het besluit van de auteurs komt niet volledig overeen met hun analyse van de resultaten: de uitspraak over een positieve kosten/effectiviteitsverhouding berust op studies van lage methodologische kwaliteit en de resultaten hebben hoogstens een beperkte waarde en zijn dikwijls tegenstrijdig.

Uiteindelijk richten de resultaten zich meer naar de overheidsinstanties dan naar de zorgverstrekkers. Bij de beslissing over een therapeutische aanpak is het dus aan de zorgverstrekkers zelf om aandachtig de evidentie over de verschillende opties te bekijken.

Andere studies

Het Federaal Kenniscentrum (KCE) publiceerde ongeveer terzelfdertijd een rapport over niet-farmacologische interventies bij dementie³. Dit rapport is van goede methodologische kwaliteit en includeert 22 systematische reviews en 30 RCT's. De auteurs kennen een niveau van sterke aanbeveling (1B) toe aan de

volgende 4 niet-farmacologische interventies: 1/ gecombineerde psychoeducatieve en psychosociale interventies met een impact op de mantelzorgers en op institutionalisering; 2/ opleiding van het verzorgend personeel in zorgcentra; 3/ aanbod van programma's met lichaamsbeweging; 4/ cognitieve stimulering en training van de patiënt. De meeste studies in het KCE-rapport vonden plaats in een zorgcentrum. De gegevens over deze interventies zijn hoogstens van matige en meestal van zwakke of onvoldoende kwaliteit. De besluiten van het KCE zijn vergelijkbaar met de besluiten van de hier besproken publicatie.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht over de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen laat niet toe om praktische conclusies te formuleren voor de clinicus.

Voor de praktijk

Momenteel zijn er geen duidelijke en gedetailleerde richtlijnen beschikbaar over de niet-medicamenteuze aanpak van de ziekte van Alzheimer en daaraan gerelateerde problemen. Deze meta-analyse bevat geen enkele praktische suggestie voor de huisarts. In het voorwoord van haar rapport schrijft het KCE: "De waaier van behandelingen die besproken wordt is erg uitgebreid, dit in tegenstelling tot de beschikbare budgetten. Het is dus van essentieel belang om te investeren in de initiatieven die het meest beloftevol blijken te zijn om het leven van demente personen en hun omgeving in deze vaak moeilijke omstandigheden te vergemakkelijken"³. Aandacht voor de alternatieven van een medicamenteuze aanpak die op zich weinig overtuigend is⁴, blijft essentieel.

Referenties

1. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97.
2. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9):130-1.
3. Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, et al. Dementie: welke niet-farmacologische interventies? *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 160A. D/2011/10.273/35.
4. Chevalier P. Ziekte van Alzheimer: donepezil associëren aan memantine? *Minerva online* 28/09/2012.

Klinische vraag

Is belonen effectief voor de preventie van tabaksverslaving bij kinderen en adolescenten?

Referentie Johnston V, Liberato S, Thomas D. Incentives for preventing smoking in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

Duiding Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- 'Cochrane Tobacco Addiction Group's Specialized Register' dat studies includeert via CENTRAL, MEDLINE, EMBASE en PsycINFO (tot 30 april 2012)
- raadpleging van secundaire databanken, referentielijsten van geselecteerde artikels, Current Controlled Trials, Australian and New Zealand Trials Registry met klinische studies, voor het opzoeken van niet-gepubliceerde studies, en onderzoekers voor het opvragen van ontbrekende gegevens.

Geselecteerde studies

- studies die het effect evalueren van beloningen voor de preventie van tabaksgebruik; de auteurs definiëren beloning als een concreet, voelbaar voordeel aangeboden door derden met de expliciete bedoeling om tabaksgebruik te voorkomen
- inclusiecriteria: gecontroleerde studies, al dan niet gerandomiseerd, bij kinderen en jongeren tussen 5 en 18 jaar, met minstens 6 maanden follow-up
- exclusiecriteria: studies bij zwangere vrouwen, studies met pre-post design indien er geen gegevens beschikbaar waren over de rookstatus van kinderen en adolescenten die aanvankelijk niet rookten
- uiteindelijke inclusie van 7 studies, met slechts 5 studies waarvan de gegevens beantwoorden aan de vooropgestelde uitkomstmaten
- duur van de follow-up in de verschillende studies: tussen 12 en 24 maanden.

Bestudeerde populatie

- 6 362 kinderen en adolescenten die aanvankelijk niet rookten (3 466 in de interventiegroep en 2 896 in de controlegroep)
- gemiddelde leeftijd niet vermeld
- scholieren uit Europa of Noord-Amerika; leeftijd over het algemeen tussen 11 en 14 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: rookstatus bij de langste follow-up van kinderen en adolescenten die bij aanvang van de studie niet rookten, uitgedrukt in gepoold relatief risico
- afzonderlijke meta-analyses voor de gerandomiseerde (3 studies, n=3 056) en de niet-gerandomiseerde studies (2 studies, n=3 306)
- secundaire uitkomstmaten: relatie tussen omvang van de beloning en het effect, de kosten voor de gemeenschap en de ongewenste effecten.

Achtergrond

De belangrijke morbiditeits- en mortaliteitsrisico's verbonden aan roken zijn gekend^{1,2}, maar eens verslaafd aan tabak, blijft ontwenning toch een uitdaging. Rookgewoonten ontstaan over het algemeen in de adolescentieperiode^{3,4} en de kans op een geslaagde rookstop is omgekeerd evenredig met de leeftijd waarop iemand begint te roken⁵. Het gebruik van 'incentives' (meestal onder de vorm van beloningen) is een nieuwe preventiestrategie om te verhinderen dat kinderen en adolescenten beginnen met roken. De hier besproken publicatie zet alle literatuurgegevens over dit onderwerp op een rijtje.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gepoold RR van 1 in de 3 RCT's (95% BI van 0,84 tot 1,19); gepoold RR van 0,81 in de 2 niet-gerandomiseerde, gecontroleerde studies (95% BI van 0,61 tot 1,08), dus geen statistisch significante verschillen
- secundaire uitkomstmaten: onvoldoende gegevens behalve voor ongewenste effecten: kinderen en adolescenten in de interventiegroep voelen zich mogelijk meer benadeeld, geïsoleerd of verkeerd behandeld, zonder evenwel een statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat beloningsprogramma's tot nu toe geen preventief effect kunnen aantonen op tabaksgebruik bij jongeren, hoewel er relatief weinig studies hierover gepubliceerd zijn en de kwaliteit van de studies wisselend is.

Financiering van de studie National Health and Medical Research Council, Australia en National Heart Foundation Research Fellowship Australia financierden elk 1 auteur.

Belangenconflicten van de auteurs geen bekend

Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht is goed uitgewerkt. De onderzoeksvraag is echter bijzonder moeilijk te beantwoorden, gezien de specifieke aard van het onderwerp (tabaksgebruik is een gedrag, geen ziekte) en van de interventie (de definitie van 'beloning' is niet erg nauwkeurig). De auteurs vermelden duidelijk hoe ze in verschillende databanken zochten en hoe ze de artikels selecteerden. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies op basis van de klassieke risico's voor bias die de Cochrane Collaboration hanteert. De risico's van bias bij de **sequentie van de toewijzing**, de **geheimhouding van de toewijzing** en een onvolledige rapportering van de resultaten komen frequent voor. De selectie van niet-gerandomiseerde studies is een beperking die de auteurs vooraf aangeven. Ze verantwoorden deze keuze door te stellen dat het onderzoeks-onderwerp nieuw is en ze analyseren de verschillende soorten studies wel afzonderlijk.

De 5 studies waarop de meta-analyse gebaseerd is, maken deel uit van het Europese programma voor tabakspreventie 'SFC' (Smoke free Class Competition). Bij de evaluatie van de incentives in de hier besproken meta-analyse gaat het steeds over een kleine (tot matige) groepsbeloning per klas (zoals T-shirts of mini-schoolreisjes). Het gaat niet om financiële beloningen en de deelnemers zijn ook niet zeker dat ze zullen winnen.

De auteurs corrigeerden terecht de resultaten voor het cluster-effect. In de enige studie met een statistisch significant resultaat verdween het significante effect na deze correctie. Ze gebruikten de Chi² en de I²-test, maar konden het risico van publicatie-bias niet correct inschatten, omdat het aantal studies te gering was.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De leeftijd van de onderzoekspopulatie in deze publicatie varieert van 11 tot 14 jaar. Europese jongeren beginnen over het algemeen te roken rond hun dertiende en op hun achttiende is de rookprevalentie het hoogst⁴. Maar uit andere studies blijkt dat 25% van de jonge rokers hun eerste sigaret rookte vóór hun tiende levensjaar⁶. Het is nog niet duidelijk bij welke leeftijdsgroep men best preventieve acties start. In de plaats van zich alleen te richten op strikte preventie, zou het ook interessant zijn om na te gaan of deze interventies de progressie van tabaksverslaving kunnen tegengaan.

De onderlinge verschillen in soorten beloningen, de heterogeniteit in de definities van 'roker' of 'niet-roker', maar vooral ook de verschillen in mogelijke co-behandelingen (zoals bv. educatieve sessies over tabak die niet gelijk verdeeld en dikwijls slecht omschreven waren), zwakken de waarde van de resultaten behoorlijk af. Eén studie vermeldt specifiek het vermoeden dat kinderen en adolescenten in de interventiegroep onjuiste verklaringen aflegden over hun rookstatus (misschien om de kans om te winnen te verhogen).

In de hier besproken meta-analyse betekent een follow-up op langetermijn 12 tot 24 maanden. Het zou interessant zijn om ook na deze periode de impact te meten.

We willen er verder op wijzen dat deze interventies moeilijk reproduceerbaar zijn in de huidige context van de Belgische eerstelijnsgezondheidszorg.

Andere publicaties

Patnode et al. publiceerden in 2013 een meta-analyse over het effect van interventies die bestempeld worden als 'mogelijk relevant voor de eerste lijn' in de preventie van tabaksgebruik bij kinderen en adolescenten⁷. De interventie bestaat hier niet uit beloningen, maar uit gedragsmatige interventies zoals telefonische counseling of face-to-face contacten. Gedragsmatige interventies verminderen statistisch significant (RR=0,81; 95% BI van 0,70 tot 0,93; **NNT** 50) het risico om te beginnen roken na 7 tot 36 maanden (9 RCT's, n=26 624).

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit, maar het aantal geïncludeerde studies en de kwaliteit ervan is gering. De resultaten tonen aan dat beloningen onder de vorm van groepsbeloningen aan klassen geen effect hebben op de preventie van tabaksgebruik bij kinderen en adolescenten.

Voor de praktijk

Noch de Belgische aanbeveling uit 2005⁸, noch de aanbevelingen van NICE uit 2008⁹ spreken zich uit over de preventie van tabaksgebruik. De hier besproken systematische review brengt onvoldoende argumenten aan om aanbevelingen te kunnen formuleren.

Referenties

1. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12-21.
2. Joossens L. Roken in België in 2002. Persbericht OIVO, 12 februari 2003.
3. Warren CW, Jones NR, Peruga A, et al. Global Youth Tobacco Surveillance, 2000-2007. *MMWR* 2008;57(SS01):1-21.
4. Het ACCES consortium. Toegangsstrategieën voor stoppen met roken voor jongeren: Leidende uitgangspunten, strategieën en activiteiten. September 2010.
5. Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health* 1996;86:214-20.
6. Global Youth Tobacco Survey Collaborative Group. Tobacco use among youth: a cross country comparison. *Tob Control* 2002;11:252-70.
7. Patnode CD, O'Connor E, Whitlock EP, et al. Primary care-relevant interventions for tobacco use prevention and cessation in children and adolescents: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:253-60.
8. Cailly J. Stoppen met roken. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2006;35:395-425.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation services. Quick reference guide. NICE, February 2008.

Risico's van bias in niet-geblindeerde studies

In experimenteel onderzoek spreken we over een blinde studie wanneer de deelnemers die de behandeling krijgen en/of de onderzoekers die de behandeling uitvoeren of voorschrijven, niet op de hoogte zijn van de werkelijke behandeling (de te evalueren interventie of de controle- of vergelijkende behandeling). Bij **enkele blinding** (Eng: single blind) kennen de onderzoekers of de behandelaars wel de inhoud van de interventie, maar de patiënten of de deelnemers niet. Bij **dubbele blinding** (Eng: double blind) zijn noch de onderzoekers of de therapeuten, noch de deelnemers op de hoogte van de behandeling. **Blinding van de evaluatie** betekent dat de personen die de resultaten groeperen en analyseren, niet weten tot welke groep de deelnemers behoren; in dat geval kan de studie al dan niet dubbel blind uitgevoerd zijn. Bij **driedubbele blinding** (Eng: triple blind) zijn noch de deelnemers, noch de onderzoekers, noch de effectbeoordeelaars op de hoogte van de werkelijk toegediende behandeling.

Welk belang heeft het al dan niet respecteren van de verschillende niveaus van blinding?

Illustratie

“Corticosteroïden als preventie van gehoorverlies door otitis media met effusie bij kinderen?”, een Minervaspreking over de meta-analyse van Simpson et al.^{1,2}.

Deze meta-analyse includeert 1 studie met een belangrijk probleem bij de blinding³. Het is een open-label studie bij 76 kinderen (van 10 maanden tot 7,9 jaar) met otitis media met effusie. De interventie bestaat uit prednisolon 1 mg/kg/j (n=18), geen behandeling (n=19), prednisolon plus co-trimoxazol (n=20) of ibuprofen (n=15). De verschillende toedieningsmodaliteiten van de behandelingen zijn voor de auteurs een argument om geen blinding toe te passen. Deze redenering is op zich niet aanvaardbaar omdat een placebobehandeling hier wel mogelijk was. De auteurs vermelden verder dat de evaluatie van de primaire uitkomstmaat op objectieve basis gebeurde (audiometrie) door beoordeelaars die op het einde van de studie (12 maanden) niet op de hoogte waren van de werkelijk toegediende behandeling. Of de evaluaties op week 2 en week 4 blind gebeurden, weten we niet. De blinding is hier op 3 niveaus (onderzoeker, patiënt, beoordeelaar) niet gerespecteerd en dat vormt een risico van bias.

Het niet respecteren van de blinding op het niveau van de onderzoekers, de patiënten en/of de beoordeelaars, kan aanleiding geven tot performance bias en detectiebias^{4,5}. Wanneer een patiënt weet welke behandeling hij krijgt, kan dit de respons op de behandeling beïnvloeden. Een patiënt die weet dat hij een nieuw te evalueren geneesmiddel krijgt, kan hiertegenover a priori positief ingesteld zijn en dus een betere therapeutische respons ervaren, vooral wanneer het gaat om meer subjectieve uitkomstmaten zoals bijvoorbeeld pijn. Andere patiënten zullen zich daarentegen angstiger voelen bij een minder bekende therapie dan bij een behandeling met een bewezen werkzaamheid. Patiënten die in de controlegroep terecht kunnen zich benadeeld voelen (het is een oudere behandeling die door de patiënt in kwestie als weinig werkzaam wordt ervaren) of juist gerustgesteld zijn omdat ze een beter gekende behandeling krijgen.

Door een geblindeerd studieprotocol toe te passen waarbij een groep patiënten ook een placebo krijgt, kunnen we het placebo-effect van de onderzochte behandeling correct inschatten.

Illustratie

Een open-label RCT (dus niet dubbelblind) vergelijkt de werkzaamheid van fentanyl transdermaal met morfine oraal bij 256 patiënten (28 tot 86 jaar) met chronische, niet aan kanker gerelateerde pijn⁶. Deze patiënten waren reeds eerder met opioïden behandeld. De interventie bestaat uit opeenvolgend fentanyl transdermaal (een nieuwe behandeling voor de patiënt) of morfine met vertraagde vrijstelling. Bij 65% van de patiënten gaat de voorkeur naar fentanyl transdermaal, bij 28% naar oraal morfine en 7% heeft geen voorkeur. Fentanyl geeft bij 35% van de patiënten een goede tot zeer goede controle van de pijn, morfine bij 23% van de patiënten. Het verschil is statistisch significant ($p=0,002$).

Een dubbelblinde RCT includeert 95 patiënten met kankerpijn die vóór de randomisatie tussen 60 en 300 mg per dag morfine namen⁷. Na titratie gedurende 9 dagen worden deze patiënten gerandomiseerd over fentanyl en placebo. De onderzoekers kunnen geen statistisch significant verschil vaststellen tussen beide behandelingen op het vlak van pijnverlichting: 66% in de fentanylgroep en 48% in de placebogroep met een p-waarde van 0,071 voor het verschil.

Door patiënten en zorgverstrekkers te blinderen vermijdt men het risico van performance bias. Performance bias betekent dat patiënten of zorgverstrekkers naast de toegewezen behandeling systematisch een andere behandeling zoeken of toedienen. Het risico van performance bias neemt toe als de studie niet dubbelblind is.

Men kan nagaan in hoeverre de blinding geslaagd is door aan patiënten en/of onderzoekers te vragen of ze wisten aan welke groep de patiënt was toegewezen. Een behandeling die bijzonder werkzaam is in vergelijking met placebo kan de perceptie dat men behoorde tot de interventiegroep verhogen; we moeten dus voorzichtig blijven bij de interpretatie van de resultaten van een dergelijke vraagstelling⁵.

Dubbele blinding is niet altijd mogelijk. Auteurs halen hiervoor praktische of economische redenen aan. In dat geval kan blinding van de analyse en van de evaluatie de kans op vertekening verminderen. Als diegene die de resultaten evalueert weet tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoort, kan dit de evaluatieprocedure beïnvloeden en aanleiding geven tot detectiebias (alias observatiebias of evaluatiebias).

Pildal et al. onderzochten in welke mate het includeren van niet-blinde studies het resultaat van systematische reviews beïnvloedt⁸. Ze namen hiervoor een steekproef van 38 systematische reviews van de Cochrane Collaboration (jaar 2003) en 32 reviews uit PubMed (jaar 2002). Ze stellen vast dat inclusie van niet-geblindeerde RCT's leidt tot een overschatting van het effect met gemiddeld 9% (ROR - verhouding van de odds ratios - van 0,91 en 95% BI van 0,83 tot 1,00).

Pierre Chevalier

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Biais

[Syn: vertekening, systematische fout - Eng: bias, systematic error]

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

CHADS₂-score

De CHADS₂-score laat toe om bij patiënten met voorkamerfibrillatie het risico van CVA of systemische embolie te evalueren. Er worden 2 punten toegekend in het geval van antecedenten van CVA of TIA en telkens 1 punt voor elk volgend kenmerk: leeftijd hoger dan 75 jaar, hypertensie, diabetes, recent hartfalen.

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.

Fixed effects model

Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies. Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond, kan men gebruik maken van analyse met behulp van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Global Deterioration Scale - GDS

Vragenlijst die de globale beoordeling van de arts weergeeft over de ernst van dementie; score 1 (normal) tot score 7 (zeer ernstige vorm van dementie).

Intention to treat analyse - ITT

[Eng: intention-to-treat analysis]

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

Last Observation Carried Forward - LOCF

Bij een LOCF-analyse beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als uitkomst, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het in de studie vooropgestelde tijdstip van uitkomstmeting.

Number needed to treat - NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

Oxford guideline grading of practice recommendations score

Op basis van deze score kan men een niveau van bewijskracht toekennen aan een aanbeveling: niveau A voor een aanbeveling die is gebaseerd op consistente RCT's van hoge methodologische kwaliteit en niveau B voor een aanbeveling die is gebaseerd op consistente RCT's van lage methodologische kwaliteit.

Per protocolanalyse

[Eng: per protocol analysis]

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens 'intention to treat' waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Shoulder disability questionnaire - SDQ

Dit is een vragenlijst met zestien items van dagelijkse handelingen waarbij schouderpijn zou kunnen optreden. De mogelijke scores variëren van 0 (geen ongemak) tot 100 (maximale beperking of pijn).

Shoulder pain and disability index - SPADI

Vragenlijst door de patiënt in te vullen om pijn en beperkingen in de schouderregio te evalueren; de vragenlijst bevat 13 items (5 over pijn en 8 over beperkingen in activiteiten); de score varieert van 0 (geen pijn of beperkingen) tot 100 (meest ernstig).

Transition dyspnoea index - TDI

De TDI onderzoekt de verandering in ernst van dyspnoe op drie componenten: functionele beperking, mate van inspanning en taakomvang. De score varieert van -3 (ernstige verslechtering) tot +3 (maximale verbetering) met een totaalscore voor de drie componenten samen van -9 tot +9.

TTR - Time spent in the Therapeutic Range

De TTR geeft het percentage weer van de correcte INR-waarden binnen het therapeutische bereik op het totaal aantal gemeten INR's.

Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

- **Dertig jaar screeningsmammografie in de V.S.: hoogstens een beperkte invloed op de mortaliteit door borstkanker bij vrouwen ouder dan 40 jaar**

Referentie

Bleyer A, Welch HC. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.

Besluit

In België is een tweejaarlijkse systematische screeningsmammografie aanbevolen bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar. De hier besproken studie toont aan dat de nettowinst van screeningsmammografie hoogstens een beperkte invloed heeft op de mortaliteit door borstkanker en ongetwijfeld geen enkele invloed op borstkanker in een vergevorderd stadium. Dat alles ten koste van 30% overdiagnose en van kanker veroorzaakt door herhaaldelijke mammografie.

- **COPD: inhalaticorticosteroiden + langwerkende bèta-2-mimetica beter dan alleen een langwerkend bèta-2-mimeticum?**

Referentie

Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.

Besluit

Deze meta-analyse bevestigt dat het gebruik van inhalaticorticosteroiden bij matige tot ernstige COPD het risico van pneumonie verhoogt. Inhalaticorticosteroiden worden hier geassocieerd met een langwerkend bèta-2-mimeticum. Deze vaste associatie heeft geen voordeel ten opzichte van alleen een langwerkend bèta-2-mimeticum, behalve een kleine meerwaarde op het vlak van aantal exacerbaties voor patiënten met frequente exacerbaties.

- **COPD: indacaterol in vergelijking met een ander langwerkend bèta-2-mimeticum en met tiotropium**

Referentie

Rodrigo CJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting beta-agonists for stable COPD : a systematic review. *Chest* 2012;142:1104-10.

Besluit

De resultaten van dit literatuuroverzicht tonen geen statistisch significante en klinisch relevante meerwaarde aan van indacaterol ten opzichte van tiotropium en andere LABA voor de primaire uitkomstmaat in de studies. De conclusies van de auteurs zijn geen correcte weergave van de studieresultaten.

- **COPD: associatie van een langwerkend bèta-2-mimeticum met tiotropium of monotherapie met één van beide?**

Referentie

Karner C, Gates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 4.

Besluit

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit en bevestigt dat er geen bewijs is voor het klinische nut van de associatie LABA + tiotropium versus tiotropium alleen bij de behandeling van matige tot ernstige COPD. Er zijn onvoldoende gegevens om het nut te bepalen van de associatie LABA + tiotropium versus alleen een LABA.

- **Nicotinepleisters voor rookstop tijdens de zwangerschap?**

Referentie

Coleman T, Cooper S, Thornton JC, et al; Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) trial team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:808-18.

Besluit

Deze RCT includeert een groot aantal vrouwen, maar de therapietrouw is zeer laag. Op basis van deze studie is het niet mogelijk om te besluiten dat nicotinepleisters, samen met een gedragsinterventie, werkzaam en veilig zijn om vrouwen in de 12° tot 24° week van hun zwangerschap te laten stoppen met roken tot aan de bevalling. Rookstop is zeer belangrijk en gunstig bij zwangere vrouwen en gedragsondersteuning blijft de eerste keuze.

Update van het themadossier op de website over de nieuwe orale anticoagulantia

De nieuwe orale anticoagulantia (niet vitamine K-antagonisten) blijven een belangrijk onderwerp van de continue medische opleiding bij de artsen.

Er verschijnen steeds meer studies en de indicaties breiden uit. Daarom heeft Minerva begin maart 2013 haar themadossier op de website over de nieuwe orale anticoagulantia herwerkt.

Sommige Minervaduidingen zijn nog 'in druk' en zullen pas einde mei op de website beschikbaar zijn.

Zie: <http://www.minerva-ebm.be/nl/thematicfile.asp?id=1>

La Rédaction Minerva