



Inhoud april 2016 volume 15 nummer 3

Editoriaal

Multimorbiditeit: een uitdaging voor de huisarts en het gezondheidszorgsysteem?

Jean Luc Belche en André Crismer

55

Minerva

- Nut van geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking bij eerstelijnspatiënten met depressie en fysieke multimorbiditeit
Jean Luc Belche 58
- Valgus kniebrace voor osteoartrose van de knie
Jo Robays 64
- Een langwerkend anticholinergicum of een langwerkend bèta-2-mimeticum toevoegen aan de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden?
Alain van Meerhaeghe 68
- Is het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan het basisonderzoek zinvol voor de detectie van kanker na een episode van spontane veneuze trombo-embolie?
Gilles Henrard 73
- Actinische keratose: is fluorouracil werkzaam op lange termijn?
Pierre Chevalier 77

EBM-begrippen

Vergelijking van twee behandelingen in non-inferioriteitsstudies: beperkingen van de courant gebruikte hazard ratio (HR)

Pierre Chevalier

81



Multimorbiditeit: een uitdaging voor de huisarts en het gezondheidszorgsysteem?

Jean Luc Belche en André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

De prevalentie van chronische aandoeningen neemt toe en meestal is er bij eenzelfde persoon sprake van minstens 2 chronische aandoeningen (de minimale definitie van multimorbiditeit). Deze problematiek is complex omdat de wetenschappelijke evidentie en de structuur van de gezondheidszorg gericht zijn op de behandeling van patiënten met één aandoening. Dat maakt het moeilijk om op een adequate manier om te gaan met patiënten met multimorbiditeit (1). Søndergaard et al. onderzochten de opinies en attitudes van huisartsen ten aanzien van patiënten met multimorbiditeit (2). Hun kwalitatief onderzoek is gebaseerd op een workshop tijdens het Noorse congres voor huisartsgeneeskunde in Tampere (2013), waaraan 180 huisartsen en onderzoekers deelnamen. In deze workshop kwamen 4 belangrijke thema's naar voor die de kern vormen van de moeilijkheden die huisartsen ondervinden bij de behandeling van patiënten met multimorbiditeit:

1. moeilijkheden bij het toepassen van de huidige richtlijnen op patiënten met multimorbiditeit
2. fragmentatie van de zorg en onvoldoende coördinatie tussen huisartsen en specialisten
3. nood aan meer competenties en meer tijd bij de keuze voor patiëntgerichte zorg in plaats van zorg gericht op 1 aandoening
4. de rol van de huisarts in het geheel van sociaal-economische kwetsbaarheid, multimorbiditeit en een onaangepast vergoedingssysteem.

Een systematische review van kwalitatief onderzoek in westerse landen (o.a. België) over het perspectief van de huisarts kwam uit op vrijwel dezelfde thema's (3).

In dit editoriaal nemen we elk van deze thema's kort onder de loep.

1. Moeilijkheden bij het toepassen van de huidige richtlijnen op patiënten met multimorbiditeit

Patiënten met multimorbiditeit hebben dikwijls unieke combinaties van chronische aandoeningen. Het is praktisch onmogelijk om over specifieke combinaties van aandoeningen studies op te zetten die dan verder kunnen dienen als onderbouwing van richtlijnen (4). Toch 2 bedenkingen hierbij. Enerzijds zou men, in aansluiting op de studie van Coventry et al. die we in dit nummer van Minerva bespreken (5,6), bij de redactie van elke richtlijn over een chronische aandoening de psychologische gevolgen van de aandoening moeten opnemen als co-morbiditeit. Mentale gezondheidsproblemen treden vaak op als gevolg van chronische aandoeningen en de behandeling van deze problemen laat toe om de handelingscapaciteit van de patiënten te verbeteren en om zelfzorg te stimuleren (5,6). Anderzijds worden patiënten met belangrijke co-morbiditeit meestal uitgesloten in de originele studies. Tinetti et al. publiceerden in 2015 een cohortstudie waarin ze 9 in richtlijnen aanbevolen en frequent voorgeschreven geneesmiddelen klasseerden volgens het al dan niet gunstige effect bij patiënten met multimorbiditeit (7). De auteurs kwamen tot een interessante bevinding: voor 4 cardiovasculaire geneesmiddelen was het effect op overleving even gunstig bij patiënten met multimorbiditeit als het effect dat bij de initiële evaluatie in RCT's was vastgesteld. Voor de overige geneesmiddelen konden ze bij patiënten met multimorbiditeit geen winst meer vaststellen. Deze resultaten moeten nog bevestigd worden, maar kunnen een aanzet geven om bij het voorschrijven toch de klassieke richtlijnen te volgen ook al zijn deze gebaseerd op studies bij geselecteerde patiëntenpopulaties met slechts 1 chronische aandoening. Pragmatische studies kunnen hier voor de clinicus een goede bron van informatie zijn.

2. Fragmentatie van de zorg en onvoldoende coördinatie tussen huisartsen en specialisten

Fragmentatie van de zorg is typisch voor een gezondheidszorgsysteem dat gericht is op techniciteit en gespecialiseerde zorg, terwijl de eerstelijnszorg zich richt op de patiënt in zijn geheel. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie pleit voor een vernieuwing van de eerstelijnsgezondheidszorg (8). In België groeit het aantal initiatieven dat streeft naar een betere integratie tussen de verschillende zorgcircuits (transmurale zorg in ziekenhuizen (9), geïntegreerde zorgplannen voor chronisch zieke patiënten, lokale SYLOS-projecten, enz...). Hierbij wordt een beroep gedaan op de medewerking van huisartsen, maar op nationaal niveau blijven de huisartsen bij deze pilootprojecten vaak op de achtergrond (10). Is men deze structuren nog niet gewoon, is er te weinig samenwerkingscultuur bij de artsen of is de structuur van de eerstelijnsgezondheidszorg niet voldoende aangepast aan de nieuwe uitdagingen?

3. Nood aan meer competenties en meer tijd bij de keuze voor patiëntgerichte zorg in plaats van zorg gericht op 1 aandoening

Patiëntgerichte zorg is het meest essentiële element bij multimorbiditeit (11). Hoewel eerstelijnsverleners ideaal geplaatst zijn om de patiënt centraal te stellen, belet het huidige gezondheidszorgsysteem hen om volop deze rol te spelen. Het contact met de patiënt blijft reactief (naar aanleiding van een klacht) of gericht op een therapeutisch doel (waarschijnlijk in de hand gewerkt door de betaling per prestatie). De gezondheidszorg is grotendeels monodisciplinair georganiseerd en niet gericht op een globale en gecoördineerde aanpak. Actueel evolueert de eerstelijnsgezondheidszorg meer naar een integratie met andere hulpverleners zoals een 'casemanager' in de studie van Coventry et al. in dit nummer van Minerva, waardoor de eerste lijn een meer coördinerende plaats krijgt (12). Het gaat echter niet alleen over structurele problemen. Bij een patiëntgerichte zorg zijn de prioriteiten van de patiënt essentieel (11). Die prioriteiten kennen vraagt goede communicatie, dialoog en meer tijd. Bij meerdere behandelingsopties omwille van multimorbiditeit is de voorkeur van de patiënt het centrale uitgangspunt, ook al komt deze niet altijd overeen met de doelstelling van de zorgverleners (11).

4. De rol van de huisarts in het geheel van sociaal-economische kwetsbaarheid, multimorbiditeit en een onaangepast vergoedingssysteem

Multimorbiditeit hangt zeer sterk samen met ongelijkheid op het vlak van gezondheid door sociale kwetsbaarheid. De rol van de huisarts hierin is niet duidelijk. De relatieve impact van de gezondheidszorg op de gezondheid van een bevolking is immers gering. Daaruit is in 1978 de verklaring van Alma Ata ontstaan over de gezondheidstoestand in de wereld (13). Deze verklaring verbindt gezondheid met sociale rechtvaardigheid, participatie en basisgezondheidszorg en roept op tot samenwerking met andere sectoren, maar deze doelstellingen zijn ondertussen nog steeds niet bereikt... Als huisarts alleen is het niet mogelijk om veel invloed uit te oefenen op de sociale gezondheidsdeterminanten. Een georganiseerd eerstelijnssteam dat de zorg voor een specifieke populatie integreert, kan daar waarschijnlijk verder in gaan. Dat is ook het voorstel van het KCE in zijn position paper over de organisatie van de zorg voor chronisch zieken in België (14). Met een geïntegreerde eerstelijnsgezondheidszorg kunnen de belangrijkste pijlers bij het omgaan met multimorbiditeit versterkt worden: gezondheidspromotie (zoals gedefinieerd in het Ottawa-charter van de WGO (15)), preventie, gezondheidseducatie, participatie en meer autonomie voor de patiënt. Een intersectoriële planning op lange termijn op politiek niveau zou waarschijnlijk een stap in de goede richting zijn, net zoals een aangepast vergoedingssysteem.

Besluit

De uitdagingen waarmee we geconfronteerd worden bij multimorbiditeit vragen niet zozeer een herorganisatie van de gezondheidszorg in functie van deze specifieke patiëntenpopulatie, maar eerder een globale aanpassing van de gezondheidszorg die toelaat om aan deze grote groep patiënten met multimorbiditeit de juiste zorg te bieden (16). Dat kan gebeuren door de versterking van een geïntegreerde, multidisciplinaire eerstelijnsgezondheidszorg die een coördinerende rol kan spelen en die in iedere individuele situatie steunt op gedeelde besluitvorming.

Referenties

1. Belche JL, Berrewaerts MA, Ketterer F, et al. [From chronic disease to multimorbidity: Which impact on organization of health care]. *Presse Med* 2015;44:1146-54.
2. Søndergaard E, Willadsen TG, Guassora AD, et al. Problems and challenges in relation to the treatment of patients with multimorbidity: General practitioners' views and attitudes. *Scand J Prim Health Care* 2015;33:121-6.

3. Sinnott C, Mc Hugh S, Browne J, Bradley C. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ Open* 2013;3:e003610.
4. Boeckxstaens P, Peersman W, Goubin G, et al. A practice-based analysis of combinations of diseases in patients aged 65 or older in primary care. *BMC Fam Pract* 2014;15:159.
5. Coventry P, Lovell K, Dickens C, et al. Integrated primary care for patients with mental and physical multimorbidity: cluster randomised controlled trial of collaborative care for patients with depression comorbid with diabetes or cardiovascular disease. *BMJ* 2015;350:h638.
6. Belche JL. Nut van geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking bij eerstelijnspatiënten met depressie en fysieke multimorbiditeit. *Minerva* 2016;15(3):58-62.
7. Tinetti ME, McAvay G, Trentalange M, et al. Association between guideline recommended drugs and death in older adults with multiple chronic conditions: population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h4984.
8. WHO: The world health report 2008: primary health care (now more than ever). World Health Organization 2008;118.
9. Werkgroep Transmurale Zorg. Gids voor het ontwikkelen en het communiceren van een visie over transmurale zorg in het kader van het meerjarige programma 2013-2017. Brussel, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu, 2015.
10. Borgermans L, Decoster C, Etienne M, et al. Kwaliteit en patiëntveiligheid in de Belgische ziekenhuizen in 2011. Brussel, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de voedselketen en Leefmilieu, 2013.
11. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care--an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med* 2012;366:777-9.
12. Macq J, Barbosa K, Ces S, et al. Métiers de la première ligne et systèmes de santé: vers plus de spécialisation ou de polyvalence? *Santé Conjuguée* 2011;55:41-6.
13. World Health Organization, United Nations Children's Fund: Primary Health Care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 september 1978. In: Health for All Series. Geneva: World Health Organization, 1978.
14. Paulus D, Van den Heede K, Mertens R. Position paper : organisatie van zorg voor chronisch zieken in België. Health Service Research (HSR). Brussel : Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2012. KCE Reports 190As.
15. WHO. The Ottawa Charter for Health Promotion. World Health Organization, 1986. URL: <http://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>
16. Valderas JM. Multimorbidity, not a health condition or complexity by another name. *Eur J Gen Pract* 201;21:213-4.

Nut van geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking bij eerstelijnspatiënten met depressie en fysieke multimorbiditeit

Referentie

Coventry P, Lovell K, Dickens C, et al. Integrated primary care for patients with mental and physical multimorbidity: cluster randomized controlled trial of collaborative care for patients with depression comorbid with diabetes or cardiovascular disease. *BMJ* 2015;350:h638.

Duiding

Jean Luc Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Klinische vraag

Wat is het effect van geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking in de eerste lijn, gebaseerd op een korte psychologische interventie, vergeleken met gebruikelijke zorg, op symptomen van depressie en zelfzorgcapaciteit bij patiënten met diabetes en/of coronair lijden én met een diagnose van depressie?

Achtergrond

Klinische studies richtten zich vooral op specifieke gezondheidsproblemen van patiënten zonder comorbiditeit. Uit een epidemiologisch onderzoek blijkt evenwel dat multimorbiditeit (minstens 2 chronische aandoeningen) aanzienlijk toeneemt vanaf 65 jaar, maar ook dat meer dan de helft van het aantal patiënten met multimorbiditeit jonger is dan 65 jaar (1). Ongeveer één derde van de patiënten met multimorbiditeit heeft ook mentale problemen (vooral depressie), waarvan de ernst toeneemt naarmate het aantal lichamelijke aandoeningen stijgt en naarmate de patiënt maatschappelijk meer kwetsbaar is (1). De hier besproken studie gaat uit van de veronderstelling dat voor patiënten met multimorbiditeit een geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking ('integrated collaborative care model') in de eerste lijn een gunstig effect heeft op depressie en op het omgaan met chronische aandoeningen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 387 volwassen patiënten gerekruteerd tussen januari en november 2012 in 36 eerstelijnspraktijken (V.K.)
- rekrutering in niet-academische huisartspraktijken die beschikten over een elektronische registratie van patiënten met diabetes en/of coronair lijden
- inclusiecriteria: patiënten met minstens:
 - diabetes (niet nader omschreven) en/of coronair hartlijden (niet nader omschreven) én
 - sinds minstens 2 weken symptomen van depressie (score ≥ 10 op de PHQ-9-vragenlijst (Patient Health Questionnaire))
- exclusiecriteria: jonger dan 18 jaar; in een palliatieve zorgfase; met bipolaire type I- of type II-stoornis, middelenmisbruik, zelfmoordgedachten of depressie behandeld met psychotherapie in een centrum voor geestelijke gezondheidszorg
- controle door de behandelende arts van de in- en exclusiecriteria in het elektronisch patiëntendossier; eerste uitnodiging aan de patiënt via de post, met een rappel en telefonische

aansporing bij het uitblijven van respons; om Zuid-Aziatische patiënten te rekruteren werd aan hen een informatiefolder opgestuurd in hun taal samen met de vertaalde uitnodiging voor de studie; een onderzoeker die deze talen machtig was, volgde deze patiënten verder op

- telefonische screening van patiënten op depressie om te verifiëren wie in aanmerking kwam; bij de patiënten die voldoende hoog scoorden had na 2 weken een individuele ontmoeting plaats waarbij opnieuw werd gescreend; basisevaluatie bij patiënten die nog steeds in aanmerking kwamen
- patiëntkenmerken voor de geïncludeerde patiënten:
 - gemiddelde leeftijd: 58,5 jaar (**SD** 11,7); 62% mannen; 85,5% blank
 - 64% van de patiënten met matig ernstige tot ernstige depressie (PHQ 9-score van 15 tot 27); 34% kreeg antidepressiva voorgeschreven en 16% anxiolytica; 68,4% van de patiënten had diabetes, 46,5% coronair hartlijden en 15% beide diagnoses; de totale patiëntenpopulatie had gemiddeld 6 andere chronische aandoeningen
 - 76% van de patiënten was gerekruteerd uit praktijken in maatschappelijk achtergestelde regio's en van hen kwam 54% uit sterk achtergestelde regio's; 25% had een betaalde baan.

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, **pragmatische, clustergerandomiseerde**, parallelgroepen studie
- 191 patiënten in de interventiegroep versus 196 in de controlegroep
- interventie: individuele sessies met focus op 2 aspecten:
 - samenwerking: 1 tot 8 korte, face-to-face psychotherapiesessies gespreid over 3 maanden met een casemanager die hiervoor opgeleid werd door een multidisciplinair team van psychologen, psychiater en huisarts; tijdens deze psychotherapiesessies werd gewerkt aan gedragsactivatie, cognitieve herstructurering, graduele blootstelling, aanpassing van leefstijl, medicamenteuze behandeling en preventie van herval
 - integratie: geïntegreerd zorgoverleg tussen de casemanager, een verpleegkundige van de huisartspraktijk en de patiënt om de evolutie op te volgen
- controlegroep: gebruikelijke zorg van iedere huisartspraktijk (inclusief multidisciplinaire samenwerking) gedurende de volledige studieduur.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gecorrigeerd gemiddeld verschil in zelfgerapporteerde depressieve symptomen op basis van de **SCL-D13*** (Symptom Check List Depression Scale) na 4 maanden
- secundaire uitkomstmaten: mentale gezondheid (angst (**GAD-7***), depressie, sociale steun); fysieke gezondheid (globale kwaliteit van leven, ziektespecifieke kwaliteit van leven, functionaliteit); management van chronische aandoeningen (zelfzorg, zelfeffectiviteit, opvattingen); op het einde van de studie werd ook het zorgproces geëvalueerd door de patiënt (patiëntgerichte zorg, zorgervaring en tevredenheid); voor alle secundaire uitkomstmaten gebruikten de auteurs specifieke meetinstrumenten (maand 0 en maand 4)
- de onderzoekers die telefonisch de resultaten verzamelden, waren gedurende de volledige studieduur niet op de hoogte van de toegewezen behandeling
- intention to treat-analyse.

Resultaten

- evaluatie na 4 maanden bij 90% van de patiënten (n=350), die gemiddeld 4,4 psychotherapiesessies kregen; bij 35% waren het minstens 6 sessies; 16% volgde hoogstens 1 sessie; 24% van de patiënten nam deel aan 2 zorgoverlegsessies en 50% woonde geen enkel zorgoverleg bij
- resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten: *zie tabel*.

	Gecorrigeerd gemiddeld verschil voor interventie versus controle (95% BI; p-waarde)	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)
primaire uitkomstmaat		
Symptomen van depressie (SCL-D-13*)	-0,23 (-0,41 tot -0,05; p=0,01)	-0,30 (-0,54 tot -0,07)
secundaire uitkomstmaten		
Angst (GAD-7*)	-1,45 (-2,45 tot -0,56; p=0,006)	-0,28 (-0,47 tot -0,09)
Gedrag en opvattingen over omgaan met chronische aandoeningen (heiQ*)	significant verschil voor 5 van de 8 aspecten van de vragenlijst (p<0,05)	
Kwaliteit van de zorgverlening bij chronische aandoeningen (PACIC*) / patiënttevredenheid (CSQ*)		0,39 (geen BI vermeld)/0,53 (geen BI vermeld)
Andere criteria	geen significant verschil (p>0,05)	

*** Meetinstrumenten**

- ✓ **SCL-D-13:** Symptom Checklist Depression Scale. Lijst van 13 symptomen aangebracht door de patiënt om de ernst van de depressie te meten. Scores van 0 tot 4: hogere scores wijzen op meer ernstige depressie.
- ✓ **GAD-7:** Generalised Anxiety Disorder 7-item Scale. Evaluatie in 7 vragen van de ernst van de angst (scores van 0 tot 21). Hogere scores wijzen op meer ernstige vorm van angst. Een score ≥ 10 vraagt bijkomend grondiger onderzoek.
- ✓ **heiQ:** Health Education Impact Questionnaire. Deze vragenlijst evalueert educatieve programma's, interventies om het zelfmanagement bij chronisch zieke patiënten te stimuleren. Vragenlijst met 40 items onderverdeeld in 8 dimensies (te beantwoorden op een Likert-schaal van 1 tot 4 punten); hogere scores wijzen op verbetering.
- ✓ **PACIC:** Patient Assessment of Chronic Illness Care. Deze vragenlijst met 20 items (scores van 1 tot 5) onderverdeeld in 5 subschalen, meet specifieke acties om de kwaliteit van de zorg voor chronische zieken te verbeteren; hogere scores wijzen op een betere patiëntgerichte zorg
- ✓ **CSQ:** Client Satisfaction Questionnaire. Vragenlijst met 8 items (door de patiënt te beantwoorden op een Likert-schaal van 4 punten); een hogere totaalscore wijst op een grotere tevredenheid van de patiënt.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een multidisciplinaire aanpak op basis van een korte, beperkt intensieve psychotherapie, in samenwerking met een verpleegkundige en geïntegreerd in de gebruikelijke zorg van de eerstelijnspraktijk, de symptomen van depressie kan verminderen en de zelfzorgcapaciteit bij het omgaan met chronische aandoeningen kan verbeteren bij patiënten met psychische en fysieke multimorbiditeit. De effectgrootte is matig en kleiner dan het vooropgestelde effect, maar men moet rekening houden met de studiecontext. De studie vond immers plaats in een courante zorgsetting bij een maatschappelijk kwetsbare populatie met aanzienlijke psychische en fysieke multimorbiditeit.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research Collaboration (NIHR) for Leadership in Applied Health Research and Care for Greater Manchester.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen financiering te hebben ontvangen die de besluiten van de studie eventueel konden beïnvloeden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze COINCIDE-studie (Collaborative Interventions for Circulation and Depression) is goed opgezet. Uit het eerder gepubliceerde, goed uitgewerkte onderzoeksprotocol (2) blijkt dat voldaan is aan alle criteria van een clustergerandomiseerd onderzoek (3).

De toewijzing aan de onderzoeksgroepen verliep zoveel mogelijk geblindeerd en door de clusterrandomisatie verminderde de kans op contaminatie in de controlegroep. De auteurs erkennen dat er mogelijk sprake is van bias op het einde van de toewijzing (voor de onderzoekers) zonder dit statistisch te toetsen of van een wijziging in de initiële opvolging (voor de zorgverleners). Beide kunnen het effect van de interventie eventueel verminderd hebben. De evaluatie van de primaire uitkomstmaat was gebaseerd op zelfrapportering van de patiënt (SCL-D-13) in een face-to-facesessie. Bij de patiënt kan hier sprake zijn van **response bias**.

Voor de primaire uitkomstmaat bedroeg de a posteriori berekende correlatie tussen de clusters 0,03. In beide clusters was het aantal deelnemers voldoende groot en beide clusters waren ook voldoende homogeen (4).

De auteurs verklaren dat voor geen enkele uitkomstmaat meer dan 20% van de gegevens ontbrak. Na intention to treat-analyse en de vervanging van ontbrekende gegevens volgens een gevalideerde statistische methode, bevestigen de auteurs dat het ontbreken van gegevens maar weinig effect gehad heeft op de studieresultaten. Ze illustreren dit ook in hun publicatie met 2 tabellen.

De auteurs gebruikten gevalideerde meetinstrumenten voor de evaluatie van de verschillende uitkomstmaten. Veranderingen in sommige specifieke indicatoren voor fysieke co-morbiditeit (bv. HbA1c) zijn niet onderzocht, maar dat was moeilijk uitvoerbaar in een tijdspanne van 4 maanden. Op basis van vroegere studies legden de auteurs de drempel voor minimale klinische relevantie vooraf vast op 0,4 en deze drempel is niet bereikt. De effectgrootte van de interventie bedroeg 0,3 wat als 'matig' aanzien kan worden (5). Maar in de context van deze pragmatische studie vinden de auteurs dit resultaat toch klinisch relevant (*zie verder*).

Interpretatie van de resultaten

Met hun onderzoek bereikten de auteurs 2 ambitieuze doelstellingen die zeker in de eerste lijn belangrijke consequenties hebben: enerzijds de opzet van een interventie die dicht bij de praktijk aanleunt omdat ze realistisch is en weinig intensief, en anderzijds de participatie van patiënten die 3 specifieke elementen van multimorbiditeit combineren namelijk sociale achterstelling, psychische problemen en chronische fysieke aandoeningen (1). Hierbij includeerden de auteurs evenwel alleen patiënten met diabetes en/of coronair lijden. Op die manier waren veel andere chronische aandoeningen uitgesloten. Bovendien vond bij ongeveer 30% van de patiënten geen enkele interventie plaats.

De interventie beperkte zich uiteindelijk tot een korte tussenkomst van een casemanager met een opleiding in educatie en activering van de patiënt, in combinatie met een zorgoverleg tussen patiënt, casemanager en praktijkverpleegkundige.

'Collaborative care' is een interventie die gebaseerd is op het 'chronic care model'. Er is op zijn minst een casemanager bij betrokken, expert in chronische aandoeningen, maar verschillende praktische invullingen zijn mogelijk (6). Om de interventie goed te kunnen plaatsen en vergelijken moet men dus bij elke geïncludeerde studie zeer goed nagaan hoe de interventie er precies uitziet.

De betekenis van het geïntegreerde zorgoverleg is uiteindelijk gering, want ongeveer de helft van de patiënten heeft hier niet aan deelgenomen. In het licht van de resultaten is 'geïntegreerd' waarschijnlijk enigszins overdreven. In de praktijk zijn er verschillende gradaties van integratie mogelijk. De auteurs stelden in een tweede publicatie van dezelfde studie via interviews bij de patiënten in de interventiegroep vast dat patiënten terughoudend zijn ten opzichte van een meer geïntegreerde aanpak van hun psychische en fysieke problemen (7).

Een ander belangrijk aspect van deze studie is de inclusie van een populatie die overeenkomt met de werkelijke cohort van multimorbiditeit (jongere patiënten, psychische en fysieke multimorbiditeit, socio-economische achterstelling) (1). Deze patiëntkenmerken hebben waarschijnlijk een rol gespeeld bij de rekruteringsproblemen. Zelfs met een intensieve rekruteringscampagne bedroeg de respons slechts 1 op 10. Misschien hadden de gewone, eigen zorgverleners meer succes gehad bij het rekruteren van hun patiënten voor gerichte interventies. Die methode sluit beter aan bij de realiteit, maar leidt dan weer tot het risico van selectiebias.

De auteurs deden extra inspanningen om anderstalige patiënten te rekruteren, maar over de resultaten hiervan vinden we niets terug bij de beschrijving van de populatie of van de resultaten.

We willen er ook op wijzen dat een behoorlijk aantal patiënten niet in aanmerking kwam door de exclusiecriteria voor psychische gezondheid.

Structurele kenmerken, eigen aan het gezondheidszorgsysteem van het V.K. zoals inschrijving van de patiënt, huisartspraktijken met een eerstelijnsverpleegkundige en beschikbaarheid van casemanagers die samenwerken met de verpleegkundige, kunnen een positieve rol hebben gespeeld bij de implementatie van de interventie en kunnen de resultaten in positieve zin beïnvloed hebben.

Deze studie benadert de reeks pragmatische studies met een interventie die zo nauw mogelijk aansluit bij de dagelijkse praktijk en met weinig of geen voorselectie van de deelnemers (8).

Andere studies

Andere studies onderzochten het effect van een geïntegreerde, multidisciplinaire samenwerking bij patiënten met depressie en diabetes (9) of bij minder specifieke populaties met multimorbiditeit (10). In deze laatste studie berekenden de auteurs een NNT van 8,4 patiënten die gedurende 4 maanden behandeld moeten worden om een significante verbetering te bekomen op het vlak van depressie (10). De duur van de opvolging in deze studies was kort (4 tot 12 maanden) en het effect op lange termijn blijft dus een vraagteken.

Besluit van Minerva

Deze clustergerandomiseerde studie bij patiënten met multimorbiditeit (diabetes en/of coronair lijden) én met symptomen van depressie, toont aan dat multidisciplinaire samenwerking gebaseerd op een korte psychologische interventie en geïntegreerd in de gebruikelijke zorg, de symptomen van depressie kan verminderen en de zelfzorgcapaciteit van patiënten met chronische aandoeningen kan verhogen. De effectgrootte is gering en kleiner dan aanvankelijk voorzien, maar de studie vond plaats bij een (sterk) maatschappelijk achtergestelde populatie. Het effect van deze interventie moet nog onderzocht worden in de Belgische zorgcontext.

Voor de praktijk

Voor patiënten met depressie en minstens één andere chronische aandoening beveelt NICE multidisciplinaire samenwerking aan gebaseerd op een gedragstherapeutische benadering en in functie van de noden en de beschikbare middelen (11). De hier besproken studie kan clinici aanmoedigen om complementair casemanagers in te schakelen.

We moeten evenwel rekening houden met het feit dat de gezondheidszorg in België anders gestructureerd is dan in het V.K. Eerstelijnspraktijken zijn in België meestal nog monodisciplinair en weinig geïntegreerd. Er zijn ook nog weinig casemanagers die zich niet beperken tot 1 aandoening.

Minerva wees al eerder op de vereiste structurele en culturele veranderingen die nodig zijn voor de implementatie van deze vorm van gezondheidszorg in België (12).

Bij de moeilijkheden die de auteurs ondervonden om patiënten te rekruteren, stelt zich vooral de vraag naar de toegang tot de gezondheidszorg voor maatschappelijk kwetsbare patiënten met psychische en fysieke multimorbiditeit.

Referenties

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
2. Coventry PA, Lovell K, Dickens C, et al. Collaborative Interventions for Circulation and Depression (COINCIDE): study protocol for a cluster randomized controlled trial of collaborative care for depression in people with diabetes and/or coronary heart disease. *Trials* 2012;13:139.
3. Chevalier P. Clusterrandomisatie. *Minerva* 2012;11(4):51.
4. Michiels B. Bias in geclusterde studies. *Minerva* 2013;12(2):25.
5. Sedgwick P. Randomized controlled trials: understanding effect sizes. *BMJ* 2015;350:h1690.
6. Archer J, Bower P, Gilbody S, et al. Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.
7. Knowles SE, Chew-Graham C, Adeyemi I, et al. Managing depression in people with multimorbidity: a qualitative evaluation of an integrated collaborative care model. *BMC Fam Pract* 2015;16:32.
8. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies ? *Minerva* 2014;13(10):129.
9. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004706.
10. Richards DA, Hill JJ, Gask L, et al. Clinical effectiveness of collaborative care for depression in UK primary care (CADET): cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2013;347:f4913.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. NICE Guideline CG91. Published date: October 2009.
12. Chevalier P, Roland M. Multidisciplinaire samenwerking voor depressie. *Minerva* 2007;6(5):70-2.

Valgus kniebrace voor osteoartrose van de knie

Referentie

Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, et al. Valgus bracing for knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:493-501.

Duiding

Jo Robays, KCE

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van valgus kniebraces op pijn en functionaliteit bij patiënten met mediale gonartrose versus geen of andere vormen van orthese?

Achtergrond

Bij osteoartrose van de knie is vaak het mediale kniecompartiment betrokken (1). Braces die de knie in een valgus brengen, zijn bedoeld om de belasting te verminderen op het mediale kniecompartiment en zo de pijn te verminderen en de functionaliteit te verbeteren. Hoewel studies suggereren dat kniebraces de biomechanica van het gewricht kunnen veranderen, is het effect op pijn en functionaliteit niet duidelijk (2). Om de vraag naar het effect van kniebraces op klinische eindpunten te beantwoorden deden de auteurs van de hier besproken publicatie een literatuuronderzoek.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Registry for Controlled Trials, Medline, Embase, CINAHL, Scopus, ScienceDirect, Web of Knowledge tot januari 2014
- manuele zoektocht in de referentielijsten van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's gepubliceerd in het Engels die het effect van een valgus kniebrace vergeleken met geen orthese of met een type orthese die geen valgus teweegbrengt; met pijn en functionaliteit als uitkomstmaat
- 1 111 studies geïdentificeerd en uiteindelijk 6 RCT's geïncludeerd in de meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- 445 patiënten met osteoartrose van het mediale kniecompartiment; tussen 34 en 73 jaar oud; 55% mannen
- 274 patiënten in de interventiegroep (kniebrace)
- weinig of geen details in de publicatie over andere patiëntkenmerken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn, gemeten met (bij voorkeur) de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC); andere meetmethodes waren ook toegelaten; afzonderlijke analyse voor de studies met en zonder orthese in de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten: functionaliteit (evaluatie op basis van de WOMAC indien mogelijk), gebruik door de patiënt en studie-uitval, complicaties met de brace

- opsporen van de statistische heterogeniteit met de I^2 -test en de **Q-statistiek**; bij heterogeniteit werd het **random effects model** toegepast; interpretatie van het gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD – standardised mean difference) op basis van de **Cohen's d**; berekening van het gestandaardiseerd effect; berekening van de individuele en de gepoolde SMD's.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: effect van brace op pijn: SMD van 0,33 (95% BI van 0,13 tot 0,52 met $p=0,001$ en $I^2=0,0\%$); wanneer men dit gestandaardiseerde effect terugrekenet naar de oorspronkelijke WOMAC-schaal, bekomt men een effect van 2,53 (95% BI van 0,14 tot 4,93) op een maximum van 20
- bij een afzonderlijke analyse voor studies met en zonder orthese in de controlegroep was het effect groter in studies zonder orthese als controle, met bovendien een grote heterogeniteit (SMD 0,56; 95% BI van 0,03 tot 1,09 met $p=0,04$ en $I^2=68,1\%$) vergeleken met studies met een of andere vorm van orthese als controle (SMD 0,33; 95% BI van 0,08 tot 0,58 met $p=0,01$ en $I^2=14,0\%$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - effect van brace op functionaliteit: SMD van 0,22 (95% BI van 0,02 tot 0,41 met $p=0,03$ en $I^2=0,0\%$)
 - groter effect in studies zonder orthese in de controlegroep (met grotere heterogeniteit): SMD van 0,48 (95% BI van 0,02 tot 0,95 met $p=0,04$ en $I^2=59,7\%$); in studies die een of andere vorm van orthese gebruikten als controle, was het effect statistisch niet significant: SMD van 0,19 (95% BI van 0,03 tot 0,42 met $p=0,09$ en $I^2=0,0\%$)
 - complicaties: vermeld, maar het was niet mogelijk om deze op te nemen in de meta-analyse; 25% van de patiënten met een orthese rapporteerde zwellingen, blaren, huidirritatie, knellende of slecht passende braces.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze systematische review met meta-analyse besluiten dat valgus braces voor mediale artrose van de knie een kleine tot matige verbetering van de pijn teweegbrengen. De effectgrootte varieert echter naargelang het type studie en vraagt verder onderzoek.

Financiering van de studie

The University of Western Ontario Faculty of Health Sciences; Canada Research Chair program; Canadian Institutes of Health Research; Arthrex, Inc, een firma die orthopedische hulpmiddelen ontwikkelt, maar in geen enkele fase van de studie of van de publicatie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs

De twee hoofdauteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van Arthrex, Inc, The University of Western Ontario Faculty of Health Sciences, het Canada Research Chair program en de Canadian Institutes of Health Research.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie, de selectie, de evaluatie van het risico van bias en de data-extractie zijn beschreven en, voor zover we kunnen nagaan uit de rapportering, ook adequaat uitgevoerd.

De meeste studies hadden een hoog risico van bias. De voornaamste beperking was het feit dat de interventie niet blind was, maar ook de evaluatie van de uitkomsten was meestal niet blind.

Publicatiebias werd geëvalueerd met de **test van Egger** en de auteurs vonden geen aanwijzingen hiervoor, maar de test van Egger is weinig gevoelig en het aantal studies was beperkt. We moeten dus opletten met de interpretatie en we kunnen publicatiebias zeker niet uitsluiten. Met slechts 6 studies is het zeer moeilijk om deze vorm van bias te beoordelen (3).

In een subgroepanalyse vergeleken de auteurs de studies met orthese (maar zonder valgus) en zonder orthese in de controlegroep. Ze stelden vast dat de heterogeniteit op basis van de I^2 binnen die subgroepen groter was dan de globale heterogeniteit.

De auteurs gebruikten het GRADE-systeem voor de beoordeling van de kwaliteit van de evidentie, maar we moeten enkele kanttekeningen plaatsen bij de manier waarop dit gebeurde. Ze stellen dat er matig bewijs is voor het effect op pijn, maar in hun tabel met de kwaliteitsbeoordeling volgens GRADE wordt het niveau twee keer verlaagd, eenmaal voor heterogeniteit en eenmaal voor de methodologische kwaliteit van de studies. Dit zou volgens de GRADE-methode een laag niveau van bewijs moeten opleveren. Bovendien zou het niveau ook kunnen verlagen voor indirectheid, aangezien de auteurs genoodzaakt waren het effect uit te drukken in SMD's omdat de uitkomsten in de verschillende studies op een verschillende manier werden gemeten en niet altijd vergelijkbaar waren. Omdat de criteria voor een klinisch belangrijk effect niet waren vastgelegd, is het ook moeilijk om binnen GRADE te beoordelen of het niveau van bewijskracht verlaagd moet worden voor lage of geen precisie. Het criterium hiervoor is dat het betrouwbaarheidsinterval een klinisch onbelangrijk effect in plaats van een nul-effect (zoals in het artikel aangenomen) moet uitsluiten. Volgens het GRADE-systeem moet men dus het niveau van bewijskracht laag tot zeer laag inschatten.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs kozen voor gestandaardiseerde gemiddelde verschillen, wat nodig was aangezien pijn en functionaliteit in de individuele studies met verschillende schalen gemeten werden. De SMD's werden vervolgens teruggerekend naar de oorspronkelijke schalen (4). Er is niet vooraf bepaald wat een klinisch belangrijk verschil was en dat maakt een correcte interpretatie van de resultaten moeilijk. De meta-analyse toont weliswaar een statistisch significant positief effect aan op pijn en functionaliteit, maar het is maar zeer de vraag of dit effect wel klinisch relevant is. Het is in ieder geval beperkt. De studies waren klein, de meta-analyse omvat in totaal slechts 274 patiënten die de kniebrace gebruikten. De methodologische kwaliteit van de studies was laag. Het feit dat men een verschillend effect vond in studies met en zonder orthese in de controlegroep, geeft aan dat placebo-effecten waarschijnlijk zijn, wat nog eens de onzekerheid rond het werkelijke effect van kniebraces op pijn verhoogt. Het effect op functionaliteit was bovendien nog beperkter en onzekerder. Complicaties en ongewenste effecten zoals zwellingen, blaren, huidirritatie, knellende en slecht passende braces, werden weliswaar gerapporteerd, maar waren doorgaans niet ernstig. Het is moeilijk om uit te maken in welke mate complicaties een invloed gehad hebben op de balans tussen ongewenste effecten en werkzaamheid en men kan hieruit dus weinig conclusies trekken.

Andere studies

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2015 een systematische review over het effect van braces en orthesen op gonartrose (5). De auteurs besloten dat de gegevens niet eenduidig zijn voor het effect na 12 maanden op pijn, stijfheid, functionaliteit en kwaliteit van leven. Veel patiënten stopten met de behandeling omdat ze geen klinisch effect ondervonden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse besluit dat valgus braces voor de behandeling van gonartrose mogelijk een klein tot matig effect hebben op pijn en functionaliteit. De studies waren echter van lage methodologische kwaliteit en het is maar zeer de vraag of het effect klinisch relevant is. Gezien het geringe positieve effect, zou de balans wel eens naar de andere kant kunnen omslaan, als we rekening houden met de mogelijke beperkte maar niet levensbedreigende ongewenste effecten. Als je GRADE hier toepast, zal het niveau van bewijskracht eerder laag tot zeer laag zijn.

Voor de praktijk

Voor patiënten met gonartrose beveelt NICE (6) een niet-farmacologische behandeling aan (holistische benadering, informatie aan de patiënt en zelfzorg, gecombineerd met oefeningen) en dat is conform met de richtlijn van EBMPPracticeNet (7). NICE adviseert ook gewichtsverlies. Er zijn op consensus gebaseerde richtlijnen die al dan niet braces aanbevelen, maar die claimen niet dat er bewijs is voor de werkzaamheid (8-15).

Eigenlijk biedt deze systematische review met meta-analyse geen eenduidig antwoord op de vraag naar de wenselijkheid en het nut van braces voor pijnverlichting en verbetering van de functionaliteit bij patiënten met gonartrose. We moeten voor ogen houden dat de werkzaamheid van braces niet bewezen is en dat er ongewenste effecten gerapporteerd worden. Momenteel kunnen we geen balans opmaken tussen de baten en de risico's van een valgus kniebrace bij patiënten met gonartrose.

Referenties

1. Gross KD, Hillstrom HJ. Non invasive devices targeting the mechanics of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:755-76.
2. Moyer RF, Birmingham TB, Dombroski CE, et al. Combined effects of a valgus knee brace and lateral wedge foot orthotic on the external knee adduction moment in patients with varus gonarthrosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:103-12.
3. Chevalier P. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.
4. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
5. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management. NICE guidelines [CG177]. Published 2014.
7. Artrose. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 06/02/2014.
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
9. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the US bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:701-12.
10. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
11. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
12. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
13. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.
14. The American Academy of Orthopaedic Surgeons. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence based guideline, 2nd ed. 2013.
15. Beaudreuil J, Benday S, Faucher M, et al. Clinical practice guidelines for rest orthosis, knee sleeves and unloading knee braces in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2009;76:629-36.

Een langwerkend anticholinergicum of een langwerkend bèta-2-mimeticum toevoegen aan de behandeling van volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalaticorticosteroiden?

Referentie

Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta₂-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 6.

Duiding

Alain van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

Klinische vraag

Is het toevoegen van een langwerkend anticholinergicum werkzaam en veiliger dan het toevoegen van een langwerkend bèta-2-mimeticum bij patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalaticorticosteroiden?

Achtergrond

Bij de behandeling van astma zijn het onder controle houden van de dagelijkse symptomen en de preventie van acute exacerbaties de 2 belangrijkste doelstellingen. In 1 studie stelde men vast dat bij 30% van de patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalaticorticosteroiden (ICS), de controle nog steeds ontoereikend was na toevoeging van een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA, long-acting beta₂-agonist) (1). Van de langwerkende anticholinergica (LAMA, long-acting muscarine antagonist) is een zekere werkzaamheid aangetoond voor de preventie van exacerbaties bij patiënten met COPD (2). Recente RCT's onderzochten het nut van tiotropium (LAMA) versus salmeterol (LABA) als toevoeging aan ICS bij onvoldoende gecontroleerd astma. Minerva gaf in 2010 commentaar op één van deze studies (3,4). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration is een synthese van alle studies die beide opties vergelijken.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group's Specialised Register dat RCT's bevat uit CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINHALL, AMED en PsycINFO (tot april 2015)
- manuele zoektocht in tijdschriften en congresabstracts over respiratoire aandoeningen; raadpleging van ClinicalTrials.gov, het WGO-onderzoeksportaal en studieregisters van de farmaceutische industrie; raadpleging van de referentielijsten van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde parallelgroepen of **crossover studies** met een studieduur van minstens 12 weken die een LAMA of een LABA vergeleken als toevoeging aan ICS

- 8 RCT's opgenomen in de systematische review waarvan 4 RCT's behouden voor de meta-analyse
- studieduur van 14 tot 24 weken
- alle studies opgenomen in de meta-analyse vergeleken tiotropium (meestal in de vorm van Respimat® doseeraërosol) met salmeterol, beide in combinatie met ICS aan een gemiddelde dosis
- exclusie van RCT's bij patiënten met andere chronische respiratoire aandoeningen (COPD, bronchiëctasie).

Bestudeerde populatie

- 2 022 volwassenen (>18 jaar); gemiddeld 37 tot 45 jaar; met astma onvoldoende gecontroleerd met alleen ICS.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: exacerbaties die het gebruik van orale corticosteroïden vereisten; kwaliteit van leven (AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire); alle ernstige ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie vereisten; ESW (éénsecondewaarde) aan het einde van het dosisinterval; samengestelde score voor de mate van astmacontrole vanuit patiëntenperspectief (ACQ, Asthma Control Questionnaire); alle ongewenste effecten
- analyse volgens het **random effects model**; resultaten uitgedrukt in odds ratio's (OR) voor dichotome variabelen en in gemiddeld verschil of gestandaardiseerd gemiddeld verschil voor continue variabelen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten (*zie tabel*): geen klinisch relevant verschil tussen beide behandelingen

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaten (met gemiddelde studieduur).

Primaire uitkomstmaten	Vergelijking toevoeging LABA (salmeterol) versus LAMA (tiotropium)	OR of gemiddeld verschil (95% BI)	Aantal patiënten (aantal RCT's)	Commentaar
Exacerbaties die orale corticosteroïden vereisten (23 weken)	59/1 000 patiënten versus 62/1 000 patiënten	OR: 1,05 (0,50 tot 2,18)	1 755 (3)	geen verschil tussen beide opties
Gemiddelde score op de AQLQ* (22 weken)	5,6 versus 5,48 (5,42 tot 5,55)	gemiddeld verschil: -0,12 (-0,18 tot -0,05)	1 745 (4)	geen klinisch relevant verschil
Ernstige ongewenste effecten (22 weken)	25/1 000 patiënten versus 21/1 000 patiënten	OR: 0,84 (0,41 tot 1,73)	2 012 (4)	geen verschil tussen beide opties

* AQLQ: scores van 1 tot 7; hoe hoger de score hoe beter de kwaliteit van leven; minimaal klinisch relevant verschil=0,5.

- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met exacerbaties die hospitalisatie vereisten: geen verschil tussen beide opties

- aantal patiënten met eender welk ongewenst effect (ernstig of mineur): geen statistisch significant verschil
- mate van astma-controle (ACQ): klein statistisch significant verschil in het voordeel van salmeterol; het verschil ligt echter onder de drempel voor een minimaal klinisch relevant verschil
- éénsecondewaarde op het einde van het dosisinterval: klein statistisch significant verschil in het voordeel van tiotropium, maar dit verschil bevindt zich net onder de aanvaarde drempel voor een klinisch relevante verbetering (100-140 ml), omdat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval 90 ml bedraagt voor het verschil
- het niveau van bewijskracht was alleen hoog voor de AQLQ- en de ACQ-scores; voor de overige uitkomstmaten was het niveau van bewijskracht zeer zwak tot matig.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze systematische review met meta-analyse besluiten dat de directe evidentie voor de vergelijking van tiotropium (LAMA) met salmeterol (LABA) als toevoeging aan de behandeling van patiënten met astma onvoldoende onder controle met alleen inhalatiecorticosteroiden, beperkt is tot studies van minder dan 6 maanden. We weten niet wat het verschil is tussen beide opties op het vlak van exacerbaties en ernstige ongewenste effecten. Voor de ESW scoren LAMA's beter dan LABA's (matig niveau van bewijskracht) en LABA's scoren lichtjes beter dan LAMA's voor kwaliteit van leven (hoog niveau van bewijskracht), maar de effectgroottes zijn gering. De huidige beschikbare evidentie is te beperkt om te besluiten dat LAMA's een alternatief kunnen zijn voor LABA's als bijkomende behandeling van patiënten met astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. De gegevens over het effect van LABA's zijn voor deze indicatie immers beter gedocumenteerd.

Financiering van de studie

The National Institute for Health Research (U.K.).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De gegevensverzameling gebeurde zeer systematisch en rigoureuus en gaat verder dan de MECIR-standaarden (Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (5)). MECIR is een project van de Cochrane Collaboration dat aangeeft welke criteria verplicht of wenselijk zijn bij het opzetten en uitvoeren van een systematische review over het effect van therapeutische interventies. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies en discrepanties werden oplost in consensus of in overleg met een derde auteur. Niet-geblindeerde studies werden niet geëxcludeerd. De auteurs geven de studiekekenmerken van de geïncludeerde studies uitgebreid weer in tabelvorm. De gekozen primaire uitkomstmaten zijn klinisch relevante eindpunten voor RCT's die de behandeling van astma evalueren. De auteurs onderzochten de risico's van bias volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration (o.a. randomisatieprocedure, **geheimhouding van de toewijzing**, blinding van deelnemers en zorgverleners, **blinding van de uitkomstmeting**, onvolledige gegevens, selectieve rapportering van de uitkomstmaten). Een **funnel plot** voor het opzoeken van publicatiebias was niet mogelijk door het onvoldoende aantal studies in de verschillende meta-analyses. Voor het testen van de heterogeniteit gebruikten de auteurs de I^2 - en de Chi^2 -testen en waar mogelijk onderzochten ze in vooraf vastgelegde subgroepenanalyses de oorzaak van de heterogeniteit.

Resultaten in perspectief

Ondanks de goede methodologische kwaliteit van deze systematische review met meta-analyse is het nut van de resultaten voor de clinicus toch beperkt. De primaire gegevens zijn relatief schaars. De resultaten van de verschillende studies lopen uiteen waardoor de auteurs verplicht waren om voor de analyse het **random effects model** toe te passen. Door de statistische imprecisie van de vergelijkingen (merkbaar aan de zeer ruime betrouwbaarheidsintervallen als gevolg van de bovenvermelde beperkingen) daalde vaak het niveau van bewijskracht (volgens het GRADE-systeem). Ten slotte is de vastgestelde effectgrootte zeer gering.

Volgens het Europese Geneesmiddelenagentschap (6) en de American Thoracic Society/European Respiratory Society (7) zijn het aantal exacerbaties, de kwaliteit van leven, de longfunctie en een samengestelde score voor zelfcontrole van astma (ACQ) belangrijke primaire uitkomstmaten voor de evaluatie van de behandeling van astma. Deze uitkomstmaten zijn ook opgenomen in de hier besproken meta-analyse. We weten echter niet (*zie resultaten*) of bijvoorbeeld patiënten in de tiotropiumgroep bij een astma-aanval minder of meer nood hadden aan orale corticosteroiden dan de patiënten in de salmeterolgroep. In de tiotropiumgroep hadden 3 patiënten meer (op 1 000) een exacerbatie die het gebruik van een oraal corticosteroid vereiste. Door de imprecisie van de resultaten (ruim betrouwbaarheidsinterval) zou het werkelijke resultaat statistisch gezien echter ook kunnen liggen tussen 29 patiënten minder en 61 patiënten meer!

De statistisch significant betere resultaten in de salmeterolgroep op het vlak van kwaliteit van leven en astmacontrole liggen onder de drempel voor een minimaal klinisch relevant verschil. Hetzelfde geldt voor de statistisch significant betere ESW op het einde van het dosisinterval in de tiotropiumgroep. Dit resultaat komt overigens niet overeen met de resultaten van andere longfunctietesten zoals de FVC (geforceerde vitale capaciteit) op het einde van het dosisinterval die niet verschilt tussen beide behandelingsopties.

Ernstige ongewenste effecten (gerapporteerd in 4 RCT's met 2 022 patiënten) kwamen zeer weinig voor, maar de studieduur was kort (14 tot 24 weken, *zie tabel*).

Besluit van Minerva

De RCT's in deze systematische review met meta-analyse maken een rechtstreekse vergelijking tussen tiotropium en salmeterol als toevoeging aan de behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. De bewijskracht is beperkt door de korte duur van de studies (niet langer dan 6 maanden). Door de onvoldoende precisie van de resultaten weten we niet hoe beide moleculen zich positioneren ten opzichte van elkaar op het vlak van exacerbaties en ernstige ongewenste effecten. Aangezien het gebruik van LABA's (salmeterol) beter wetenschappelijk onderbouwd is, blijven ze eerste keuze als toevoeging bij de behandeling van astma die onvoldoende onder controle is met alleen inhalatiecorticosteroiden. Lopende studies zullen uitmaken of we deze aanbeveling kunnen bevestigen of moeten ontkrachten.

Voor de praktijk

De GINA-richtlijn voorziet een step-up-aanpak en raadt voor astma in de stadia 3 en 4 aan om LABA toe te voegen aan inhalatiecorticosteroiden (8). Voor stadium 4 vermeldt de richtlijn ook de optie om tiotropium (LAMA) toe te voegen in de vorm van Respimat® doseeraerosol. Aangezien de huidige evidentie beperkt is en er geen bewijskracht van hoog niveau beschikbaar is, kunnen we deze bijkomende optie niet ondersteunen. Tiotropium is overigens duurder dan LABA's die wetenschappelijk wel goed onderbouwd zijn. Ten slotte zou het risico van ernstige ongewenste effecten met LABA's - steeds in associatie met ICS wegens het verhoogde mortaliteitsrisico bij monotherapie - bij onvoldoende gecontroleerd astma volgens de best mogelijke maatstaven vermeerderen met 3/1 000 over 3 maanden. Dit moeten we voor elke patiënt afzonderlijk afwegen tegen de symptomatische verbetering (9).

Merknamen

- tiotropium: Spiriva®
- salmeterol: Serevent®

Referenties

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al, GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
2. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.
3. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26. (TALC-study)
4. Chevalier P. Tiotropium ook geschikt voor astma? *Minerva* 2010;9(10):110-1.
5. Cochrane Editorial Unit. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR). Version 2.3. December 2013. <http://editorial-unit.cochrane.org/mecir>; en http://editorial-unit.cochrane.org/sites/editorial-unit.cochrane.org/files/uploads/MECIR_conduct_standards%202.3%2002122013_0.pdf
6. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2013. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma [draft online].
7. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention. 2016:15-6.
9. Cates CJ, Wieland LS, Oleszczuk M, Kew KM. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 2.

Is het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan het basisonderzoek zinvol voor de detectie van kanker na een episode van spontane veneuze trombo-embolie?

Referentie

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.

Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Klinische vraag

Wat is de waarde van het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan een beperkte screening voor de vroegtijdige opsporing van kanker en voor de preventie van mortaliteit bij volwassen patiënten met een eerste episode van een spontane veneuze trombo-embolie?

Achtergrond

Een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolus) kan een vroeg signaal zijn van kanker (1). In het eerste jaar na een spontane veneuze trombo-embolie (VTE) is bij tot 10% van de patiënten een maligniteit vastgesteld (2). Een spontane VTE wordt niet veroorzaakt door tijdelijke risicofactoren zoals trauma, chirurgische ingreep, langdurige immobilisatie of zwangerschap. Is het mogelijk om bij deze patiënten een onderliggende maligniteit uit te sluiten? De huidige aanpak van deze problematiek varieert vrij sterk en veel patiënten krijgen het voorstel om een CT-scan van abdomen en bekken te laten uitvoeren. Het werkelijke klinische voordeel van deze CT-scan is weinig onderzocht. De vraag naar de meerwaarde op het vlak van vroegtijdige opsporing van kanker, maar vooral op het vlak van mortaliteit is relevant, temeer door de mogelijke ongewenste effecten (bestraling), de kosten en het risico van overdiagnose.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met een eerste episode van spontane, symptomatische VTE (proximale diepe veneuze trombose van de onderste ledematen en/of longembolie); spontane VTE gedefinieerd als VTE zonder actieve kanker, zwangerschap, trombofilie, spontane VTE in de voorgeschiedenis of voorbeschikte risicofactoren (bv. immobilisatie of majeure chirurgische ingreep in de 3 maanden voorafgaand aan de studie); verwezen naar 1 van de 9 deelnemende, gespecialiseerde Canadese trombosediensinstellingen
- exclusiecriteria: patiënten jonger dan 18 jaar, lichaamsgewicht >130 kg, allergisch aan contraststoffen, met nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml per minuut), claustrofobie of agorafobie, ulceratieve colitis of glaucoom; patiënten die weigerden of niet in staat waren om te tekenen voor informed consent
- inclusie van 854 patiënten; gemiddelde leeftijd van 54 jaar; meestal mannen
- van de 854 patiënten had 67,4% een diepe veneuze trombose, 32,6% een longembolus en 12,3% beide.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, open-label studie
- randomisatie over 2 interventies binnen de 21 dagen na de episode van VTE:
 - beperkte screening op maligniteit (n=431): volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie; indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd: screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van de leeftijd op basis van de aanbevelingen van de 'Canadian Task Force on Preventive Health Care and the U.S. Preventive Services Task Force'
 - uitgebreide screening op maligniteit: beperkte screening + CT-scan van abdomen en pelvis (n=423) met gebruik van contraststof en inclusie van o.m. virtuele coloscopie en gastroscopie
- follow-up gedurende 1 jaar: evaluatie op vaste tijdstippen aan de hand van een checklist voor het opsporen van o.a. een nieuwe diagnose van eender welke vorm van kanker die nadien bevestigd moest worden door middel van biopsie, en voor de incidentie van recidiverende VTE en ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: nieuwe maligniteit bij patiënten met een negatief screeningsresultaat en gedetecteerd binnen 1 jaar na de screening (zogenoemde 'missed cancer')
- secundaire uitkomstmaten: verschil in kankergelateerde mortaliteit na 1 jaar; verschil in globale mortaliteit na 1 jaar; gemiddelde tijd tussen randomisering en kankerdiagnose tijdens de follow-up; totaal aantal patiënten met een nieuwe diagnose van kanker; incidentie van recidiverende VTE
- **intention to screen-analyse**
- vergelijking van het aantal niet-ontdekte maligniteiten in beide groepen aan de hand van een tweezijdige, ongecorrigeerde **Fisher exact test**; berekening van de tijd tot kankerdiagnose tijdens de follow-up met de **Kaplan-Meier-curve**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - geen statistisch significant verschil ($p=0,28$) in totale incidentie van nieuw-geïdiagnosticeerde kanker: 3,2% (n=14) bij beperkte screening en 4,5% (n=19) bij uitgebreide screening
 - aantal patiënten met niet-ontdekte kanker (kanker ontdekt nadat volgens de screeningsstrategie de patiënt kankervrij was): 29% bij beperkte screening (n=4 op 14, 95% BI van 8 tot 58) en 26% bij uitgebreide screening (n=5 op 19, 95% BI van 9 tot 51); geen statistisch significant verschil tussen beide groepen ($p=1$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil voor kankergelateerde mortaliteit tijdens de follow-up: 1,4% in de beperkte en 0,9% in de uitgebreide screeningsgroep ($p=0,75$)
 - geen statistisch significant verschil voor de gemiddelde tijd tussen randomisering en kankerdiagnose: 4,2 maanden in de beperkte en 4 maanden in de uitgebreide screeningsgroep ($p=0,88$)
 - geen statistisch significante verschillen voor de andere secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie de prevalentie van kanker laag is. Routinematig screenen met CT-scan van abdomen en bekken heeft geen klinisch relevant voordeel.

Financiering van de studie

Heart and Stroke Foundation of Canada.

Belangenconflicten van de auteurs

13 van de 19 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; 6 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van de Heart and Stroke Foundation in Canada en/of van verschillende farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is duidelijk beschreven en lijkt correct. De auteurs vermelden expliciet dat er geen sprake is van 'ghost-writing': alleen de onderzoekers die deelnamen aan de studie, werkten mee aan de redactie van het artikel. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. Het is een open-label studie. Volgens protocol moesten alle patiënten gescreend worden op kanker en ongeveer alle patiënten in beide groepen volgden dit correct op (99% in de beperkte screeningsgroep en 92% in de uitgebreide screeningsgroep). Bij de patiënten in de beperkte screeningsgroep werd geen sham-radiografisch onderzoek uitgevoerd. De zorgverleners waren op de hoogte van de initiële screeningsstrategie van elke patiënt, maar het is weinig waarschijnlijk dat deze vorm van bias een belangrijke rol gespeeld heeft, omdat de uitkomstmaat op een objectieve manier gemeten is (kanker bevestigd door biopsie). Alle patiënten hadden ook duidelijke instructies gekregen om contact op te nemen met het onderzoeksteam bij tekenen of symptomen van kanker op basis van de checklist. De powerberekening en de drempel voor een klinisch relevant verschil waren gebaseerd op vorige studies (absolute vermindering van 3% in aantal gemiste maligniteiten (primaire uitkomstmaat) bij het toevoegen van een CT-scan aan de beperkte screening).

Interpretatie van de resultaten

De primaire uitkomstmaat 'gemiste maligniteit' kan mogelijk voor begripsverwarring zorgen. Het zou kunnen dat de kanker die vastgesteld is tijdens de follow-up (2 patiënten met acute leukemie, 2 met gynaecologische kanker, 1 met melanoom, 2 met colorectale kanker, 1 met prostaatkanker en 1 met pancreaskanker) niet detecteerbaar was op het ogenblik van de basisscreening, ofwel door de screeningsmethode ofwel door de trage evolutie van de aandoening. De power en de duur van de follow-up waren misschien onvoldoende toereikend om een effect te kunnen vaststellen op belangrijke secundaire uitkomstmaten zoals mortaliteit, zelfs al stellen de auteurs in hun introductie dat 60% van de maligniteiten vrij snel na de episode van veneuze trombo-embolie gedetecteerd wordt en dat de incidentie nadien gradueel afneemt met de tijd en na 1 jaar overeenkomt met de incidentie bij de algemene bevolking. Deze laatste veronderstelling komt overeen met de duur van de follow-up die ze kozen voor de primaire uitkomstmaat. De natuurlijke evolutie van de gemiste maligniteiten in de hier besproken studie is zeer variabel en om een effect op mortaliteit te kunnen aantonen is het mogelijk dat een langere follow-up noodzakelijk was. De opvolging was niet zozeer pragmatisch, maar wel systematisch en waarschijnlijk omvangrijker dan bij de gebruikelijke zorg, en dat kan theoretisch gezien geleid hebben tot een geringere effectgrootte van de interventie. Het risico van overdiagnose is hier niet onderzocht (bv. incidentele kanker op scan) en de auteurs vermelden dat de bestraling door het type abdominale scan overeenkomt met het risico van 442 RX-thoraxonderzoeken (3). De onderzochte interventie lijkt extrapolieerbaar naar de Belgische context, omdat de auteurs een hypothese testen die kan leiden tot een afname van het gebruik van diagnostische middelen, wat zeker belangrijk is in de eerste lijn. In deze zorgcontext heeft de huisarts op zijn minst de mogelijkheid om de patiënt individueel advies en informatie te geven.

Deze studie zet een correct kwaliteitsvol protocol op voor de opvolging van patiënten met spontane VTE: volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie en, indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd, screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van leeftijd en geslacht. Dat kan ook door de huisarts gecoördineerd worden. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2015) besluiten de auteurs evenwel dat de bewijskracht voor het opsporen van niet-gediagnosticeerde kanker na een eerste episode van spontane VTE zwak is,

zowel op het vlak van daling in kankergerelateerde mortaliteit als op het vlak van daling in globale mortaliteit en dat er dus geen conclusies getrokken kunnen worden over het nut van deze screening (4).

Besluit van Minerva

Deze relevante studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat na een eerste episode van spontane veneuze trombo-embolie, het toevoegen van een CT-scan van abdomen en pelvis aan een beperkte screening geen meerwaarde biedt ten opzichte van alleen een beperkte screening om niet-gediagnosticeerde kanker op te sporen en tot meer blootstelling aan bestraling leidt.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard over diepe veneuze trombose en longembolie (2015) raadt alleen klinisch onderzoek aan voor de detectie van niet-gediagnosticeerde kanker en geen systematische screening bij patiënten met veneuze trombo-embolie (5). NICE (2012) adviseert bij patiënten met een eerste episode van spontane veneuze trombose in eerste instantie anamnese, volledig klinisch onderzoek, RX-thorax en bloed- en urine-onderzoek (6). Alleen bij patiënten ouder dan 40 jaar die op basis van het initiële onderzoek geen tekenen of symptomen van kanker vertonen, raadt NICE aan om een CT-scan van abdomen en pelvis uit te voeren.

De resultaten van de hier besproken RCT tonen aan dat bij patiënten met een eerste episode van VTE, een systematische screening met CT-scan van abdomen en pelvis geen meerwaarde biedt ten opzichte van het basisbilan dat bestaat uit een volledige anamnese, klinisch onderzoek, algemeen bloedonderzoek, thoraxradiografie en, indien in de voorbije 2 jaar niet uitgevoerd, screening op borstkanker, cervixkanker en prostaatkanker in functie van leeftijd en geslacht. We kunnen dus geen uitspraak doen over het nut van CT-scan van abdomen en pelvis om te screenen naar niet-gediagnosticeerde kanker bij patiënten met een eerste episode van spontane VTE.

Referenties

1. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
2. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-33.
3. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.
4. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in patients with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
5. NHG-werkgroep Diepe veneuze trombose en longembolie. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2015;58:26-35.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guidelines [CG144]. Published: 2012.

Actinische keratose: is fluorouracil werkzaam op lange termijn?

Referentie

Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al; Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention (VAKCC) Trial Group. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2015;151:952-60.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Heeft de applicatie gedurende 4 weken van fluorouracil crème 5% op het gezicht en op de oren in vergelijking met placebo, na een opvolging van 2,6 jaar een gunstig effect op het aantal actinische keratoseletsels en het aantal supplementaire behandelingen bij ouderen met minstens 2 keratinocytcarcinomen in de voorgeschiedenis?

Achtergrond

De meest frequente vorm van niet-melanome huidkanker is keratinocytcarcinoom (of epithelioom) (80% hiervan zijn basaalcelcarcinomen en 20% spinocellulaire carcinomen).

Actinische keratose kan evolueren naar niet-melanome huidkanker met een risico van 0 tot tot 0,53% per letsel per jaar bij patiënten met een voorgeschiedenis van epithelioom (1). Fluorouracil is één van de mogelijke topische behandelingen van actinische keratose, heeft een bewezen effect op genezing en vermindert het aantal letsels (2). De werkzaamheid was tot nu toe alleen aangetoond in studies met een opvolging van hoogstens 6 maanden na behandeling (3). De hier besproken studie evalueert het effect op langere termijn.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met hoog risico voor keratinocytcarcinoom (voorgeschiedenis van minstens 2 keratinocytcarcinomen in de 5 voorafgaande jaren waarvan minstens 1 op gezicht of oren); op geen enkele plaats van het lichaam huidkanker vastgesteld bij de randomisatie; actinische keratose op gezicht of oren niet vereist bij aanvang van de studie
- patiëntkenmerken: 984 patiënten (V.S.); gemiddelde leeftijd 71 jaar; 98 tot 99% mannen; 85% eerder behandeld voor actinische keratose; 16 tot 20% eerder behandeld met topisch 5-fluorouracil; bij aanvang van de studie gemiddeld 10 tot 11 actinische keratosen op gezicht of oren; geen significante verschillen in patiëntkenmerken tussen de 2 onderzoeksgroepen
- exclusiecriteria: o.a. huidige of eerdere behandeling voor actinische keratose op gezicht of oren in de voorbije 3 jaar; actuele of vroegere behandeling met systemisch fluorouracil of oraal capecitabine in de voorbije 3 jaar; allergie voor zonnebrandcrème, triamcinolon of fluorouracil; solide orgaantransplantatie; genetische stoornis met hoger risico van huidkanker; blootstelling aan arsenicum; psoraleenbehandeling + UV-A; cutaan T-cel-lymfoom; huidige of eerdere bestraling van gezicht of oren; sterk verhoogd risico van mortaliteit; onder behandeling met methotrexaat.

Onderzoeksopzet

- de VAKCC-studie (Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention trial) is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (V.S.) met blinding van de evaluatie van de behandeling; de hier besproken publicatie bevat de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten van deze RCT
- interventie: applicatie van fluorouracil crème 5% op gezicht en oren (n=468) versus placebocrème als controle (n=464), tweemaal per dag gedurende 4 weken (56 doses); alle patiënten kregen informatie over huidkanker en bescherming tegen de zon en ook gratis zonnebrandcrème met uitleg over het gebruik
- duur follow-up: controlebezoek om de 6 maanden na randomisatie; gemiddelde follow-up van 2,6 jaar
- analyse: **Kaplan-Meier** voor vergelijking van de tijd tot de eerste behandeling voor actinische keratose in beide groepen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (in de RCT): tijd tot diagnose van een eerste keratinocytcarcinoom op gezicht of oren met chirurgische behandeling (volgens protocol NCT00847912 op ClinicalTrials.gov (4))
- secundaire uitkomstmaten: niet vermeld in het geregistreerde onderzoeksprotocol en zeer onduidelijk beschreven in de publicatie: ‘werkzaamheid op lange termijn van fluorouracil voor de behandeling van actinische keratose’, ‘de parameters die in dit model vergeleken worden zijn het aantal letsels van actinische keratose, het aantal hypertrofe letsels, het percentage patiënten zonder actinische keratose, het aantal letselbehandelingen naar aanleiding van of tussen de 6-maandelijkse controlebezoeken’
- veiligheid: ongewenste effecten (erytheem, pruritus, branderig gevoel, overgevoeligheid, oedeem, enz...).

Resultaten

- 932 van de 954 gerandomiseerde patiënten opgenomen in de analyse; 84% van de patiënten in de fluorouracilgroep en 83% in de placebogroep met 2 jaar opvolging en resp. 40 en 38,5% met 3 jaar opvolging
- primaire uitkomstmaat: niet vermeld in deze publicatie
- evolutie van het aantal actinische keratosen: in de fluorouracilgroep verminderde het aantal letsels van 11,1 bij aanvang naar 3 letsels na 6 maanden (73% reductie); in de placebogroep verminderde het aantal letsels van 10,7 naar 8,1 (23% reductie); na 6 maanden was het aantal letsels in de fluorouracilgroep dus lager dan in de placebogroep (verschil van 8,1 versus 3; $p < 0,001$), maar na 42 maanden was het verschil alleen nog statistisch significant wanneer de auteurs zeer ingewikkelde statistische modellen toepasten (een algemene effectschatting die rekening hield met het toevallige effect en met correlaties binnen de herhaalde metingen)
- aantal hypertrofe letsels: de meerwaarde van fluorouracil is randsignificant na 6 maanden ($p = 0,05$), maar niet significant na 42 maanden
- statistisch significant minder letselbehandelingen in de fluorouracilgroep tot 24 maanden na randomisatie, maar nadien niet meer.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de applicatie van een eenmalige kuur met fluorouracil crème 5% effectief is voor de vermindering van het aantal letsels van actinische keratose en van de noodzaak om langer dan 2 jaar lokaal te behandelen.

Financiering van de studie

Office of Research and development Cooperative Studies Program, US Department of Veterans Affairs, dat tussenkwam in de studie vanaf de opzet tot de publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie van de 15 auteurs verklaren belangenconflicten te hebben, 2 van hen bij verschillende farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Op het eerste gezicht lijkt dit een boeiende publicatie: behandeling van actinische keratose met een ongebruikelijke concentratie van fluorouracil en een evaluatie op langere termijn dan tot nu toe gebeurde voor de indicatie actinische keratose. Het vooraf gepubliceerde onderzoeksprotocol leek ook interessant en de primaire uitkomstmaat was een hard eindpunt. Bij nader inzicht bleken toch enkele zeer belangrijke beperkingen op te duiken. Een eerste beperking is de klinische diagnose van actinische keratose, zonder histologische bevestiging. In een vroeger onderzoek over de betrouwbaarheid van meetinstrumenten bij het beoordelen van actinische keratose stelden de auteurs vast dat er discrepanties waren tussen de dermatologen (die overigens ook de letsels in de hier besproken studie beoordeelden) bij de diagnostiek van actinische keratose (5). Een andere beperking was de uitkomstmaat 'nood aan supplementaire behandeling': de dermatologen konden zelf een behandeling kiezen op basis van hun klinisch oordeel. Er bestaan geen duidelijke klinische richtlijnen hierover. Topisch fluorouracil kan ernstige huidreacties veroorzaken. Het is mogelijk dat de eindbeoordelaars hieruit de werkelijke behandeling konden afleiden, zodat de blinding van de uitkomstmaten niet gegarandeerd is. De eerste evaluatie had weliswaar plaats 6 maanden na de randomisatie, maar een bevraging van de patiënt of de lokale reacties al verdwenen waren, kon nog steeds de werkelijke behandeling doen vermoeden. De belangrijkste en meest onoverkomelijke beperking van deze publicatie is het feit dat het een evaluatie is van secundaire uitkomstmaten die niet in het oorspronkelijke onderzoeksprotocol zijn opgenomen en dat de resultaten van de primaire uitkomstmaat nergens gepubliceerd zijn.

Interpretatie van de resultaten

Uit deze publicatie blijkt dat bij patiënten met minstens 2 niet-melanome huidkankers in de voorgeschiedenis, de preventieve applicatie van fluorouracil crème 5% tot minder letsels van actinische keratose leidt dan placebo. Ook het aantal patiënten zonder actinische keratose neemt toe. Beide onderzoeksgroepen kregen wel algemene preventieve maatregelen (bv. zonnebrandcrème). Het effect lijkt te verminderen met de tijd: het verschil is significant na 6 maanden, maar niet meer vanaf 30 weken opvolging. Het aantal supplementaire behandelingen is lager in de fluorouracilgroep, maar na 24 maanden is er geen statistisch significant verschil meer in het aantal behandelingen per patiënt, terwijl het cumulatieve aantal supplementaire behandelingen lager blijft in de fluorouracilgroep. Het aantal hypertrofe letsels verschilt niet significant tussen beide groepen, maar het aantal gevallen is laag (waarschijnlijk door te weinig power voor deze uitkomstmaat).

De resultaten lijken gunstig, maar toch moeten we rekening houden met het feit dat deze publicatie intermediaire uitkomstmaten hanteert, want de uiteindelijke doelstelling van de behandeling van actinische keratose is de preventie van een evolutie van de letsels naar keratocytcarcinoom. In hun publicatie rapporteren de auteurs geen gegevens over de ongewenste effecten.

Resultaten in perspectief

In vroegere studies met fluorouracil versus placebo voor de behandeling van actinische keratose gebruikte men de crème aan een concentratie van 0,5%. In 2012 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse met een evaluatie van alle beschikbare behandelingen van actinische keratose (2). De auteurs includeerden 83 RCT's met 10 036 deelnemers (waarvan 3 RCT's (522 deelnemers) het effect evalueerden van fluorouracil crème 0,5%). Over het effect van de behandelingen op de incidentie van basaalcelcarcinoom vonden de auteurs geen gegevens in de studies. Fluorouracil crème had een gunstiger effect op de complete verdwijning van de letsels (primaire uitkomstmaat) dan placebo met een RR van 8,86 (95% BI van 3,67 tot 21,44). Het effect van

fluorouracil op het aantal patiënten met volledige genezing was vergelijkbaar met het effect van imiquimod crème 5% (RR 1,85 met 95% BI van 0,41 tot 8,33). De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat lokale behandelingen met diclofenac, fluorouracil, imiquimod of ingenol mebutaat een vergelijkbare werkzaamheid hebben, maar dat de ongewenste effecten en de cosmetische resultaten verschillen. Zo geven imiquimod en fotodynamische therapie betere cosmetische resultaten dan cryotherapie en fluorouracil.

Besluit van Minerva

Deze publicatie van een RCT bij patiënten met minstens 2 keratinocytcarcinomen in de voorgeschiedenis toont aan dat het aanbrengen van fluorouracil crème 5% op gezicht en oren gedurende 4 weken in vergelijking met placebo na een follow-up van gemiddeld 2,6 jaar, een gunstig effect heeft op de evolutie van het aantal actinische keratosen en op de nood aan supplementaire behandelingen. Over de preventie van niet-melanome huidkanker (primaire uitkomstmaat) zijn er geen resultaten beschikbaar.

Voor de praktijk

Een op consensus gebaseerde richtlijn van Europese dermatologen (2015) adviseert bescherming tegen de zon als algemene maatregel en cryotherapie als eerste keuze behandeling bij enkelvoudige letsels (minstens 1 en hoogstens 5 palpabele of zichtbare letsels per lichaamsgebied of per aangedaan lichaamsdeel) (6). In de andere gevallen beveelt deze richtlijn de applicatie aan van fluorouracil crème 0,5%, imiquimod crème 3,75%, ingenol mebutaatgel 0,015% tot 0,05%, fotodynamische therapie met 5-aminolevulinezuur of methylaminolevulinaat (sterk niveau van aanbeveling). In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2012) besluiten de auteurs dat fotodynamische therapie bij een enkelvoudig letsel effectiever is dan cryotherapie en een beter cosmetisch resultaat geeft, terwijl de lokale behandelingen (o.a. fluorouracil crème 0,5%) een vergelijkbaar effect hebben (2). De hier besproken publicatie is van middelmatige methodologische kwaliteit en brengt geen nieuwe elementen aan voor de bewijskracht van fluorouracil.

Merknaam

- fluorouracil crème: Efudix®

Referenties

1. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:502-18.
2. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.
3. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, et al. Effect of a 1-week treatment with 0,5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004;140:813-6.
4. Clinicaltrials.gov. CSP#562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCCT). Identifier : NCT00847912. ClinicalTrials.gov last verified : October 2015 (geraadpleegd op 14 november 2015).
5. Chen SC, Hill ND, Veledar E, et al. Reliability of quantification measures of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013;169:1219-22.
6. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis. International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF) 2015 (Short version).
URL: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=23:guideline-management-of-actinic-keratoses-update-2015>



Vergelijking van twee behandelingen in non-inferioriteitsstudies: beperkingen van de courant gebruikte hazard ratio (HR)

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Minerva publiceerde in 2009 een algemene methodologische bijdrage over het nut, de beperkingen en de valkuilen van non-inferioriteitsstudies (1). Later gingen we meer specifiek in op de problemen met de marges voor non-inferioriteit (2) en met de drempel voor een klinisch relevante verbetering (3).

In non-inferioriteitsstudies gebruikt men vaak de hazard ratio (HR) om het verschil te berekenen tussen 2 behandelingen. Uno et al. publiceerden in 2015 een onderzoek waarin ze de beperkingen van deze werkwijze illustreren aan de hand van de gegevens uit 2 studies (4). Ze stellen ook alternatieven voor die een meer precieze inschatting van het verschil en een vanuit klinisch oogpunt beter interpreteerbaar verschil geven.

Eén van de 2 voorbeelden die Uno et al. gebruiken in hun onderzoek, is een publicatie van 2 studies die het effect evalueren op cardiovasculaire gebeurtenissen en bloeddruk van celecoxib voor de preventie van colorectaal carcinoom (5). Minerva gaf in 2007 commentaar op één van beide studies (6). De uitkomstmaat voor cardiovasculaire veiligheid is de tijd tot een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en hartfalen.

Voor de patiënten die gedurende 36 maanden behandeld worden met celecoxib 400 mg, bedraagt de HR voor cardiovasculaire veiligheid versus placebo 3,35 (95% van 1,44 tot 7,81 en $p=0,005$). Dat komt overeen met een absolute risicotoename van 2,0% (95% BI van 0,8 tot 3,2%) over 36 maanden.

De precisie van de schatting van de resultaten op basis van de HR hangt hoofdzakelijk af van het aantal vastgestelde gebeurtenissen en niet onmiddellijk van de blootstellingstijd of van de steekproefgrootte van de onderzochte populatie. Als de incidentie van de gebeurtenissen laag is, zal in de studie een vrijwel onmogelijk hoog aantal gebeurtenissen moeten optreden om het vooropgestelde criterium van non-inferioriteit voor de HR te kunnen bereiken.

Als het specifiek gaat over de evaluatie van de veiligheid van een behandeling, is de blootstellingstijd klinisch belangrijker dan het aantal vastgestelde gebeurtenissen in een non-inferioriteitsstudie. Als de blootstellingstijd van de patiënt voldoende lang is, zijn er methodologische alternatieven voor de HR die klinisch beter interpreteerbaar zijn, zelfs bij een laag aantal gebeurtenissen.

In de celecoxibstudies verandert het (fictieve) toevoegen van 1 000 periodes supplementaire blootstellingstijd met hetzelfde aantal gebeurtenissen weinig aan de HR: 3,29 (95% BI van 1,41 tot 7,67). De absolute risicotoename vermindert echter naar 0,9% (95% BI van 0,3 tot 1,6%) en is een meer precieze schatting (minder ruim betrouwbaarheidsinterval). Het absolute risicoverschil (toename of afname) is in dit geval preciezer en instructiever dan de HR.

Een ander probleem bij de interpretatie van de HR is de variabiliteit ervan tijdens de studieduur. Als de HR niet constant is in de tijd (wat betekent dat er niet voldaan is aan de proportional hazards

aanname, of eenvoudiger uitgedrukt dat de cumulatieve incidentiecurves niet parallel verlopen), is de klinische betekenis van de HR niet duidelijk. Er bestaat geen test met voldoende power om uit te maken of het proportioneel hazards model geschikt is.

In de celecoxibstudies is er tijdens de eerste 10 maanden van de behandeling geen duidelijke scheiding van de cumulatieve incidentiecurves voor celecoxib en placebo en op een bepaald moment kruisen de curves elkaar zelfs. Dat betekent dat er mogelijk niet voldaan is aan de hypothese van een proportionele evolutie van de hazards.

Om de onzekerheden bij de klinische interpretatie van de HR in non-inferioriteitsstudies op te vangen, stellen Uno et al. voor om de resultaten uit te drukken in absoluut risicoverschil of in ‘**restricted mean survival time**’ (RMST).

Bij 36 maanden behandeling met celecoxib is er, zoals hoger vermeld, een absolute risicotoename van 2,0% (95% BI van 0,8 tot 3,2%). Over dezelfde periode bedraagt de RMST 35,33 maanden in de celecoxibgroep en 35,76 maanden in de placebogroep. Het verschil bedraagt dus 0,43 maanden (95% BI van 0,08 tot 0,78) wat overeenkomt met 13 dagen (95% BI van 2 tot 24). Anders uitgedrukt toont de analyse op basis van de RMST aan dat de periode waarin patiënten behandeld met celecoxib vrij zijn van cardiovasculaire gebeurtenissen gemiddeld hoogstens 24 dagen korter is dan de periode waarin de patiënten uit de placebogroep vrij zijn van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Besluit

Deze publicatie vestigt de aandacht op een ander probleem dan de drempel voor non-inferioriteit bij de interpretatie van de resultaten van non-inferioriteitsstudies, namelijk het gebruik van de HR voor de evaluatie van de veiligheid (ongewenste effecten) van een behandeling. In dit geval is de blootstellingstijd aan de te evalueren behandeling de belangrijkste parameter. Als de incidentie van ongewenste effecten laag is, zijn het absolute risicoverschil en de ‘restricted mean survival time’ (RMST) tot een specifiek punt in de tijd vanuit klinisch oogpunt gemakkelijker te interpreteren dan de HR.

Referenties

1. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
2. Chevalier P. Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil. *Minerva* 2011;10(8):103.
3. Chevalier P. Het minimaal klinisch relevante verschil. *Minerva* 2015;14(3):37.
4. Uno H, Wittes J, Fu H, et al. Alternatives to hazard ratios for comparing the efficacy or safety of therapies in noninferiority studies. *Ann Intern Med* 2015;163:127-34.
5. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al; APC and PreSAP Trial Investigators. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028-35.
6. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.