

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's body forms a vertical line, and its wings are spread out at the top. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Passend bewijs: een verkenning van de grens van 'Evidence-Based Medicine' M. Lemiengre	49
Minerva	Langdurig exclusieve borstvoeding en risico van astma en allergie M. Van Winckel	50
	Minder antibiotica, minder resistentie? J.L. Belche, P. Chevalier	52
	'Treatment review' door de apotheker met feedback aan de huisarts T. Christiaens	54
	NSAID's voor lage rugpijn? P. Chevalier	56
	Chirurgische versus niet-chirurgische behandeling van degeneratieve spondylolisthese K. de Geeter	58
	Ischias: heilkunde versus verlengde conservatieve behandeling K. de Geeter	60
	Lokaal of oraal ibuprofen voor pijnlijke knieartrose? P. Chevalier	62
	EBM-begrippen Een meta-analyse kritisch lezen...	64
	Verklarende woordenlijst	

Mei 2008

volume 7 ~ nummer 4



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

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

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman,
Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Marlies Vereycken (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Jan Heyrman, Beukenlaan 22, B-3001 Heverlee

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- K. de Geeter, Dienst Orthopedie, Sint-Maria Ziekenhuis, Halle
- M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

Passend bewijs: een verkenning van de grens van 'Evidence-Based Medicine'

Marc Lemiengre

Wetenschappelijk bewijs in opmars

Bij beslissingen rond het medisch handelen waren er tot voor kort slechts twee partijen betrokken, namelijk de arts en de patiënt. Sinds het laatste kwart van vorige eeuw kwam hier nog een vrij opdringerige partij bij: de wetenschapper. We kunnen niet voorbijgaan aan het feit dat het belang van het wetenschappelijke bewijs steeds maar toeneemt. Dit tijdschrift is hiervan het sprekende bewijs. Minerva heeft net de bedoeling dit wetenschappelijke bewijs toe te lichten en te voorzien van commentaar en wordt zowel door de universiteiten als door de zorgverzekeraars, de overheid en de professionele verenigingen ondersteund. Hoewel Sacket het altijd had over drie betrokken partijen, namelijk de patiënt, de arts en de wetenschap, vindt men in de term 'evidence based medicine' weinig terug over de eerste twee¹. Krijgt de arts hier voldoende ruimte om tegemoet te komen aan de waarden, de verlangens of de zorgdoelen van de patiënt?

Van een hiërarchische bewijsvoering naar een gepaste bewijsvoering

De hiërarchie van bewijsvoering is de basis voor de systematiek van EBM om te bepalen of een bepaalde interventie al dan niet gepaard gaat met gezondheidswinst. De 'randomised controlled trial' (RCT) wordt hierbij naar voor geschoven als gouden standaard. Zowel de onderzoeksmethodiek, de statistische analyse van de resultaten en de manier van rapportering, met het Engels als taalvehikel, heeft een grote standaardisering voor gevolg. Dit maakt een snelle internationale verspreiding en een eventuele implementatie van resultaten mogelijk². Deze methodiek biedt aan de arts een onovertroffen steun bij zijn klinisch handelen. De manier waarop we momenteel frequent voorkomende aandoeningen in de cardiologie, pneumologie, infectiologie en oncologie benaderen, zou ondenkbaar zijn zonder de steun van kwalitatief goede RCT's. Niet alle vormen van zorg lenen zich echter tot deze onderzoeksmethode. Deze beperkingen kunnen zowel van methodologische, financiële, culturele als van ethische aard zijn. Ze verplichten onderzoekers uit te wijken naar onderzoeksdesigns die zich binnen de hiërarchie van bewijsvoering op een lager niveau situeren, maar daarom niet minder belangrijk zijn. Voorbeelden van deze zorgterreinen zijn legio: chirurgische interventies, zeer zeldzame ziekten, te grote verschillen binnen de patiëntengroep die éénvormige resultaten moeilijk maken, preventieve interventies waarbij een zeer groot aantal patiënten nodig is waardoor de resultaten, in termen van gezondheidswinst, jaren op zich laten wachten^{3,4}. Op verschillende terreinen, zeker in de eerstelijnszorg, bestaan gewoon geen of weinig onderzoeksgegevens en zijn we verplicht terug te vallen op het best beschikbare bewijs, extrapolaties op basis van

fysiologische overwegingen⁵ of een consensus tussen betrokken professionelen. Juist dan dreigt de valkuil dat men het onderscheid niet meer kan maken tussen 'niet bewezen effectief' en 'bewezen niet effectief'. Hierdoor kunnen zorgvormen waarvoor geen evidentie bestaat, afgedaan worden als 'bewezen niet effectief'. Sommige vormen van hulpverlening waar 'zorg' de essentie uitmaakt, zoals palliatieve zorg of zorg voor hoogbejaarden, kunnen enkel gevat worden binnen het kader van kwalitatief onderzoek of narratieve verslaggeving. Wat een verlies zou het betekenen indien aandacht, betrokkenheid, zorgvuldigheid en tijd uit het beeld zouden verdwijnen bij gebrek aan hard bewijs van doeltreffendheid. Hard bewijs als argument is zeer verleidelijk. Maar nog enkel doen waar er bewijs voor bestaat, is een onmenselijke verschraling van het zorglandschap⁶.

Goed bestuur?

EBM lijkt een manier te zijn om op een apolitieke manier keuzes te maken in de zorg. De consequenties van deze keuzes zijn echter wel politiek. De realiteit is immers dat de meeste bewijzen gebaseerd zijn op experimenten gefinancierd door de farmaceutische industrie. Deze richt zich vooral op een publiek van welstellende westerlingen terwijl onderzoek naar aandoeningen in de lagere socio-economische klassen of naar ziekten in arme landen verweesd terugvalt op sponsoring door een niet altijd geïnteresseerde overheid.

Men gaat de laatste jaren echter nog een stap verder. EBM met zijn sterke nadruk op hard wetenschappelijk bewijs is niet alleen aan een opmars bezig in de zorgpraktijk, ook het beleid heeft EBM ontdekt en met zijn armen omsloten. Het beleid maakt meer en meer gebruik van dit concept om keuzes te motiveren. Zo zien we dat de ziekteverzekering keuzes voor het al of niet terugbetalen van medische interventies vanuit dit concept motiveert. Is de evolutie van deze aard dat EBM als principe zal gebruikt worden bij het bepalen van het basispakket voor de ziekteverzekering? Als dat zo is, dan kunnen we niet anders dan vaststellen dat EBM in toenemende mate gebruikt wordt buiten de context waarvoor het oorspronkelijk bedoeld was. Het beleid houdt best rekening met deze wetenschappelijke gegevens, maar is in de eerste plaats verantwoordelijk voor het kader waarin artsen transparante, toegankelijke en kwalitatieve zorg kunnen bieden die tegemoet komt aan de zorgvraag van zoveel mogelijk mensen.

Zorgvuldigheid, zorgzaamheid en ondersteuning van de menswaardigheid van de patiënt blijven de basisprincipes van elke vorm van geneeskundige hulp. EBM kan hier een belangrijke steun bieden voor de keuzes die kunnen gemaakt worden.

1. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teach the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-25.

2. Wiersma T. Twee eeuwen zoeken naar medische bewijsvoering. De gespannen verhouding tussen experimentele fysiologie en klinische epidemiologie. Amsterdam: Boom, 1999.

3. Knottnerus A, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ* 1997;315:1109-10.

4. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1720-31.

5. Wiersma T. Wat is passend bewijs? *Huisarts Wet* 2008;51:137.

6. Raad voor de Volksgezondheid & Zorg. Passend bewijs. Ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid. Signalering ethiek en gezondheid 2007/4. Den Haag: Centrum voor ethiek en gezondheid, 2007.

Klinische vraag

Wat is het effect van langdurig exclusieve borstvoeding op het risico van astma en allergie op de leeftijd van 6,5 jaar?

Duiding

M. Van Winckel

Bespreking van

Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al; Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ* 2007;335:815-8.

Achtergrond

Hoewel er duidelijke aanwijzingen bestaan dat borstvoeding beschermt tegen atopisch eczeem op zuigelingenleeftijd (als uiting van koemelkeiwitintolerantie) is een beschermend effect tegen astma en andere vormen van allergie minder goed aangetoond¹. De beschikbare observationele studies, zoals (retrospectief) cohort- en case-control onderzoek kampen met de gekende methodologische beperkingen. Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek waarbij moeder-kind-paren ofwel borstvoeding ofwel kunstvoeding krijgen is dan weer moeilijk realiseerbaar en onethisch. Interventies die het exclusief en langdurig geven van borstvoeding stimuleren, zijn wel mogelijk.

Bestudeerde populatie

- 17 046 gezonde borstgevoede zuigelingen met een geboortegewicht >2500 gram, aterm geboren in 31 materniteiten in Wit-Rusland tijdens de periode 1996-97
- postpartum geïncludeerd in een cluster-RCT waarbij materniteiten werden gerandomiseerd in een arm die het 'baby friendly hospital initiative' (BFHI) implementeerde en een arm die het gebruikelijke beleid voortzette
- het BFHI was opgezet door de WHO en UNICEF en bestond uit tien maatregelen om langdurig exclusieve borstvoeding te stimuleren.

Onderzoeksopzet

- op de leeftijd van 6,5 jaar werd door 38 kinderartsen bij alle kinderen die nog in het onderzoek zaten een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst (International Study of Asthma and Allergy in Childhood - ISAAC, zie kader) afgenomen en werden huidpriktesten voor 5 allergenen (huisstofmijt, kat, berkenpollen, graspollen en schimmel) uitgevoerd
- om interobservervariatie op te sporen werd de vragenlijst bij 190 kinderen (5 per kinderarts) voor een tweede maal afgenomen door een andere onderzoeker.

Uitkomstmeting

- verschil tussen beide groepen op aanwezigheid van astma- en allergiesymptomen (ISAAC-vragenlijst) uitgedrukt in Odds ratio
- verschil tussen beide groepen op aanwezigheid van positieve huidpriktesten (diameter van de papel minstens 3 mm groter dan de negatieve controle) uitgedrukt in Odds ratio
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- 13 889 (81,5%) kinderen met een gemiddelde leeftijd van 6,6 (SD 0,3) jaar onderzocht, evenredig verdeeld tussen beide groepen
- aantal kinderen dat positief antwoordde op de vragen van de ISAAC-vragenlijst: geen significant verschil tussen interventie- en controlegroep
- aantal kinderen met positieve huidpriktesten: geen significante verschillen
- interobservervariatie: laag voor rapportage van wheezing en hooikoorts en matig voor rapportage van astma, jeukende huiduitslag of eczeem
- atopisch eczeem: significant ($p=0,08$) minder frequent wanneer borstvoeding langer gegeven werd
- huidpriktesten: vaker positief wanneer exclusieve borstvoeding 3-6 maanden en >6 maanden versus <3 maanden werd gegeven ($p<0,001$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat langdurig exclusief borstvoeding geen bescherming biedt tegen astma en allergie.

Financiering: Grant van The Canadian Institutes of Health Research. Deze organisatie beïnvloedde geen enkel element van de studie.

Belangenvermenging: de auteurs verklaarden geen enkel belangenconflict te hebben.

1. Cdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:520-7.
2. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al; PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001;285:413-20.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
4. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:328-36.

5. Rust GS, Thompson CJ, Minor P, et al. Does breastfeeding protect children from asthma? Analysis of NHANES III survey data. *J Natl Med Assoc* 2001;93:139-48.
6. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
7. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al; German Infant Nutritional Intervention Study Group. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:718-25.

Methodologische beschouwingen

Het gerandomiseerde opzet en de grote studiepopulatie zijn sterke punten van dit onderzoek. De wijze van voeden wordt prospectief gevolgd waardoor de gegevens over de duur van borstvoeding betrouwbaar zijn, in tegenstelling tot veel ander onderzoek waar de duur van borstvoeding retrospectief bepaald werd. De resultaten van de eerste publicatie van deze studie tonen aan dat implementatie van het 'baby friendly hospital initiative' gepaard gaat met een verlenging van het geven van uitsluitend borstvoeding tot de leeftijd van drie maanden (43,3% versus 6,4%) en zes maanden (7,9% versus 0,6%)².

Een zwakte in de studieopzet is echter wel het feit dat allergische manifestaties niet prospectief worden opgevolgd, maar retrospectief bevraagd (de voorbije twaalf maanden) op de leeftijd van 6,5 jaar. Hoewel de gebruikte ISAAC-vragenlijst gevalideerd werd in internationaal onderzoek, blijft deze manier van diagnosestelling minder betrouwbaar dan het prospectief opvolgen en systematisch onderzoeken van een patiëntengroep.

Het effect van de interventie wordt beoordeeld door (meestal) één of (maximaal) twee onderzoekers die allen betrokken zijn bij de studie. De interobservervariatie wordt wel onderzocht via een audit met vijf at random geselecteerde kinderen per pediater. Voor elke vraag van de vragenlijst en voor elke priktest wordt de kappa-waarde berekend.

Analyse van de resultaten

Globaal was de prevalentie van allergische symptomen in de studie laag in vergelijking met de prevalentie die in West-Europa kan verwacht worden³. Extrapolatie van de resultaten naar West-Europa dient dan ook met voorzichtigheid te gebeuren. De studie bestudeert eigenlijk niet het effect van langdurig uitsluitend borstvoeding geven, maar wel het effect van de promotie ervan. Het aantal zuigelingen dat zes maanden uitsluitend borstvoeding kreeg was trouwens in beide groepen erg laag.

Andere studies

Of het geven van borstvoeding al dan niet een beschermend effect heeft op het optreden van allergische aandoeningen, blijft een punt van discussie. Hoewel een aantal publicaties wijzen in de richting van een verminderde incidentie van astma en atopie op jonge leeftijd, indien minstens vier maanden uitsluitend borstvoeding wordt gegeven⁴, wordt dit in andere populatiestudies niet bevestigd⁵. Het verband tussen uitsluitend borstvoeding geven en een verminderde incidentie van atopisch eczeem in het eerste levensjaar is wel goed aangetoond. Maar, een beschermend effect tegen andere allergische aandoeningen is dus veel minder duidelijk. De American Academy of Pediatrics stelt dan ook dat verder onderzoek terzake aangewezen is⁶. Dezelfde conclusie geldt voor onderzoek naar het beschermende effect van hydrolysaatmelken (zogenaamde hypo-allergene zuigelingenmelken)⁷.

Voor de praktijk

De vraag of uitsluitend borstvoeding geven gedurende zes maanden de incidentie van allergische aandoeningen op kinderleeftijd (andere dan atopisch eczeem in het eerste levensjaar) doet dalen, blijft open. Er zijn echter genoeg andere redenen om uitsluitend borstvoeding te promoten als eerste keuze zuigelingenvoeding in de eerste vier tot zes levensmaanden⁵: gedaalde incidentie en/of ernst van infectieziekten (zoals bacteriële meningitis, bacteremie, diarree), preventie van ziekten bij de moeder (zoals borstkanker), winst voor de maatschappij omwille van gezondheidsverbetering van moeder en kind.

International Study of Asthma and Allergy in Childhood - ISAAC

Met de volgende vragen wordt gepeild naar de aanwezigheid van astma en allergie:

- heb je ooit wheezing gehad?
- heb je wheezing gehad in de afgelopen 12 maanden?
- heb je ooit symptomen van hooikoorts gehad?
- heb je symptomen van hooikoorts gehad in de afgelopen 12 maanden?
- heb je recidiverende jeukende huiduitslag?
- heb je ooit eczeem gehad?

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat het promoten van langdurig exclusieve borstvoeding de incidentie van astma en allergie op de leeftijd van 6,5 jaar niet vermindert.



Klinische vraag

Wat is de invloed van een verandering in het voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk voor om het even welke indicatie, op de resistentie van bacteriën (*E. coli*) voor antibiotica?

Duiding

J.L. Belche
P. Chevalier

Bespreking van

Butler CC, Dunstan F, Heginbotham M, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Brit J Gen Pract* 2007;57:785-92.

Achtergrond

Het gebruik van antibiotica is een belangrijke oorzaak bij het ontstaan en de selectie van resistente bacteriële stammen. Deze vaststelling gebeurde zowel op individueel als op populatieniveau. Er zijn momenteel maar weinig gegevens die bevestigen dat een vermindering van het voorschrijven op lokaal niveau of op niveau van de huisartspraktijk de resistentie van bacteriën doet dalen.

Bestudeerde populatie

- urinestalen, voor analyse verstuurd door huisartsen naar een laboratorium in Wales
- afzonderlijke gegevens per huisartspraktijk in Wales; gemiddeld 3,4 artsen per praktijk; 240 praktijken
- populatie: geschat op 1,7 miljoen patiënten per onderzoeksjaar
- exclusie: urineafnames via catheterisatie, urine besmet met kiemen resistent voor antibiotica waarvoor de detectiemethode tijdens het verloop van de studie gewijzigd werd, meerdere stalen van dezelfde patiënt.

Onderzoeksopzet

- observationele studie over een periode van 7 jaar (1996-2003)
- enkel analyse van afnames met *E. coli* of coliformen in de cultuur (verder 'coliformen' genoemd)
- evaluatie van de resistentie van urinaire coliformen op: ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, cefalexine, trimethoprim, ciprofloxacin, nitrofurantoin
- primaire analyse: alleen de praktijken waarvoor gegevens beschikbaar zijn voor de zeven volledige jaren.

Uitkomstmeting

- primaire analyse: verandering per kwartiel in aantal antibioticavoorschriften (alle, amoxicilline en trimethoprim) tegenover het percentage urinaire *E. coli*-stammen die resistent zijn voor verschillende antibiotica, over een periode van zeven jaar

- secundaire analyses: multiniveau analyse (per praktijk, per lokale organisatie); sensitiviteitsanalyse (**deprivatiescore van Townsend**¹, praktijkkenmerken).

Resultaten

- 164 225 urinaire stalen met een coliform
- over 7 jaar: daling met 27% van het aantal geregistreerde antibioticavoorschriften per 1000 ingeschreven patiënten per praktijk per jaar
- in loop van de jaren: toename van het aantal afnames met coliformen van 12,2 naar 13,8 per 1000 patiënten per jaar
- evolutie van resistentie in functie van het verminderd voorschrijven van antibiotica: zie tabel
- daling van de resistentie voor ampicilline en alle onderzochte antibiotica samen is evenredig aan de daling in voorschrijven van antibiotica
- graad van maatschappelijke achterstelling heeft geen invloed op het resultaat.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verminderd voorschrijven van antibiotica in de huisartspraktijk geassocieerd is met een lokale daling van de resistentie voor antibiotica. Deze vaststelling zou zorgverstrekkers en patiënten moeten aanzetten om behoedzaam met antibiotica om te springen.

Financiering: Wales Office for Research and Development for Health and Social Care

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Producten

Cefalexine: Keforal®

1. Chevalier P, Roland M. Socio-economische achterstelling: een risicofactor om rekening mee te houden. *Minerva* 2007;6(9):135.
2. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Brit J Gen Pract* 2002;52:729-34.
3. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, et al. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2007;335:429-43.
4. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.

5. Guillemot D, Varon E, Bernède C, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41:930-8.
6. Butler CC, Hillier S, Roberts Z, et al. Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *Br J Gen Pract* 2006; 56:686-92.

Methodologische bedenkingen

Het protocol van deze observationele studie, die over een lange tijdsperiode loopt, is zeer goed opgezet. Het feit dat men de evolutie van resistentie van coliformen voor courant gebruikte antibiotica in verband heeft kunnen brengen met de reële antibioticavoorschriften op niveau van de huisartspraktijk voor een gehele regio, is een belangrijke meerwaarde van deze publicatie. De keuze van *E. coli* en andere urinaire coliformen kan wel een methodologische beperking zijn. Urineafname voor cultuur gebeurt niet systematisch in de huisartspraktijk, vooral niet in geval van niet-gecompliceerde urineweginfecties bij jonge, niet-zwangere vrouwen². Afname gebeurt meestal slechts bij gecompliceerde gevallen, bij falen van een eerste behandeling of bij recidieven.

Een massale en minder selectieve verzending van urinestalen door één praktijk zou de resultaten vervalst kunnen hebben omdat daardoor het vastgestelde resistentiepercentage voor deze groep kunstmatig verlaagd wordt. De auteurs vermelden evenwel dat de vastgestelde resistentiegraad in hun studie vergelijkbaar is met deze van een andere studie in Wales (zelfde regio), waarbij een urineafname werd uitgevoerd bij alle patiënten met symptomen van een urineweginfectie. Ook de overeenkomst tussen de vastgestelde resultaten zowel voor het (verminderd) voorschrijven van antibiotica als voor de proportionele daling in resistentie in de onderzochte groepen en in groepen die niet werden geïncludeerd in deze studie maken deze opmerking onterecht.

De resultaten werden niet beïnvloed door wijzigingen in de opsporingsmethode van resistentie want enkel de opsporing van resistentie voor amoxicilline-clavulaanzuur werd gewijzigd tijdens de zeven jaar durende studie en deze gegevens zijn niet in de analyse opgenomen. De schatting van de hoeveelheid toegediende antibiotica op niveau van de populatie van één groep huisartsen houdt enkel rekening met de voorgeschreven antibiotica door de artsen van de groep (inclusief de uitgestelde voorschriften). Het gaat hier niet om het reële gebruik van de patiënten. Het niet kunnen evalueren van de therapietrouw is een probleem dat voorkomt in elke observationele studie.

De analyse van de gegevens is nauwkeurig maar ook ingewikkeld. Vanwege interpretatiemoeilijkheden voerden de auteurs enkele voorziene analysemodellen niet uit.

De gegevens zijn valide op groepsniveau, maar kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar het individuele niveau, zoals de auteurs zelf ook vermelden.

Andere studies en studie in perspectief geplaatst

Meerdere studies toonden het individuele risico aan om bacteriële resistentie te ontwikkelen als gevolg van een antibioticatherapie. Onder de recente studies is er een cohortstudie bij 119 kinderen³ waarbij toediening van ampicilline (tijdelijk) het voorkomen van *Hemophilus*-stammen die minder gevoelig of resistent zijn voor dit antibioticum deed toenemen in vergelijking met een controlegroep. In een RCT⁴ met gezonde vrijwilligers stelde men door toediening van een macrolide (azithromycine of clarithromycine) in vergelijking met placebo een significante stijging vast van het percentage streptokokken resistent voor macroliden: gemiddelde stijging met 50% op dag 8 voor clarithromycine en van 53% op dag 4 voor azithromycine.

Zijn er studies die een verband hebben kunnen aantonen tussen minder antibiotica voorschrijven en een daling van bacteriële stammen? In een farmaco-epidemiologische, prospectieve studie bij twee cohorten kinderen in twee verschillende regio's van Frankrijk werd het effect vergeleken van twee interventies. De interventies hadden als doel het effect van gewone zorg te vergelijken met hetzij een vermindering in het voorschrijven van antibiotica, hetzij een betere aanpassing van de dosis en de innameduur. Minder antibiotica voorschrijven leidde tot een daling in pharyngeaal dragerschap van pneumokokken ($p < 0,001$) en van pneumokokken ongevoelig voor penicilline ($p = 0,05$)⁵.

De oorzaken en de gevolgen van de opkomst van resistente bacteriële stammen met name MRSA zijn goed onderzocht in het ziekenhuis: hospitalisatieduur en mortaliteit nemen toe. Daarentegen missen we studies die de mogelijke gevolgen van de opkomst van resistente bacteriën op het niveau van de eerstelijnsgezondheidszorg onderzoeken en de mogelijke verschillen tussen een infectie met een gevoelige kiem en dezelfde infectie met een resistente kiem nagaan. Dezelfde eerste auteur van deze studie heeft in een nested case-control studie aangetoond dat de aanwezigheid van een resistente *E. coli* bij een behandelde urineweginfectie in de eerstelijns, in vergelijking met een gevoelige kiem, de patiënt blootstelde aan persisterende symptomen (mictalgie, pollakisurie, gevoel van onwel zijn) en aan langdurige arbeidsongeschiktheid, schoolverzuim of beperking van de dagelijkse activiteiten⁶.

Tabel: Daling (in % met 95% BI) van het aantal resistente urinaire coliformen in functie van het verminderd voorschrijven van antibiotica over 7 jaar (per kwartiel daling van de frequentie van voorschrijven).

	Daling van het aantal resistente coliformen	
	Kwartiel 1 sterke daling van voorschriften	Kwartiel 4 kleine daling van voorschriften
voor ampicilline	5,2% (2,9 tot 7,4)	0,3% (-1,4 tot 2,0)
voor trimethoprim	3,4% (1,3 tot 5,4)	0,8% (-0,7 tot 2,3)

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat minder antibiotica voorschrijven op niveau van een huisartspraktijk leidt tot een vermindering van het aantal resistente *E. coli* en andere urinaire coliformen bij de betrokken populatie. Het nut van een daling in aantal antibioticavoorschriften voor elke indicatie op niveau van een grote populatie (land) kan dus eveneens vastgesteld worden op zéér lokaal niveau. Gezien de ongunstige gevolgen van de opkomst van resistente kiemen in de eerstelijnsgezondheidszorg, is dit een belangrijke vaststelling die huisartsen nog meer kan aanmoedigen om antibiotica bedachtzaam voor te schrijven.

Klinische vraag

Wat is het effect van 'treatment review' door de apotheker gevolgd door persoonlijk overleg met de huisarts versus schriftelijke feedback aan de huisarts op het medicatiegebruik bij ambulante oudere patiënten met polyfarmacie?

Duiding

T. Christiaens

Bespreking van

Denneboom W, Dautzenberg MGH, Grol R, De Smet PAGM. Treatment reviews of older people on polypharmacy in primary care: cluster controlled trial comparing two approaches. *Br J Gen Pract* 2007;57:723-31.

Achtergrond

Polyfarmacie is een toenemend probleem in alle Westerse landen en treft vooral de oudere populatie. Verschillende strategieën werden reeds uitgetoetst om polyfarmacie te beperken. 'Treatment review' van geneesmiddelenlijsten door gezondheidswerkers met een farmacologische training (huisartsen, apothekers, geriaters) is één van de bestudeerde modellen die met succes werden toegepast. 'Treatment review' betekent een analyse van het volledige geneesmiddelengebruik van een patiënt, inclusief een beoordeling van alle relevante medische gegevens. Deze methode kan op verschillende manieren worden geïmplementeerd. Welke benadering het meest doeltreffend en kosteneffectief is, vraagt verder onderzoek.

Bestudeerde populatie

- 29 apothekers in Nederland, met specifieke opleiding
- 84 huisartsen (elke apotheker zocht twee tot drie huisartsen die bereid waren om mee te werken)
- 738 oudere (≥ 75 jaar) thuiswonende patiënten (tien per huisarts) die minstens vijf geneesmiddelen gebruikten, werden at random geselecteerd uit de patiëntenlijsten
- de gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 81 jaar en er werden gemiddeld zeven geneesmiddelen per patiënt gebruikt.

Onderzoeksopzet

- cluster randomisatie
- met behulp van een geneesmiddelenbewakingsprogramma identificeert de apotheker suboptimale voorschriften en stelt aanpassingen voor
- vergelijking van twee interventies:
 - een feedbackrapport naar de huisarts (de 'geschreven feedback' groep) zonder verdere opvolging
 - persoonlijk overleg tussen apotheker en huisarts; opstellen van behandelingsplan met concrete doelstellingen (de 'persoonlijk overleg'-groep)
- drie maanden later neemt de apotheker contact op met de huisarts om te toetsen in hoeverre de gemaakte afspraken geïmplementeerd zijn
- een onafhankelijk panel beoordeelt de klinische relevantie van de adviezen die de apotheker gaf aan de huisarts.

Uitkomstmeting

- hoeveel medicatiewijzigingen zijn er zes maanden na het geven van (klinisch relevante) adviezen?
- blijven de aanpassingen behouden na negen maanden?
- wat zijn de verschillen in geneesmiddelenuitgaven en tijdsinvestering tussen beide interventies?

Resultaten

- voor 624 patiënten werden er 1 569 adviezen gegeven (62% via het computerprogramma en 38% vanuit de apotheker), voor 114 patiënten (15,4%) was er geen commentaar
- 264 (77,3%) adviezen waren klinisch relevant (problemen rond dosis aanpassingen, minder aangepaste medicatiekeuze voor ouderen en fouten in het voorschrift)
- na de interventie werden in de 'persoonlijk overleg'-groep significant meer medicatiewijzigingen uitgevoerd dan in de 'geschreven feedback'-groep (42 versus 22; $p=0,02$)
- dit verschil bleef bestaan na zes maanden (36 vs 19; $p=0,02$) maar was na negen maanden niet meer significant (33 vs 19; $p=0,07$)
- de tijdsinvestering van apothekers en artsen was groter in de 'persoonlijk overleg'-groep
- beide interventies gaven een daling in de geneesmiddelen uitgaven zonder significant verschil tussen beide. De iets grotere daling in de 'persoonlijk overleg'-groep werd geneutraliseerd door de grotere kost van de interventie.

Besluit van de auteurs

'Treatment review' met persoonlijk overleg leidt tot een betere implementatie van klinisch relevante adviezen. De extra kosten lijken te worden opgevangen door extra besparing. Het effect vermindert met de tijd; 'treatment review' bij ouderen moet dus geïntegreerd worden in de routine samenwerking tussen huisarts en apotheker.

Financiering: KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie)

Belangenvermenging: logistieke ondersteuning door Service Apotheek Nederland (een belangenorganisatie van onafhankelijke apothekers)

1. Higashi T, Shekelle P, Solomon D, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004;140:714-20.
2. Wenger NS, Shekelle PC. Assessing Care of Vulnerable Elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med* 2001;135:642-6.
3. Lewis T. Using NO TEARS tool for medication review. *BMJ* 2004;329:434.

4. Holland R, Desborough J, Goodyer L, et al. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:303-16.

Methodologische beschouwingen

Interventies bestuderen in een gerandomiseerd onderzoek is minder vanzelfsprekend en vaak complexer dan placebo-gecontroleerd geneesmiddelenonderzoek. Goed opgezette studies als deze verdienen dus onze appreciatie. Belangrijk pluspunt is dat de cluster-randomisatie (op niveau van de deelnemende apothekers) ervoor zorgt dat de twee interventies totaal onafhankelijk van elkaar gebeuren (geen 'contaminatie'). De uitgevoerde multilevelanalyse corrigeert statistisch de verschillen tussen de artsen.

Anderzijds is het in dit type onderzoek altijd moeilijk om de invloed van de interventie los te koppelen van de invloed van diegenen die de interventie uitvoeren. Omwille van het interactieve karakter van de 'persoonlijk overleg'-interventie is het mogelijk dat hier het enthousiasme van de apotheker en de relatie tussen huisarts en apotheker meer invloed hadden.

De grootste beperking in verband met extrapolatie van de studieresultaten is dat de apotheker zelf de huisartsen koos. De kans is groot dat vooral huisartsen gecontacteerd werden waarvan de apotheker veronderstelde dat ze bereid waren het medicatiegebruik in vraag te stellen en dus ook adviezen op te volgen.

Resultaten in perspectief

Het feit dat ambulante patiënten en geen rusthuisbewoners geïnccludeerd worden, maakt dit onderzoek extra interessant voor de huisartspraktijk.

Het opvolgen van relevante adviezen is eerder een intermediaire uitkomstmaat¹. Uiteraard zou het echte harde eindpunt in deze studie 'een betere levenskwaliteit en gezondheid van de patiënt' moeten zijn. Daarvoor was de studiepopulatie echter te klein en was vooral de follow-up te kort. Er zijn bovendien zeer veel confounders voor het eindpunt 'gezondheid', waardoor dit erg moeilijk te meten is.

Als we de absolute cijfers bekijken, worden na negen maanden in de 'geschreven feedback' groep 19 medicatiewijzigingen op 147 klinisch relevant beschouwde adviezen doorgevoerd, versus 33/156 in de 'persoonlijk overleg'-groep. Al bij al een matige impact. Het zou erg interessant geweest zijn indien werd nagegaan welke adviezen wel en welke niet werden opgevolgd en waarom. Kostenbesparing is van een andere orde, maar tevens erg belangrijk. Als goedkopere interventies gepaard gaan met betere zorg, is dit zeker meegenomen. Het gaat hier echter hooguit over een kostenneutraliteit voor slechts één interventieperiode.

Het beeld zou helemaal anders kunnen zijn mocht deze interventie op regelmatige basis gebeuren in plaats van éénmalig. Enerzijds zullen flagrante fouten alleen de eerste keer uit een medicatielijst gehaald worden. Anderzijds is een leereffect zeer waarschijnlijk, waardoor de arts niet hervalt in dezelfde fout. Dat zou het effect van de interventie misschien minder meetbaar maken, maar het zou misschien ook resulteren in kwaliteitsvollere voorschriften. Of een dergelijk leereffect groter is na persoonlijk contact dan na schriftelijke feedback, is uit deze studie niet te achterhalen.

Voor de praktijk

Het feit dat persoonlijk overleg versus schriftelijke feedback na zes maanden effectiever bleek, maar na negen maanden niet meer (ondanks een positieve trend), maakt het moeilijk om een duidelijke conclusie te trekken. De auteurs concluderen in het voordeel van het persoonlijke overleg. Nochtans kan men zich de vraag stellen of deze veel complexere interventie opweegt tegen de inspanning om alle huisartsen schriftelijke feedback over al hun patiënten met polyfarmacie te geven. In de studie maakt men gebruik van een computerprogramma om feedback te geven. Dit is zeer aantrekkelijk: ook al klopt een aantal adviezen misschien niet met de klinische realiteit, de snelheid en het gemak waarmee dit kan bekomen worden, is een pluspunt. Er bestaan een aantal instrumenten, soms vrij omslachtige, om polyfarmacie te analyseren. ACOVE is daar een voorbeeld van en is ook gevalideerd voor gebruik bij niet-geïnstitutionaliseerde personen¹. Computerprogramma's aangepast aan de huisartspraktijk zouden zeer welkom zijn². Methodes als ACOVE of NO TEARS zijn echter ontwikkeld voor geriatrische settings³.

Toepasbaarheid in België

Deze typisch Nederlandse situatie geeft problemen naar extrapolatie. In Nederland is de patiënt immers ingeschreven bij een vaste apotheker. De Nederlandse apotheker is reeds jaren vertrouwd met zijn rol in de farmaceutische zorg. Voor deze studie kregen ze slechts één dag extra vorming over 'treatment review'. Of dit zou volstaan in een Belgische context, valt te betwijfelen. De kwaliteit van het advies is doorslaggevend want in ander onderzoek stelde men ook negatieve resultaten vast⁴.

● Besluit Minerva

Deze interessante, gerandomiseerde studie geeft positieve argumenten voor beide implementatiestrategieën van 'treatment review' (geschreven feedback of in persoonlijk overleg opmaken van een behandelingsplan). Het is vooral een aanzet om 'treatment review' in overweging te nemen bij ambulante patiënten met polyfarmacie en om te zoeken naar de mogelijkheden van een dergelijke interventie in de Belgische context.



Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van COX-2-selectieve of niet-selectieve NSAID's vergeleken onderling en met placebo of met andere behandelingen bij patiënten met acute of chronische lage rugpijn?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

Achtergrond

Ruglijden is, naast acute respiratoire klachten, de voornaamste consultreden voor mannen tussen 15 en 44 jaar¹. NSAID's worden frequent voorgeschreven voor lage rugpijn. In de richtlijnen zijn NSAID's zowel voor acute² als voor chronische³ lage rugpijn een therapeutische optie na falen van paracetamol. Een update van de effectiviteit en de relatieve veiligheid van NSAID's bij deze indicatie was dus zinvol.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL en Cochrane Library (tot juni 2007)
- referenties in reviews en artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's en dubbelblinde, gecontroleerde studies
- die het effect van NSAID's onderzoeken voor niet-specifieke lage rugpijn met of zonder ischias
- in vergelijking met placebo, andere geneesmiddelen (narcotische analgetica, myorelaxantia), andere behandelingen of andere NSAID's
- publicaties in het Engels, het Nederlands of het Duits.

Bestudeerde populatie

- 11 237 patiënten (minstens 18 jaar) behandeld voor niet-specifieke acute (≤ 12 weken) of chronische (> 12 weken) lage rugpijn met of zonder ischias
- exclusie in geval van: infectieuze oorzaak, kanker, metastasering, osteoporose, reumatoïde artritis, fractuur.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnintensiteit (VAS- of numerieke schaal), globaal effect (zoals globale verbetering), specifieke lumbale functionele status, werkhervatting, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: fysiologische resultaten (zoals spinale flexibiliteit), algemene functionele status
- analyse volgens **fixed effects** of **random effects model** naargelang de af- of aanwezigheid van statistische heterogeniteit.

Resultaten

65 geïncludeerde studies, 28 (42%) van hoge kwaliteit

NSAID's versus placebo

- voor acute lage rugpijn: NSAID's effectiever dan placebo op gebied van pijnreductie (WMD -8,39 met 95% BI -12,86 tot -4,10 voor lage rugpijn zonder ischias) en globale verbetering (RR 1,19 met 95% BI 1,07 tot 1,33), met minder toevlucht tot andere analgetica
- voor acute ischias: geen verschil tussen NSAID's en placebo (heterogene studies)
- voor chronische lage rugpijn: NSAID's effectiever dan placebo op gebied van pijnreductie (WMD -12,40 met 95% BI -15,53 tot -9,26).

NSAID's versus andere geneesmiddelen

Matig bewijs dat NSAID's niet effectiever zijn dan andere geneesmiddelen (paracetamol, narcotische analgetica, myorelaxantia) voor acute lage rugpijn.

NSAID's versus NSAID's

Sterk bewijs dat NSAID's (inclusief de COX-2 selectieve NSAID's) onderling even effectief zijn.

NSAID's versus niet-medicamenteuze behandelingen

De resultaten zijn tegenstrijdig en de studies zijn van lage kwaliteit.

Ongewenste effecten

Minder ongewenste effecten voor COX-2-selectieve NSAID's vergeleken met andere NSAID's, voor placebo en paracetamol vergeleken met NSAID's en voor NSAID's vergeleken met myorelaxantia en narcotische analgetica.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat NSAID's effectief zijn als symptoomverlichting op korte termijn bij patiënten met acute en chronische lage rugpijn zonder ischias. De effectgrootte is echter gering en er is geen bewijs van superioriteit voor één bepaald type NSAID. Met de COX-2-selectieve NSAID's zijn er in de geïncludeerde studies minder ongewenste effecten. In recente studies werd echter vastgesteld dat bij specifieke populaties NSAID's het cardiovasculaire risico verhogen.

Financiering: Dutch Health Insurance Board

Belangenvermenging: geen belangenconflicten aangegeven

1. L'état de santé des Français selon l'âge. *Rev Prescr* 2005;258:137-8.
2. van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S169-91.
3. Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al; COST B13 Working Group on Guidelines for Chronic Low Back Pain. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S192-300.
4. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.

5. Chevalier P. COXIBs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.
6. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
7. Chevalier P. Etoricoxib en diclofenac: identiek cardiovasculair risico? *Minerva* 2007;6(1):12-4.
8. Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is methodologisch zéér correct uitgevoerd. Twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, deden de data-extractie en evalueerden de methodologische kwaliteit (criteria van de Cochrane Back Review Group) en de klinische relevantie. Zij voerden alleen een meta-analyse uit bij klinische homogeniteit en beperkten zich tot een kwalitatieve analyse indien dat niet het geval was. De auteurs hielden rekening met de methodologische kwaliteit bij het bepalen van het niveau van bewijskracht (bijvoorbeeld: hoog niveau van bewijskracht = resultaten uit meerdere RCT's van goede kwaliteit). Tevens voerden ze een sensitiviteitsanalyse uit waarbij studies van lage kwaliteit werden uitgesloten, wat de richting van hun conclusies evenwel niet veranderde. Ze vermelden de talrijke tekortkomingen in de originele studies. De meeste studies includeren kleine populaties en hebben een korte follow-up. In meerdere studies ontbreekt een beschrijving van het randomisatieproces. Uitsluiting van een bijkomende interventie is dikwijls geen vereiste. Evaluatie van **therapie-trouw** ontbreekt vaak of is niet vermeld. Gezien de indicatie is de follow-up in méér dan de helft van de studies te kort. De auteurs signaleren de aanwezigheid van publicatiebias. Ze merken ook op dat de meest recente studies over chronische lage rugpijn alleen die patiënten opnemen die in belangrijke mate verbeterden met NSAID's tijdens de inclusieperiode. Dit kan leiden tot zowel een overschatting van het effect van NSAID's, als tot een onderschatting van de ongewenste effecten.

De resultaten in perspectief

Deze systematische review toont aan dat NSAID's effectiever zijn dan placebo op vlak van pijnverlichting en globale verbetering voor de behandeling van acute of chronische lage rugpijn zonder ischias. De verbetering is echter gering en werd alleen op korte termijn geëvalueerd (2 tot 14 dagen in geval van acute pijn, 4 tot 12 weken in geval van chronische pijn).

De superioriteit van NSAID's ten opzichte van andere geneesmiddelen is niet aangetoond noch voor alle vormen van lage rugpijn samen (tegenstrijdige resultaten) noch voor acute lage rugpijn (matig niveau van bewijskracht). De studies die NSAID's vergelijken met manipulatie, fysiotherapie en bedrust zijn van slechte kwaliteit. Dat laat ons niet toe om valide conclusies te trekken. Slechts een beperkt aantal studies onderzocht het effect van intramusculaire of lokale (onder vorm van gel) toediening. We kunnen dus evenmin iets besluiten over de beste toedieningswijze van NSAID's bij acute lage rugpijn. Bij ischias is er geen meerwaarde aangetoond van NSAID's boven placebo.

Ongewenste effecten

In de geïncludeerde studies van deze meta-analyse komen vaak ongewenste effecten voor (abdominale pijn, diarree, oedeem, monddroogte, evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, vermoeidheid). Deze zijn meestal licht tot matig ernstig. Het kleine aantal geïncludeerde patiënten in de verschillende studies laat niet toe iets te zeggen over de incidentie van ongewenste effecten met NSAID's. Deze situeren zich vooral op gastro-intestinaal gebied. Er is echter ook het risico van arteriële bloeddrukstijging of hartinsufficiëntie in geval van hypertensie, diabetes of renale insufficiëntie en het risico van verergering van nierinsufficiëntie.

Ter herinnering: de COX-2-selectieve NSAID's doen ook het risico van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit) stijgen in vergelijking met placebo of naproxen, maar niet in vergelijking met alle NSAID's (aan hoge dosis) samen^{4,5}. De verschillende COX-2-selectieve en andere NSAID's hebben dus heel waarschijnlijk een verschillend risicoprofiel op cardiovasculair^{6,7} en digestief vlak⁸.

● Besluit Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat NSAID's effectiever zijn dan placebo bij patiënten met acute of chronische lage rugpijn zonder ischias. De effectgrootte is echter beperkt, NSAID's zijn niet effectiever dan andere pijnstillers en slechts weinig onderzoek vergelijkt NSAID's met niet-medicamenteuze behandelingen bij lage rugpijn. We moeten het risico van ongewenste effecten met NSAID's afwegen tegen dit beperkte voordeel.



Chirurgische versus niet-chirurgische behandeling van degeneratieve spondylolisthese

Klinische vraag

Is operatief behandelen van patiënten met degeneratieve lumbale spondylolisthese en spinaal kanaal stenose effectiever dan conservatieve therapie?

Duiding

K. de Geeter

Bespreking van

Weinstein JN, Lurie JD, Tosteson TD, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. *N Engl J Med* 2007;356:2257-70.

Achtergrond

Onder degeneratieve spondylolisthese verstaat men de verschuiving van een wervel door een artrotische degeneratie van de facetgewrichten. Door deze listhese kan een vernauwing van het spinaal kanaal ontstaan met klachten van beenpijn en neurogene claudicatio tot gevolg. Deze aandoening wordt dikwijls chirurgisch behandeld, maar het effect van deze chirurgische versus een niet-chirurgische behandeling werd nog niet aangetoond in gerandomiseerde studies.

Bestudeerde populatie

- 607 patiënten met neurogene claudicatio of beenpijn, met lumbale spinaal kanaal stenose bevestigd met CT of NMR en met spondylolisthese bevestigd met een laterale RX-opname van de lumbale wervelzuil in staande houding
- minstens gedurende 12 weken aanhoudende klachten
- door hun huisarts verwezen naar één van de 13 gespecialiseerde multidisciplinaire centra omdat ze volgens hem in aanmerking kwamen voor chirurgie
- exclusie van patiënten met spondylolyse of dysplasie van de isthmus.

Onderzoeksopzet

- observationele cohort (n=303) en RCT (n=304)
- observationele cohort: uitleg over voor- en nadelen van de behandelingsmethoden; patiënten kiezen tussen chirurgie (n= 173) en conservatieve therapie (n=130)
- gerandomiseerde cohort: randomisatie over chirurgie (n=159) en conservatieve behandeling (n=145)
- conservatieve therapie: niet-gestandaardiseerd; verschillende combinaties van fysiotherapie, epidurale infiltraties, chiropraxie, NSAID's, narcotische analgetica
- operatieve behandeling: posterieure decompressieve laminectomie met of zonder lumbale fusie op één niveau (met heupkamgreffen met of zonder posterieur osteosynthesemateriaal).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: **SF-36, Oswestry Low Back Pain Disability Index**
- secundaire uitkomstmaten: gerapporteerde verbetering door de patiënt, patiënttevredenheid, Stenosis Bothersome Index, Low Back Pain Bothersome Scale
- evaluatie na drie en zes maanden en na één en twee jaar.

Resultaten

- crossover na één jaar: ongeveer 40% in elke richting in de gerandomiseerde cohortgroep; 17% naar chirurgie en 3% naar niet-chirurgische behandeling in de observationele cohortgroep
- gerandomiseerde cohort: geen statistisch significant verschil voor de primaire uitkomstmaten volgens intention to treat analyse
- observationele en gerandomiseerde cohort samen na correctie voor de basisvariabelen: significant voordeel voor chirurgie op de primaire uitkomstmaat na drie maanden, één jaar en twee jaar (neemt toe na één jaar om na twee jaar wat af te nemen) volgens per protocol analyse
- na twee jaar waren de SF-36 pijnscore 18,1 (95% BI 14,5 tot 21,7) punten en de SF-36 functionaliteitscore 18,3 (95% BI 14,6 tot 21,9) punten meer gestegen en was de Oswestry-index -16,7 (95% BI -19,5 tot -13,9) punten meer gedaald in de chirurgiegroep.
- chirurgische complicaties: durale scheur (10%); bloedvatschade (één geval); heroperatie na 2 jaar (12%)
- geen complicaties voor de conservatieve behandeling.

Besluit van de auteurs

In niet-gerandomiseerde per protocol analyses, gecontroleerd voor basiskarakteristieken, stelt men vast dat patiënten die chirurgisch worden behandeld omwille van degeneratieve spondylolisthese en spinaal kanaal stenose, na twee jaar een grotere winst voor pijn en functioneren vertonen dan patiënten die niet chirurgisch worden behandeld.

Financiering: National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, National Institute of Occupational Safety and Health en andere publieke organisaties. Deze hadden geen invloed op de studieopzet en op de verzameling, analyse en publicatie van de resultaten.

Belangenvermenging: verscheidene auteurs vermelden financiële banden met medische firma's actief in spinale pathologie.

1. Attia J, Page J. A graphic framework for teaching critical appraisal of randomised controlled trials. *ACP J Club* 2001;34:A11-2.
2. Resnick DK, Choudhri TF, Dailey AT, et al; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 9: Fusion in patients with stenosis and spondylolisthesis. *J Neurosurg Spine* 2005;2:679-85.
3. Fischgrund JS, Mackay M, Herkowitz HN, et al. 1997 Volvo Award winner in clinical studies. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis: a prospective randomized study comparing decompressive

- laminectomy and arthrodesis with and without spinal instrumentation. *Spine* 1997;22:2807-12.
4. Herkowitz HN, Kurz LT. Degenerative lumbar spondylolisthesis with spinal stenosis. A prospective study comparing decompression with decompression and intertransverse process arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:802-8.
5. Malmivaara A, Slätis P, Heliövaara M, et al; Finnish Lumbar Spinal Research Group. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial. *Spine* 2007;32:1-8.

Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een aantal methodologische beperkingen. De studieopzet combineert zowel een RCT als een observationeel onderzoek. Wanneer patiënten samen met de arts hun behandeling kunnen kiezen, kan dit vooral de subjectieve resultaten sterk beïnvloeden.

Er is een grote heterogeniteit op vlak van behandelingen. Verschillende soorten conservatieve therapie en heelkundige ingrepen werden toegepast. De chirurgische behandelingsmethoden varieerden van louter decompressieve laminectomie tot uitgebreidere ingreep onder de vorm van decompressie met geïnstrumenteerde artrodese op één of meerdere (27 en 20%) niveaus, al dan niet met pedikelschroeven. Voor de conservatieve behandeling kreeg slechts 55% van de patiënten epidurale infiltraties toegediend. De auteurs stellen dat dit de resultaten weinig zou beïnvloed hebben, gezien de beperkte evidentie dat een conservatieve behandeling werkzaam is bij deze pathologie. Deze opmerking strookt echter niet met de resultaten volgens intention to treat analyse die na één jaar geen verschil toonden tussen chirurgische aanpak en conservatieve behandeling. Daarnaast is er ook bias door cross-over (in de RCT werd 44% van de patiënten in de conservatieve therapiegroep toch geopereerd na één jaar) en lage therapietrouw (in de operatieve behandelingsgroep is slechts 57% van de patiënten geopereerd na één jaar). Deze twee vormen van bias bemoeilijken in hoge mate de interpretatie van de resultaten van een RCT¹. De auteurs poogden daarom een per protocol analyse uit te voeren. In tegenstelling tot de intention to treat analyse toonde de per protocol analyse wel een gunstig effect in het voordeel van operatieve behandeling (voor de RCT, de observationele studie en alle patiënten samen). Dit resultaat heeft echter slechts een indicatieve waarde en mag niet beschouwd worden als dé uitkomst van de studie. We mogen enkel besluiten trekken uit de intention to treat analyse van de RCT. De auteurs voeren ook subgroepanalyses uit (volgens geslacht, duur van de symptomen, ernst van de stenose, enz.). Deze tonen geen belangrijke verschillen. Dit soort analyses moeten we echter heel voorzichtig interpreteren, daar de power van de studie voor dergelijke analyses totaal onvoldoende was. Hieruit blijkt nog maar eens hoe moeilijk het is om bij deze pathologie een goede gerandomiseerde studie uit te voeren die chirurgische behandeling vergelijkt met niet-chirurgische behandeling.

Andere studies

In 2005 werd een systematisch literatuuronderzoek gepubliceerd over artrodese procedures na decompressieve heelkunde voor patiënten met spondylolisthese en stenose². De redenen om naast een decompressieve laminectomie

tevens een bijkomende lumbale artrodese (PLF - posterolateral lumbar fusion) met of zonder pedikelschroeven uit te voeren zijn onder meer: een mogelijke bijkomende decompressie van stenotische neuroforamina bekomen en recidief stenose door verder afschuiven van de wervel verhinderen³. Dit literatuuroverzicht vond maar één RCT⁴ met 50 patiënten, 25 met en 25 zonder artrodese. Na drie jaar waren de pijnscores voor rugpijn en beenpijn significant lager in de groep met artrodese dan in de groep zonder artrodese. Alle andere studies hadden kleine aantallen (19 tot 76 patiënten) en waren ofwel niet-gerandomiseerd ofwel retrospectief. De auteurs van dit overzicht concluderen dan ook dat er te weinig evidentie bestaat om aanbevelingen te doen. Zij stellen enkel 'opties' voor met het laagste niveau van bewijskracht (patiëntenseries, vergelijkende studies, case reports, expert opinions): naast decompressie is PLF nuttig indien er preoperatief bewijs bestaat van lumbale instabiliteit of kyfose.

In hun bespreking vergelijken de auteurs hun resultaten met deze van een recentere studie⁵. Deze laatste studie gaat echter over decompressieve heelkunde voor lumbale kanaal stenose en niet over spondylolisthese, wat een echte vergelijking moeilijk maakt.

Risico's

De meest voorkomende operatieve complicatie is een duale scheur. Dit stelt geen probleem indien deze tijdens de operatie opgemerkt en gehecht wordt. Postoperatief optreden van de scheur geeft meestal persisterende wondlekage van helder cerebrospinaal vocht en hoofdpijn, wat een heringreep noodzakelijk maakt. De peri-operatieve sterfte in deze studie bedroeg 0,6% (in andere studies 1,2 en 2%). Twaalf procent van de patiënten diende binnen de twee jaar een heroperatie te ondergaan.

Voor de praktijk

Deze studie gaat niet over de behandeling van lumbale degeneratieve stenose, maar wel over de behandeling van lumbale degeneratieve spondylolisthese met stenose. Op basis van eerder onderzoek kon heelkunde voor deze specifieke indicatie niet worden aanbevolen² (zie hoger). De methodologische beperkingen van de huidige publicatie (zowel RCT als observationele studie, en vooral de heterogeniteit van de behandelingen) laten evenmin toe om een aanbeveling te formuleren. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie moet de gunstige resultaten van de per protocol analyse bevestigen.

● Besluit Minerva

De intention to treat analyse van deze RCT toont geen verschil tussen chirurgische behandeling en niet-chirurgische behandeling van patiënten met lumbale degeneratieve spondylolisthese. De resultaten van de gelijktijdig uitgevoerde en gepubliceerde observationele studie tonen een voordeel voor operatieve behandeling maar vragen om bevestiging. Op dit ogenblik kunnen we geen aanbevelingen formuleren met voldoende niveau van bewijskracht.



- **Klinische vraag** Wat is na één jaar het effect van operatief ingrijpen versus verlengde conservatieve behandeling bij patiënten met sinds zes weken bestaande ischiasklachten als gevolg van lumbale discus hernia?

Duiding

K. de Geeter

Bespreking van

Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al; Leiden -The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 2007;356:2245-56.

Achtergrond

Ischias wordt gekenmerkt door uitstralende dermatoomgebonden pijn in één of beide benen. De frequentste oorzaak van unilaterale ischias is een gehernieerde lumbale discus voornamelijk op niveaus L5-S1 en L4-L5. De natuurlijke evolutie van sciatalgie is gunstig en bij de meeste patiënten verdwijnen de klachten na acht weken. Internationaal bestaat er dan ook consensus om vooreerst een periode van conservatieve behandeling in te stellen alvorens chirurgie te overwegen. De optimale timing van chirurgie is echter niet bekend.

Bestudeerde populatie

- 283 patiënten, tussen 18 en 65 jaar, >90% man
- bewezen discus hernia op MRI en klinische diagnose van invaliderend lumbosacraal radiculair syndroom dat zes tot twaalf weken (gemiddeld 9,5 weken) aanwezig was
- exclusiecriteria: recidief klachten binnen het jaar, cauda equina syndroom, paralyse of onvoldoende kracht om te bewegen tegen zwaartekracht, eerdere heelkunde, beenaderige stenose, spondylolisthese, zwangerschap of ernstige co-morbiditeit.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie uitgevoerd in negen ziekenhuizen
- de patiënten werden verdeeld in een vroeg-operatief (n=141) en een conservatief behandelde groep (n=142)
- operatieve behandeling: binnen twee weken na inclusie indien geen recuperatie; unilaterale microdissectomie; gevolgd door revalidatie volgens een standaard oefenprotocol gesuperviseerd door een kinesist
- conservatieve behandeling door de huisarts: patiënten werden geïnformeerd over de gunstige prognose; men richtte zich op het hernemen van de dagelijkse activiteiten; de pijn werd behandeld volgens bestaande richtlijnen; patiënten met bewegingsangst werden doorverwezen naar een kinesist
- indien ischiasklachten persisteerden gedurende zes maanden na randomisatie werd operatief ingrijpen voorgesteld; bij toenemende beenpijn, niet reagerend op medicatie, of bij progressief neurologisch deficit werd dringende chirurgie voorgesteld.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: functionele invaliditeit, intensiteit van beenpijn en globaal ervaren herstel

- meetinstrumenten: **Roland Disability Questionnaire (RDQ)** voor sciatica, 100 mm **Visuele Analoge Schaal (VAS)** voor beenpijn en rugpijn en 7 punten **Likert Self-Rating Scale** (gescoord door de patiënt zelf)
- evaluatie na 2, 4, 8, 12, 26, 38 en 52 weken, geen blinding van de effectbeoordeelaars
- de gemiddelde scores voor beide groepen op RDQ en VAS werden uitgezet in functie van de tijd; men berekende vervolgens het verschil in AUC tussen beide groepen
- analyse volgens intention-to-treat.

Resultaten

- na 52 weken: geen significant verschil in primaire uitkomstmaten tussen beide groepen
- na 52 weken: herstel (volledig of bijna volledig volgens de Likertschaal) van 95% voor beide groepen
- gemiddelde score op RDQ: geen significant verschil in AUC na 52 weken (p=0,13) tussen beide groepen
- gemiddelde score op VAS voor beenpijn: significant verschil in AUC na 52 weken (gemiddeld verschil in AUC = 341,7; 95% BI 163,6 tot 519,6; p<0,001) in het voordeel van de chirurgiegroep.
- gemiddelde tijd tot herstel: 4 weken (95% BI 3,7 tot 4,4) voor heelkunde versus 12,1 (95% BI 9,5 tot 14,9) voor conservatieve behandeling
- hazard ratio na analyse via een univariabel Cox regressiemodel voor herstel: 1,97 (95% BI 1,72 tot 2,22; p<0,001) in het voordeel van de chirurgiegroep
- van de chirurgiegroep werd uiteindelijk 89% van de patiënten geopereerd met 3,2% heringrepen; van de conservatieve therapiegroep werd uiteindelijk 39% geopereerd met 1,8% heringrepen
- 1,6% mineure complicaties na chirurgie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na één jaar de uitkomsten voor de chirurgiegroep en de conservatieve therapiegroep gelijk zijn. De pijn nam sneller af en het herstel verliep sneller in de chirurgiegroep.

Financiering: Netherlands Organisation for Health Research and Development en de Hoelen Foundation.

Belangenvermenging: er werd geen potentiële belangenvermenging gerapporteerd.

1. Postacchini F, Giannicola C, Cinotti C. Recovery of motor deficits after microdissectomy for lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:1040-5.
2. Aono H, Iwasaki M, Ohwada T, et al. Surgical outcome of drop foot caused by degenerative lumbar diseases. *Spine* 2007;32:E262-6.

3. Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2441-50.
4. Osterman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdissectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up. *Spine* 2006;31:2409-14.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een niet-geblindeerd gerandomiseerd onderzoek met toch enkele sterke punten. De inclusiecriteria zijn nauwkeurig en objectief omschreven en worden uiteindelijk gecontroleerd één uur vóór de ingreep. De randomisatie gebeurt systematisch en er zijn geen significante verschillen in karakteristieken van de geïncludeerde patiënten. De chirurgische ingreep verloopt gestandaardiseerd. De conservatieve therapie is een niet-gestandaardiseerde behandeling, voornamelijk informatief, analgetisch en mobiliserend. Bedrust, therapeutische infiltraties, cortison p.o., e.a. worden niet toegepast. Geblindeerd onderzoek binnen deze context is technisch nauwelijks mogelijk en ethisch niet verantwoord. Bij de voorstelling van de resultaten wordt enkel het 95% betrouwbaarheidsinterval vermeld, terwijl in het abstract dan toch voor dezelfde uitkomsten p-waarden worden beschreven.

Een ander methodologisch probleem is het ontstaan van een ongewilde cross-over. Na randomisatie wordt 89% van de chirurgiegroep effectief geopereerd, terwijl van de conservatieve behandelingsgroep uiteindelijk ook 39% wordt geopereerd. Dit ondermijnt de sterkte van een gerandomiseerd klinisch experiment. Wanneer binnen de interventiegroep een aantal patiënten de interventie niet ondergaat en binnen de controlegroep een aantal patiënten de interventie toch ondergaat, krijgt men bij de intention to treat analyse problemen om een mogelijks verschil ten gevolge van de interventie aan te tonen. Doorbreekt men echter de randomisatie door het toepassen van een per protocol analyse waarbij men de effectief geopereerde gaat vergelijken met de effectief conservatief behandelde patiënten, dan zullen mogelijke verschillen meer zichtbaar worden. De analyse verliest echter elke interne validiteit, omdat men niet meer zeker is te zijn gestart met twee gelijke groepen. Het is immers de bedoeling dat door de randomisatie alle eventueel ongekende factoren die kunnen interfereren met het resultaat van het experiment, gelijk verdeeld zijn over de experimentele en de controlegroep. Op die manier zou alleen de experimentele interventie het verschil in uitkomst tussen de twee groepen kunnen verklaren.

De follow-up van deze studie is kort zodat het moeilijk is een aantal laattijdige complicaties te evalueren: mogelijks recidief hernia bij conservatieve of operatieve behandeling, evolutie van rugpijn of ontstaan van instabiliteit na chirurgie.

Resultaten en andere studies

De timing van chirurgie kan van belang zijn. Verscheidene studies toonden aan dat bij laattijdig operatief ingrijpen, er geen duidelijke winst is van chirurgie in het herstel van de kracht en dat een beter resultaat verwacht kan worden bij vroegtijdig operatief ingrijpen in geval van motorisch deficit^{1,2}. De hier besproken studie slaagt er in om alle operaties binnen 2,2 weken na inclusie te laten doorgaan. Met vroegtijdige chirurgie stelt men een snellere verbetering van de beenpijn vast. De verlichting van beenpijn gebeurt namelijk twee keer sneller bij vroeg-operatief behandelde patiënten. Het zou kunnen dat voor patiënten van de chirurgiegroep die initieel conservatief worden behandeld, het effect van heelkunde juist daarom kleiner is, waardoor het verschil tussen de chirurgie- en de conservatieve therapiegroep op gebied van beenpijn wordt geneutraliseerd. Andere studies bevestigen dat, maar wijzen ook op het uitvlakken van het effect in functie van de tijd³⁻⁶. Sciatalgie heeft hoge directe en indirecte kosten. De meeste kosten zijn niet te wijten aan de medische behandeling maar voornamelijk aan het verlies van productiviteit. Jaarlijks worden wereldwijd meer dan 1,5 miljoen hernia operaties uitgevoerd met grote regionale verschillen. Het ontbreekt echter aan overtuigende kosteneffectiviteitsstudies die het effect van snel chirurgisch ingrijpen ondersteunen⁷.

De beslissing om bij ischias door een lumbale discus hernia over te gaan tot chirurgie is in hoofdzaak afhankelijk van de subjectieve klachten van de patiënt. Patiënten zullen sneller chirurgie kiezen bij oncontroleerbare beenpijn als ze de natuurlijke evolutie van herstel onacceptabel lang vinden en de tijd tot herstel willen inkorten. Patiënten moeten duidelijk ingelicht worden over het te verwachten verloop van de klachten en symptomen.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat er bij personen met ischias na één jaar geen verschil bestaat in pijn en functionaliteit tussen chirurgie en conservatieve behandeling. Patiënten met ischias zonder motorische uitval die niet kunnen omgaan met beenpijn, en de periode van pijn willen inkorten of het natuurlijke verloop naar herstel te traag vinden, kunnen kiezen voor chirurgie. Patiënten bij wie de pijn draaglijk is, kunnen afzien van chirurgie zonder de kans op volledig herstel na twaalf maanden te hypothekeren. Gezien beide strategieën na één jaar dezelfde uitkomst hebben blijft heelkunde een optie voor goed geïnformeerde patiënten.



5. Thomas KC, Fisher CC, Boyd M, et al. Outcome evaluation of surgical and nonsurgical management of lumbar disc protrusion causing radiculopathy. *Spine* 2007;32:1414-22.

6. Gibson JN, Waddell C. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

7. Hansson E, Hansson T. The cost-utility of lumbar disc herniation surgery. *Eur Spine J* 2007;16:329-37.

Lokaal of oraal ibuprofen voor pijnlijke knieartrose?

Klinische vraag

Wat is het verschil in werkzaamheid en veiligheid tussen lokale en orale toediening van NSAID's als behandeling van kniepijn bij personen ouder dan 50 jaar?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Underwood M, Ashby D, Cross P, et al; TOIB study team. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008;336:138-42.

Achtergrond

De knie is de meest pijnlijke lokalisatie van artrose. De incidentie neemt toe met de leeftijd: ongeveer een derde van de 50-plussers klaagt van kniepijn. Lokaal gebruik van NSAID's zou in eerste instantie veiliger zijn dan orale inname. Een systematische review (1998)¹ kwam tot de conclusie dat lokale NSAID's op korte termijn effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van chronische pijn door artrose en tendinitis. Een andere review kwam tot het besluit dat lokale NSAID's effectiever zijn dan placebo tijdens de eerste twee weken van de behandeling maar niet meer na vier weken en dat er geen verschil is met orale NSAID's².

Bestudeerde populatie

- rekrutering in huisartspraktijken; inclusie van 585 personen van minstens 50 jaar, met invaliderende kniepijn de meeste dagen van de week sedert minstens 1 maand; met kniepijn gedurende minstens 3 maanden in het afgelopen jaar en hiervoor reeds behandeld
- exclusie: aanwezige of te voorzien knieprothese, risico's verbonden aan het gebruik van NSAID's.

Onderzoekopzet

- 2 luiken: een RCT en een voorkeurstudie (onderzoek naar de voorkeur van de patiënt), met open-label protocol
- RCT: 282 personen (gemiddelde leeftijd 63 jaar); 138 kregen een lokaal en 144 een oraal NSAID
- voorkeurstudie: 303 personen (gemiddelde leeftijd 65 jaar); 224 kregen een lokaal en 79 een oraal NSAID
- in beide luiken: NSAID voorgeschreven (bij voorkeur ibuprofen) of 'over the counter' (OTC) aangekocht door de patiënt
- registratie van de **Daily Defined Doses** voor ibuprofen, van andere NSAID's en analgetica, en van medicatie voor dyspepsie en respiratoire of cardiovasculaire aandoeningen
- blinde beoordeling
- analyse volgens intention to treat.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: score op de Western Ontario and Mc Master Universities **WOMAC** VA 3.1 vragenlijst (pijn, ankylose, functionele mogelijkheden en globale evaluatie) na twaalf maanden

- secundaire uitkomstmaten: graad van chronische pijn (globale en invaliderende pijn in de laatste zes maanden); levenskwaliteit op de SF-36v2 (de voorbije vier weken)
- ernstige (niet-voorzien hospitalisatie, overlijden) en mineure ongewenste effecten
- opvolging via vragenlijsten (per post) na 3, 6, 12 en 24 maanden en evaluatie (met bloedafname) door een verpleegster na 12 en 24 maanden.

Resultaten

- responspercentage op de vragenlijsten: 83% na 12 maanden, 55% na 24 maanden
- WOMAC-score: in beide studies weinig verandering voor de twee groepen noch na twaalf maanden, noch na 3, 6 en 24 maanden
- in de RCT: beter resultaat met een orale behandeling voor het item 'pijn' van de WOMAC-score na 24 maanden (statistisch randsignificant, klein aantal personen)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil, behalve minder invaliderende pijn met een orale behandeling op enkele tijdstippen, niet na 12 maanden
- ernstige ongewenste effecten: geen verschil
- mineure ongewenste effecten: minder respiratoire ongewenste effecten met een lokale behandeling: -9% (95% BI -17% tot -2%); stijging van de creatinemie met een orale behandeling, daling met een lokale behandeling
- in de RCT stopte 11% de orale behandeling omwille van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het effect op kniepijn van orale en lokale NSAID's na één jaar gelijkwaardig is. Er zijn méér mineure ongewenste effecten met orale NSAID's. Lokale NSAID's kunnen een nuttig alternatief zijn voor orale NSAID's.

Financiering: NHS Health Technology Assessment Programme

Belangenvermenging: de eerste auteur ontving een vergoeding als spreker voor de firma Pfizer (producent van celecoxib).

1. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.
3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.
4. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.

5. Chevalier P. Effect van NSAID's bij artrose van de knie. *Minerva* 2005;4(7):117-8.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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.

Methodologische beschouwingen

Deze publicatie bevat tegelijk een open label RCT en een voorkeurstudie. Ze geeft dus veel informatie over de verwachtingen van patiënten en de hieraan verbonden resultaten wanneer de behandeling overeenstemt met hun verwachting. Dit bemoeilijkt echter de interpretatie van alle resultaten samen.

Het is een sterk geselecteerde onderzoekspopulatie: personen die reeds een lokale of orale behandeling voor artrose of gonalgie kregen en dus persoonlijke ervaring hebben met het resultaat van deze behandeling. De patiëntenkarakteristieken in de verschillende onderzoeksgroepen zijn vergelijkbaar. Zo is er geen duidelijk verschil tussen de twee gerandomiseerde groepen. In de voorkeurstudie kiezen echter wel meer personen van oudere leeftijd en uit een lagere sociale klasse voor een lokaal NSAID boven een oraal NSAID. Méér patiënten die kiezen voor een orale behandeling, kregen vroeger reeds een orale behandeling en minder dikwijls een lokale behandeling dan in de andere groep. Twee patiënten op drie verkiesden de voorkeurstudie boven de RCT. Deze verhouding was zonder twijfel hoger geweest indien de auteurs deze keuzemogelijkheid in meerdere centra niet hadden gesupprimeerd om toch voldoende personen voor de RCT te rekruteren. In de voorkeurstudie kiezen drie personen op vier voor een lokaal NSAID. Evaluatie van de voorschriften toont dat een oraal NSAID werd voorgeschreven bij 37% van de personen uit de lokale NSAID-groep in de RCT en bij 26% van de personen uit de lokale NSAID-groep in de voorkeurstudie. Dit leidt tot een belangrijke vertekening van de resultaten. De initiële keuze van de patiënt beïnvloedt zonder twijfel zijn oordeel over de behandeling, vooral in de voorkeurstudie. Therapietrouw voor voorgeschreven geneesmiddelen en het gebruik van niet-voorgeschreven geneesmiddelen (zoals OTC) worden niet in rekening gebracht. De auteurs vermelden in hun protocol de registratie van andere geneesmiddelen maar geven daarvoor geen enkel cijfer. Dit is onder meer het geval voor de gelijktijdige inname van protonpompinhibitoren, wat de evaluatie van ongewenste effecten kan vervalsen.

Interpretatie van de resultaten

De geïncludeerde personen zijn relatief jong voor de onderzochte pathologie. Waarschijnlijk is dat het gevolg van de exclusie van alle risicopersonen voor NSAID's, bv. personen die reeds ongewenste effecten ondervonden met een NSAID. Het risico van ongewenste nevenwerkingen

met NSAID's was dus gering bij de geïncludeerde populatie, terwijl de meerwaarde van lokale NSAID's ten opzichte van orale NSAID's juist zou moeten onderzocht worden bij deze risicopersonen. Het verschil in creatinemie in het voordeel van een lokale behandeling moeten we voorzichtig interpreteren: zoals de auteurs zelf vermelden, kan dit een toevallig verschil zijn van multipele vergelijkingen. De overtuiging van de patiënt, zijn vooroordelen en verwachtingen spelen een bepalende rol in de gevonden resultaten. Wie een behandeling kon kiezen en zéér ernstige of uitgebreide pijn had, verkoos een orale behandeling boven een lokale behandeling. In de RCT veranderden méér personen in de lokale behandelingsgroep omwille van onvoldoende pijnstilling. In de orale behandelingsgroep veranderden méér personen van behandeling omwille van ongewenste effecten. In de voorkeurstudie deed dit fenomeen zich niet voor.

Kortom, de patiënt zonder risico voor ongewenste effecten met NSAID's, is het meest tevreden wanneer hij, in samenspraak met zijn arts, kan kiezen voor de behandeling die hem het meeste geschikt lijkt.

Resultaten in perspectief

Minerva besprak eerder een meta-analyse waarbij lokale NSAID's tijdens de eerste twee weken van een behandeling voor artrose effectiever waren dan placebo; dit effect verdween echter na vier weken^{2,3}. De hier besproken studie toont na één jaar geen voordeel van lokale NSAID's op de gemiddelde globale WOMAC-score ten opzichte van de beginwaarde. Een andere meta-analyse⁴, tevens in Minerva besproken⁵, toonde aan dat er bij symptomatische gonartrose geen klinisch relevante effectgrootte is van NSAID's (zowel selectieve als niet-selectieve).

De hier besproken studie toont na één jaar geen gunstig resultaat van orale NSAID's op de gemiddelde globale WOMAC-score ten opzichte van de beginwaarde. Enkele gunstige resultaten op secundaire uitkomstmaten, bij tussentijdse of latere evaluaties (maar met onvoldoende power) vragen om bevestiging. Het voordeel is dus gering en zou ons moeten aanzetten de behandeling te zoeken en voor te schrijven met de minste ongewenste effecten. Bij falen van paracetamol kan aan de patiënt die geen risico van complicaties heeft met orale NSAID's, een behandelingskeuze worden voorgesteld, in functie van zijn overtuiging, vooroordelen en verwachtingen. Paracetamol blijft eerste keuze omwille van het geringe risico van ongewenste effecten⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie met talrijke methodologische tekortkomingen, toont aan dat er voor een geselecteerde patiëntengroep met kniepijn en zonder risico van complicaties met NSAID's, geen verschil is in effectiviteit tussen een orale en een lokale behandeling met NSAID's. In deze studie is er ook voor beide behandelingen na één jaar geen voordeel op de gemiddelde WOMAC-score (pijn, ankylose, functionaliteit en globale evaluatie) ten opzichte van de beginwaarde.



Een meta-analyse kritisch lezen...

P. Chevalier

Als je als arts een meta-analyse kritisch wil bekijken, zoek je een antwoord op volgende vragen: levert deze publicatie valide en nuttige elementen voor mijn dagelijkse praktijk; met andere woorden is deze meta-analyse klinisch relevant en statistisch valide, zonder bias? De klinische relevantie van een meta-analyse slaat vooreerst op de onderzoeksvraag: gaat het over een aandoening of een situatie die ik bij mijn patiënten aantref? Zijn de geïncludeerde patiënten van de meta-analyse representatief voor de patiënten die mij consulteren? Zijn de geëvalueerde behandeling en de referentiebehandeling goed gekozen? Men moet ook, zoals voor elke publicatie, controleren of de uitkomstmaten adequaat zijn: harde en niet-intermediaire, klinisch relevante uitkomstmaten. De grootte van het effect (effect size) na het poolen van de resultaten, zal ons ook informatie geven over de klinische relevantie van de resultaten van de meta-analyse. De evaluatie van de methodologische kwaliteit moet oog hebben voor verschillende elementen, waarvan we er hier enkele bespreken.

De zoektocht in de literatuur

De zoektocht moet beschreven en systematisch uitgevoerd worden. Meerdere databanken moeten geconsulteerd worden. De zoektocht moet bij voorkeur exhaustief gebeuren met aandacht voor niet-gepubliceerde gegevens. Een meta-analyse die zich alleen baseert op een arbitraire keuze van studies, kan geen representatieve conclusies opleveren voor alle literatuurgegevens samen. De auteurs moeten onderzoeken of er een risico van publicatiebias is¹. Vervolgens moeten ze de studies selecteren op basis van valide evaluatiecriteria (minstens de Jadad-criteria). Ze dienen te motiveren waarom ze bepaalde studies uitsluiten.

Data-extractie en analyse van de resultaten

De data-extractie moet door verschillende personen (minstens twee) gebeuren en nadien gecontroleerd worden. De auteurs moeten adequate statistische technieken gebruiken om de heterogeniteit tussen de resultaten van verschillende studies op te sporen². In geval van statistische heterogeniteit dienen ze een gepast analysemodel te gebruiken (random effects model). Een sensitiviteitsanalyse kan belangrijke informatie opleveren. Zo kan zij bijvoorbeeld aantonen dat er geen voordeel bestaat wanneer enkel rekening wordt gehouden met de studies van hoge kwaliteit terwijl er wel een voordeel werd aangetoond voor het geheel van alle studies. Zij kan eveneens de studies die voor heterogeniteit zorgen, uitsluiten.

Het vermelden van de resultaten

Alleen de resultaten van studies met voldoende methodologische kwaliteit mogen gepoold worden. Zij moeten ook gewogen worden in functie van de nauwkeurigheid van de verschillende studies; deze hangt grotendeels samen met het aantal geïncludeerde patiënten (maar ook met de incidentie van gebeurtenissen). In een meta-analyse zal een studie met een groot aantal patiënten meer doorwegen dan kleine studies, waardoor de resultaten van kleine studies kunnen verdwijnen. Zo weegt in de meta-analyse van Salpeter³ de SMART-studie⁴, met belangrijke beperkingen op gebied van methodologie en extrapolatie, zeer sterk op de resultaten van de meta-analyse. Dat 'contamineert de meta-analyse' met gegevens over toxiciteit van geneesmiddelen die in andere RCT's niet even duidelijk waargenomen worden.

Interpretatie: technische aspecten

Om het risico van een verkeerde algemene conclusie te minimaliseren, moet men in een meta-analyse een p-waarde kiezen die kleiner is dan 0,05. Meestal wordt een p-waarde van <0,01 voorgesteld. Subgroepanalyses vertrekkende van gegevens van meerdere studies, vragen om evenveel voorzichtigheid als analyses die worden uitgevoerd bij een RCT⁵. Het herhaaldelijke analyseren kan immers bijna steeds een uiteindelijk significant resultaat opleveren. Ten slotte moeten we voorzichtig zijn met de opgegeven number needed to treat (NTT) in een meta-analyse^{6,7}. Er zijn immers verschillen tussen de studies (o.a. het beginrisico) en voor de interpretatie van de resultaten van een meta-analyse met betrekking tot een bepaalde persoon, moeten we rekening houden met zijn/haar initiële risico. In geval alleen de meta-analyse, in tegenstelling tot alle of de meeste geïncludeerde studies, een significant resultaat aantoont, is er enige consensus dat het resultaat van de meta-analyse niet volstaat⁸.

Interpretatie: klinische besluiten

Zoals we reeds vaststelden in een vroeger editoriaal⁹, kunnen verschillende meta-analyses over eenzelfde onderwerp tot verschillende conclusies leiden. Gewapend met enkele noodzakelijke tools, zal de practicus een meta-analyse dus op een kritische manier moeten lezen, wat trouwens het geval is voor elke publicatie. Wij hopen, op het einde van deze reeks van zes artikelen, dat Minerva een hulp was in deze benaderingswijze.

Referenties

1. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Publicatiebias opsporen en corrigeren. *Minerva* 2007;6(8):134.
2. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
3. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
4. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al; SMART Study Group. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
5. Chevalier P, van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5(10):154.
6. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses – sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999;318:1548-51.
7. Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *Evid Based Med* 2003;8:36-7.
8. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.
9. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Meta-analyses: de evaluatie van methodologische kwaliteit. *Minerva* 2007;6(10):166.

Cluster randomisatie

Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

Defined Daily Dose - DDD

DDD is de gemiddelde dagelijkse dosis van een geneesmiddel voor de voornaamste indicatie bij volwassenen.

Fixed effects model

Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond kan men bij een meta-analyse gebruik maken 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.

Gewogen gemiddelde verschil (Eng: Weighted Mean Difference - WMD)

In een meta-analyse van studies met continue uitkomsten wordt een gewogen gemiddelde van de gemiddelde verschillen in de afzonderlijke studies berekend. Dit is het gewogen gemiddelde verschil.

Kwartielen

Men kan de gemeten waarden van een variabele indelen naar frequentie van voorkomen. Elk kwartiel komt overeen met 25% van de metingen.

Likertschaal (Eng: Likert scale)

Dit is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt.

Bijvoorbeeld: altijd - dikwijls - zelden - nooit

Oswestry Low Back Pain Disability Index

Deze lijst evalueert beperkingen van verschillende activiteiten van het dagelijkse leven: 0% (geen invaliditeit) tot 100% (volledige invaliditeit of bedlegerigheid).

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies kan men ofwel niet poolen, ofwel bij analyse gebruik maken van het random effects model. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Roland Disability Questionnaire

Met behulp van deze vragenlijst geven patiënten aan of hun rugklachten een invloed hebben op verschillende domeinen aan de hand van 24 vragen over: mobiliteit, dagelijks leven,

aankleden, slaap. Ieder item krijgt een score van 0 of 1. Hoe hoger de totaalscore, hoe groter de beperkingen. De auteurs definiëren geen afkappunt voor de verschillende stadia van beperkingen (in tegenstelling tot de Oswestry Low Back Pain Disability Index).

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

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 gezondheidsaspecten (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit, algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index (0-100) berekend die zowel fysieke als mentale gezondheid omvat.

Therapietrouw (Eng: compliance)

Therapietrouw is de mate waarin een persoon de voorgeschreven stappen in een behandeling of interventie daadwerkelijk volgt. Bij een medicamenteuze behandeling wordt hiermee bedoeld in hoeverre de patiënt de voorgeschreven geneesmiddelen inneemt.

Townsend deprivatiescore (Eng: The Townsend Deprivation Index)

In de besproken studie wordt een versie van de Townsend Deprivation Index gebruikt bestaande uit vier variabelen: aantal personen ouder dan 16 jaar zonder werk, graad van overbevolking, aantal personen dat geen wagen bezit en aantal personen dat geen huis bezit.

VAS - Visueel Analoge Schaal

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.).

Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart.

Veel pijn _____ Geen pijn

WOMAC - Western Ontario McMaster Universities Index

Deze test wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen, o.a. het Nederlands en het Frans.