



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Controverse over medische hulpmiddelen P. Chevalier	61
Minerva	Co-trimoxazol voor de preventie van urineweginfecties bij voorbeschikte kinderen N. Godefroid	62
	Nut van inhalatiecorticosteroïden bij RSV-infectie? P. Chevalier	64
	Compressietherapie als behandeling van veneuze beenulcera T. Poelman	66
	Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwezemelen? M. De Jonghe	68
	Individuele cognitieve gedragstherapie voor ouderen met depressie in de eerste lijn T. Declercq, T. Poelman	70
Vervolg op...	<ul style="list-style-type: none">• Orale bisfosfonaten en het risico van voorkamerfibrillatie en flutter bij vrouwen met osteoporose• Belangrijke ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren	72 72
Woordenlijst		

Juli 2010
volume 9 ~ nummer 6



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• 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, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Creative Printing

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

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



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- Declercq T, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- De Jonghe M, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- Godefroid N, Néphrologie pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint Luc, Bruxelles
- Michiels B, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- Poelman T, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

De veiligheid van geneesmiddelen

Het aantal wettelijke bepalingen dat de veiligheid van een geneesmiddel moet garanderen, is in de loop van de jaren sterk toegenomen. Dat gebeurde meestal als reactie op nieuwe problemen, zoals bv. bij thalidomide. De wettelijke bepalingen en controles hebben niet alleen betrekking op de commercialisering van het geneesmiddel maar ook op de bewaking na de commercialisatie. In beide gevallen kunnen belangenconflicten de betrouwbaarheid van de maatregelen ondermijnen: een weinig onderbouwd registratiedossier (weinig studies, zeker niet op lange termijn zoals bv. bij sitagliptine¹), niet tijdig uit de handel nemen van een geneesmiddel met cardiovasculaire risico's die nochtans reeds bekend waren na een cumulatieve meta-analyse van alle gepubliceerde gegevens (zoals bij rofecoxib²). Nationale Agentschappen en de pers van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) besteden veel aandacht aan de evaluatie van de veiligheid van een geneesmiddel. Over de veiligheid van medische hulpmiddelen daarentegen verschijnt er duidelijk minder informatie. Is de informatie over medische hulpmiddelen even betrouwbaar als deze over geneesmiddelen?

De eerste evaluatie van medische hulpmiddelen

Een 'medisch hulpmiddel' wordt gedefinieerd als elk instrument, toestel of apparaat, elke stof of artikel, dat door de fabrikant bestemd is om bij de mens te worden aangewend voor doeleinden als diagnose, preventie, controle, behandeling of verlichting van een ziekte (de volledige definitie is terug te vinden op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten³). De hulpmiddelen zijn onderverdeeld in verschillende klassen. Alle invasieve hulpmiddelen van chirurgische aard die bestemd zijn om specifiek een gebrek aan het hart of de centrale bloedsomloop te diagnostiseren, te bewaken of te herstellen, en in rechtstreeks contact met deze lichaamsdelen komen, vallen in klasse III met een in België verplichte EG-conformiteitsmarkering (behalve voor medische hulpmiddelen op maat en deze bestemd voor klinisch onderzoek). De EG-conformiteitsmarkering wordt toegekend door de aangemelde instantie. In welke mate is deze markering onderbouwd?

Dhruva et al. evalueerden in 2009⁴ de kwaliteit van de toekenning aan klasse III door de FDA vooraleer een medisch hulpmiddel in de handel kwam. Deze toekenning behoort tot één van de meest strikte FDA-procedures. De studie includeerde 123 samenvattingen over de veiligheid en de werkzaamheid van 78 cardiovasculaire medische hulpmiddelen met hoog risico (implanteerbare of invasieve hulpmiddelen: coronaire en niet-coronaire stents, implanteerbare defibrillatoren, endovasculaire enten, enz...). De auteurs focusten op essentiële methodologische kenmerken van de studies die versturende factoren en het risico van bias moeten vermijden en evalueerden eveneens de primaire uitkomstmaten. Het resultaat is verontrustend: 27% van de studies was gerandomiseerd en slechts 14% van de studies was blind uitgevoerd (alleen bij de studies met coronaire stents was ongeveer de helft gerandomiseerd en geblindeerd). Vaak was de controlegroep een historische cohort, wat tot belangrijke

bias kan leiden. De toekenningen waren in 65% van de gevallen gebaseerd op één enkele studie. 31% van de studies was retrospectief. In 88% van de dossiers evalueerden de aanvragers intermediaire eindpunten, bv. nood aan revascularisatie, wat niet steeds een weerspiegeling is van het werkelijke nut voor de patiënt. De uitkomstmaten waren vaak samengesteld uit elementen van uiteenlopend belang. In 78% van de documenten was er een verschil tussen het aantal geïncludeerde patiënten en het aantal patiënten waarvan de resultaten geanalyseerd werden. De follow-up varieerde van 1 tot 365 dagen. De auteurs van dit literatuuroverzicht besluiten dat de toekenning aan klasse III (de meest ingrijpende) vaak berust op studies met een ontoereikende methodologie en een risico van bias. Ze besluiten tevens dat de gegevens vaak onvoldoende zijn om een goedkeuring te bekomen, wat echter wel gebeurde. Daarenboven stellen ze vast dat een groot aantal medische hulpmiddelen off-label gebruikt worden. 69% van de medicamenteuze stents waren geplaatst buiten de in de Verenigde Staten geregistreerde indicatie (Medicare-gegevens), dus vóór een voorafgaande evaluatie.

Materiovigilantie

Tervijl farmacovigilantie te maken heeft met geneesmiddelen, gaat het bij materiovigilantie om medische hulpmiddelen. Materiovigilantie is de systematische opvolging van incidenten die het gevolg kunnen zijn van het gebruik van medische hulpmiddelen. Dat moet uiteindelijk leiden tot het opsporen van gebreken en het uit de handel nemen van gevaarlijke medische hulpmiddelen. In België verspreidde het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten een omzendbrief die herinnerde aan de wettelijke verplichting om incidenten met medische hulpmiddelen te melden⁵. De melding van incidenten blijkt echter gering in verhouding met de incidentie ervan, en waarschuwingen aan de patiënt zijn eerder zeldzaam⁶.

Europese richtlijnen

Sedert een aantal jaren erkent de Europese Commissie dat de problemen met medische hulpmiddelen verontrustend zijn en dat er een steviger juridisch kader nodig is. Het Europese Collectief wijst samen met andere partners op de beperkingen van deze voorstellen⁶. De zwakke punten gelijken erg goed op deze die we vaststellen voor geneesmiddelen: onvoldoende evaluatie vóór de commercialisatie, onvoldoende postmarketingvigilantie en -bewaking, geen transparantie op het niveau van de beslissingen, van de evaluatie vóór de commercialisatie en van de opvolging na commercialisatie en ten slotte niet aangeven van belangenconflicten.

Klinische werkzaamheid (het nut)

De recente controerse in België tussen cardiologen en EBM-experten over het plaatsen van sommige hartkleppen via endoscopische weg illustreert zeer goed de noodzaak aan objectieve bronnen om medische hulpmiddelen te evalueren, in het bijzonder op het vlak van hun werkelijke klinische nut. Net zoals geneesmiddelen vereisen medische hulpmiddelen een kritische evaluatie en opvolging.

1. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast ...how good? *N Engl J Med* 2007;356:437-40.
2. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.
3. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Medische hulpmiddelen en hun hulpstukken.
4. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA* 2009;302:2679-85.

5. Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Directoraat Geneesmiddelen. Herinnering aan de verplichting om incidenten met medische hulpmiddelen te melden. Omzendbrief nr 421, 2003.
6. Medicines in Europe Forum (MIEF), Health Action International Europe (HAI Europe), the International Society of Drug Bulletins (ISDB) and the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Recast of the European Medical Devices Directives: an opportunity to reinforce patient safety.

Co-trimoxazol voor de preventie van urineweginfecties bij voorbeschikte kinderen

- **Klinische vraag** Voorkomt langdurige toediening van een lage dosis co-trimoxazol het optreden van urineweginfecties bij voorbeschikte kinderen?
- **Achtergrond** Urineweginfecties (UWI) komen regelmatig voor bij kinderen en kunnen bij ongeveer 5% parenchymbeschadiging veroorzaken. De vaststelling dat urineweginfecties kunnen gepaard gaan met vesico-ureterale reflux (VUR) en met parenchymbeschadiging, heeft klinici ertoe aangezet om bij kinderen met een eerste episode van UWI systematisch een cystografie uit te voeren en gedurende verschillende jaren preventief een lage dosis antibiotica toe te dienen. Vandaag stelt men deze praktijk ernstig in vraag.

Duiding
N. Godefroid

Referentie
Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, et al; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.

Bestudeerde populatie

- 576 kinderen tussen nul en achttien jaar (gemiddelde leeftijd veertien maanden) met een episode van symptomatische UWI, gerekruteerd in vier Australische centra, 42% van de kinderen had VUR waaronder 53% graad III of meer, bij 71% van de kinderen ging het om een eerste episode
- exclusiecriteria: gekende urologische, skeletale of neurologische voorbeschikkende factoren, allergie voor co-trimoxazol.

Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie
- vóór de randomisatie: sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol) gedurende twee weken aan alle kinderen
- na de randomisatie: profylactische behandeling met co-trimoxazol aan een dosis van 2 mg/kg/dag trimethoprim en 10 mg/kg/dag sulfamethoxazol (n=288) versus placebo (n=288)
- stopzetting van de studie bij het optreden van een nieuwe UWI
- definitie UWI: combinatie van symptomen van UWI en positieve kweek (minstens één pathogene kiem bij urinestaal verkregen via blaaspunctie; minstens 10 000 kiemen van dezelfde soort via katheterisatie en minstens 100 000 kiemen van dezelfde soort via midstream)
- initiële stratificatie in subgroepen volgens leeftijd, geslacht, al of niet aanwezigheid van VUR en de graad ervan, antecedenten van één of meerdere UWI en de gevoeligheid van de indexinfectie voor co-trimoxazol
- twaalf maanden follow-up, bezoek aan de pediater om de drie maanden
- **intention to treat analyse.**

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: optreden van een nieuwe symptomatische urineweginfectie (dezelfde definitie als bij inclusie) binnen de twaalf maanden
- secundaire uitkomstmaten: UWI met koorts, noodzaak van hospitalisatie omwille van UWI of omwille van een andere oorzaak, toediening van antibiotica voor concomittante aan-

doening, optreden van een UWI veroorzaakt door een kiem resistent aan co-trimoxazol, en verslechtering van de scintigrafie van de cortex van de nier op twaalf maanden.

Resultaten

Primaire uitkomstmaat

- 13% van de kinderen in de co-trimoxazolgroep had een UWI versus 19% in de placebogroep: **HR** 0,61; 95% BI van 0,40 tot 0,93; $p=0,02$; **NNT** 14 (95% BI van 9 tot 86) over twaalf maanden

- resultaten identiek voor alle subgroepen, behalve voor de subgroep van kinderen waarbij de kiem die de indexinfectie veroorzaakte resistent was aan co-trimoxazol
- 75% van de nieuwe UWI's in de placebogroep traden op binnen de zes maanden na de randomisatie

Secundaire uitkomstmaten

- UWI met koorts: 7% in de co-trimoxazolgroep en 13% in de placebogroep (HR 0,49; 95% BI van 0,28 tot 0,86)
- het aantal UWI's veroorzaakt door kiemen resistent aan co-trimoxazol was groter in de co-trimoxazolgroep
- een verslechtering van het scintigrafische beeld vanaf de aanvang van de studie tot twaalf maanden erna was zeldzaam, zonder significant verschil tussen de twee groepen
- minder hospitalisaties en minder antibioticumbehandelingen in de co-trimoxazolgroep, maar het verschil was statistisch niet significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat langdurige toediening van trimethoprim/sulfamethoxazol het aantal urineweginfecties vermindert bij voorbeschikte kinderen. Het effect van deze behandeling was consistent maar matig voor de verschillende subgroepen.

Financiering: National Health and Medical Research Council of Australia en Financial Markets Foundation for Children of Australia

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux in children: where next? [Comment] *Lancet* 2005;365:570-1.
2. Hoberman A, Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children. [Editorial] *N Engl J Med* 2009;361:1804-6.
3. Carin EH, Olavarria F, Nieto VC, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute

pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.

4. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-94.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze dubbelblinde studie is correct uitgewerkt. De randomisatie gebeurde telefonisch door een onafhankelijk centrum. De auteurs geven een correcte definitie van urineweginfectie met afname van urinestaal via katheterisatie. De beperking van deze studie ligt in de kleine steekproefgrootte. Als we uitgaan van 20% recidieven van UWI in de placebogroep, was een rekrutering van 600 kinderen nodig om een vermindering van 10% in het absolute risico van recidief te kunnen vaststellen. Deze studie had onvoldoende power om het effect te evalueren van de profylactische behandeling op de progressie van parenchymbeschadiging, noch om een significant verschil in klinisch effect aan te tonen tussen de subgroepen.

Resultaten van andere studies

Decennia lang werd aanbevolen om langdurig profylactisch antibiotica toe te dienen aan kinderen met een UWI en/of VUR. Deze aanbeveling was gebaseerd op studies van onvoldoende methodologische kwaliteit en met een klein aantal patiënten. Volgens recente gegevens¹ is bij de algemene bevolking na één enkele episode van acute pyelonefritis het risico voor parenchymbeschadiging die zou kunnen leiden tot chronisch nierfalen, minder dan 1/1.10⁶. Bij kinderen met bewezen VUR-graad III tot IV, is het risico van nierbeschadiging vier tot zes maal groter dan bij kinderen met VUR-graad I en II en acht tot tien maal groter dan bij kinderen zonder VUR². Sedert 1997 zijn er vier gerandomiseerde, gecontroleerde studies verschenen over het nut van profylaxe bij kinderen met UWI en/of VUR. Carin et al. includeerden 218 kinderen van drie maanden tot achttien jaar. Ze besloten dat een lage tot matige graad van VUR het risico van een recidiverende UWI of van parenchymbeschadiging na een eerste episode van acute pyelonefritis niet verhoogde³. Pennesi et al. konden geen profylactisch effect aantonen van co-trimoxazol om het optreden van nieuwe urineweginfecties of parenchymbeschadiging te vermijden bij 100 kinderen jonger dan 30 maanden, na een eerste episode van acute pyelonefritis⁴. Ook in de studie van Conway en al. was er geen winst aangetoond van antibioticumprofylaxe op recidieven van UWI bij 64 kinderen van zes jaar of jonger, na een eerste urineweginfectie. In deze studie verhoogde profylaxe de kans om een infectie te ontwikkelen met een resistente kiem⁵. En ten slotte toonden Roussey-Kesler et al. aan dat profylaxe het risico van een recidiverende UWI niet reduceerde, behalve bij jongens met VUR-graad III⁶.

Meerwaarde van deze studie

De hier besproken studie van Craig et al. is dus de vijfde gerandomiseerde, gecontroleerde studie over dit onderwerp. Deze studie heeft de meeste power, is het best opgezet en is de enige die aantoonde dat profylaxe leidt tot een matige maar significante reductie (NNT van 14 over 12 maanden) van het aantal recidieven. De reductie van het risico van recidiverende UWI's was groter bij kinderen met VUR-graad III tot IV (6,8%) dan bij kinderen met VUR-graad I tot II (5,4%) en bij kinderen zonder VUR (1,8%), maar dit verschil was niet significant. Craig et al. toonden ook aan dat antibioticumprofylaxe het risico van een symptomatische UWI door een resistente kiem verhoogde en dat kinderen bij wie de aanvankelijke UWI veroorzaakt werd door een kiem resistent voor co-trimoxazol, geen enkel voordeel hadden bij een profylactische behandeling.

Er zijn meerdere factoren die de verschillen in conclusies van de bovenvermelde studies kunnen verklaren: te weinig power om klinisch relevante verschillen op te sporen, geen dubbelblindering, minder strikte definitie van een UWI en vooral inadequate staaflafnames (plaszakjes, 80% van de resultaten mogelijk fout-positief) en gebruik van inclusiecriteria die niet representatief zijn voor alle voorbeschikte kinderen (sommige studies beperkten de rekrutering tot een specifieke populatie van risicokinderen zoals kinderen met VUR-graad I tot III, waardoor we de besluiten niet kunnen veralgemenen).

We wachten op de resultaten van twee lopende studies in Zweden en in de V.S. Deze studies zullen toelaten om het profylactische effect te evalueren bij verschillende subgroepen van kinderen, vooral naargelang de verschillende graad van VUR.

Voor de praktijk

Er zijn geen recente studies die het profylactische effect van een behandeling kunnen aantonen en het risico van ernstige renale parenchymbeschadiging na één enkele episode van pyelonefritis is quasi onbestaande. Als gevolg hiervan is het niet nodig om kinderen zonder een specifiek risico (VUR-graad I tot II), langdurig profylactisch met antibiotica te behandelen na één enkele episode van pyelonefritis. Volgens de hier besproken studie kan men een profylactische behandeling overwegen bij kinderen met VUR-graad III en meer en/of bij kinderen met recidiverende of gecompliceerde UWI. De profylaxe kan gedurende zes maanden, de meest risicovolle periode, toegediend worden.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat een profylactische behandeling met trimethoprim/sulfametoxazol gedurende twaalf maanden, een (bescheiden) voordeel biedt voor de preventie van recidieven bij kinderen met een symptomatische urineweginfectie. Omwille van het tekort aan power kon geen effect aangetoond worden op de progressie van parenchymbeschadiging en evenmin een significant verschil in klinisch effect tussen de subgroepen van de studie.



5. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.

6. Roussey-Kesler G, Cadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.

Nut van inhalatiecorticosteroiden bij RSV-infectie?

- **Klinische vraag** Heeft een onmiddellijke toediening van inhalatiecorticosteroiden na een RSV-infectie van de lage luchtwegen en verderzetting van deze behandeling gedurende drie maanden effect op het optreden en de ernst van recurrenente wheezing bij zuigelingen?
- **Achtergrond** Een infectie van de lage luchtwegen met het respiratoir syncytiaal virus (RSV) is een frequente oorzaak van hospitalisatie bij jonge kinderen en gaat vaak gepaard met recurrenente episodes van wheezing. Op zesjarige leeftijd zou het risico 4,3 maal groter zijn¹. Inhalatiecorticosteroiden worden regelmatig gebruikt als preventie van recurrenente wheezing, maar hun effect werd nog niet onderzocht in een RCT.

Duiding
P. Chevalier

Referentie

Ermers MJ, Rovers MM, van Woensel JB, et al; RSV Corticosteroid Study Group. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2009;338:b897.

Bestudeerde populatie

- 243 kinderen jonger dan dertien maanden, gehospitaliseerd omwille van een luchtweginfectie door het RSV-virus in 19 Nederlandse pediatrie ziekenhuisafdelingen, 52% jongens
- 7% had mechanische beademing nodig
- 46% van de kinderen had wheezing bij aanvang van de studie
- exclusie: eerder gebruik van corticosteroiden, voorgeschiedenis van cardiale of pulmonaire aandoeningen, eerdere ziekte episode met wheezing.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie (n=119): 200 µg beclometason (extrafijne partikels) in een doseeraërosol met voorzetskamer tweemaal per dag gedurende drie maanden
- controle (n=124): placebo in dezelfde toedieningsvorm
- de behandeling startte binnen de 24 uur na de diagnose van een RSV-infectie (immunofluorescentietest op nasopharyngeaal aspiraat)
- follow-up gedurende de drie maanden behandeling en gedurende één jaar na de behandeling
- **intention to treat analyse met imputatie** (verrekenings-techniek) van de ontbrekende gegevens.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen wheezing gedurende het jaar dat volgt op de drie maanden behandeling
- secundaire uitkomstmaten: aantal dagen hoest, aantal dagen nood aan respiratoire medicatie, hospitalisatieduur, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, longfunctie, ongewenste effecten op de groei, incidentie van candidose
- 2 (x 2) vooraf gedefinieerde subgroepen: al of niet nood aan mechanische beademing en al of niet wheezing bij inclusie (op basis van auscultatie).

Resultaten

- 7% studie-uitval
- primaire uitkomstmaat 'aantal dagen wheezing': de rate ratio voor beclometason/placebo bedroeg 0,83 (p=0,31). Er was geen significant verschil voor de totale groep, noch voor de subgroep van kinderen met wheezing tijdens de infectie. Voor de subgroep van kinderen zonder mechanische beademing bij aanvang bedroeg de absolute reductie van het aantal dagen wheezing 2,1% (4,3% in de beclometasongroep versus 6,4% in de placebogroep; p=0,046); deze reductie was meer uitgesproken tijdens de eerste zes maanden
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil in het aantal kinderen met wheezing (62 versus 61%), hoest (86 versus 83%), nood aan bronchodilatatie (42% versus 40%) of aan inhalatiecorticosteroiden (26% versus 25%)
- geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd, geen verschil in aantal kinderen met candidose, geen verschil in lengte op de leeftijd van twee jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een hoge dosis beclometason via inhalatie (van extrafijne partikels), vroegtijdig gestart bij gehospitaliseerde kinderen met een luchtweginfectie door het RSV-virus en verdergezet gedurende drie maanden, geen belangrijk effect heeft op recurrenente wheezing. Systematisch gebruik van deze behandeling bij een luchtweginfectie met het RSV-virus is volgens de auteurs dus niet aanbevolen.

Financiering: Dutch Asthma Foundation; studiemedicatie en inhalatiesystemen werden gratis verstrekt door de commercialiserende firma's.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
2. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 2.
3. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo CJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.
4. Chevalier P. Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen. *Minerva* 2009;8(10):152.

5. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
6. Chevalier P. Preventieve inhalatie met fluticasone bij jonge kinderen. *Minerva* 2009;8(10):152.
7. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Coh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854-60.
8. Godding V. Acute bronchiolitis: vernevelen met hypertone zoutoplossing? *Minerva* 2009;8(8):106-7.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT voldoet aan de regels van de kunst: **sequentiele toewijzing** aan de onderzoeksgroepen, elk blok bestaat uit zes nummers en het aantal blokken per ziekenhuis ligt vast, **concealment of allocation** en dubbelblindering (actief geneesmiddel en placebo in hetzelfde inhalatiesysteem en met dezelfde smaak). De analyse gebeurde volgens intention to treat met imputatie van de ontbrekende gegevens voor de verschillende uitkomstmaten. Met een vooropgesteld aantal te includeren patiënten van 250 had de studie een power van 90% om een klinisch relevant verschil van 14 dagen met wheezing tussen beide studie-armen te kunnen aantonen. De onderzoekers slaagden er echter niet in om het vereiste aantal patiënten te includeren.

Resultaten in perspectief

Meerdere studies onderzochten reeds het effect van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen op recurrenente wheezing na luchtweginfecties. Deze populatie is echter ruimer dan de populatie in de hier besproken studie. Een eerste meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2000) toonde geen statistisch significante winst aan van inhalatiecorticosteroiden tijdens episodes van wheezing, en evenmin als onderhoudsbehandeling². De resultaten van een meta-analyse uit 2009, waarvan een bespreking verscheen in Minerva, toonden het nut aan van inhalatiecorticosteroiden voor symptomcontrole bij kinderen jonger dan vijf jaar met episodes van recurrenente wheezing met of zonder diagnose van astma. Het natuurlijke verloop van de aandoening werd echter niet beïnvloed^{3,4}.

Een RCT (2009)^{5,6} onderzocht het nut van een hoge dosis fluticason bij kinderen tussen één en zes jaar met episodes van wheezing gerelateerd aan luchtweginfecties. In de fluticasongroep hadden de kinderen minder nood aan systemische corticosteroiden dan in de placebogroep. Wel was er een vertraging van de groei en minder gewichtstoename. Daarom besloten de auteurs dat de risico's van deze behandeling groter waren dan de winst.

In de hier besproken RCT gaat het om een meer specifieke populatie, namelijk kinderen met een eerste episode van een lage luchtweginfectie veroorzaakt door het RSV-virus, met of zonder wheezing. Tot op heden is er geen enkel geneesmiddel dat bewezen heeft enig effect te hebben, noch op de regressie, noch op de latere ademhalingsproblemen van dit soort infectie. Sommige experts suggereerden een effect van de leukotriënenreceptorantagonisten, maar zelf konden ze dit niet bevestigen in een RCT⁷.

In de hier besproken studie konden de auteurs geen winst aantonen van een hoge dosis beclometason gedurende drie maanden, behalve voor de kinderen die geen mechanische beademing nodig hadden. De p-waarde van dit positieve resultaat bedroeg echter 0,046, wat niet als significant kan beschouwd worden voor dergelijke subgroepanalyse. Bij analyse van de subgroep met kinderen die wheezing hadden bij auscultatie, kon men geen winst aantonen van een vroegtijdige toediening van inhalatiecorticosteroiden. Het onvoldoende aantal geïncludeerde kinderen kan echter wel verantwoordelijk zijn voor het feit dat de auteurs geen verschil konden vaststellen.

Voor de praktijk

Bij jonge kinderen met een lage luchtweginfectie veroorzaakt door het RSV-virus, is van geen enkele behandeling de werkzaamheid op de symptomen aangetoond. Verneveling in het ziekenhuis met hypertone zoutoplossing vormt hier eventueel een uitzondering op⁸. Er is evenwel geen bewijs dat een initiële behandeling het aantal recurrenente episodes van wheezing na deze infectie vermindert. Vroegtijdige toediening (binnen de 24 uur na de diagnose) van een hoge dosis inhalatiecorticosteroiden en verderzetting van deze behandeling gedurende drie maanden heeft evenmin een preventief effect.

● Besluit Minerva

In deze RCT werd het effect onderzocht van een hoge dosis beclometason gedurende drie maanden bij kinderen jonger dan dertien jaar die gehospitaliseerd waren omwille van een lage luchtweginfectie met het RSV-virus. De behandeling had geen preventief effect op latere episodes van wheezing.



Compressietherapie als behandeling van veneuze beenulcera

- **Klinische vraag** Wat is bij patiënten met een veneus beenulcus het verschil in effectiviteit tussen compressieverbanden en elastische kousen om het ulcus te genezen?
- **Achtergrond** De prevalentie van beenulcera wordt geschat op 1,5 tot 3 per 1 000 patiënten en op 20 per 1 000 tachtigplussers¹. Veneuze beenulcera zijn geassocieerd met chronische veneuze insufficiëntie. Compressietherapie met verbanden of elastische kousen zou deze veneuze insufficiëntie compenseren.

Duiding
T. Poelman

Referentie
Amsler F, Willenberg T, Blättler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing divers bandages with specifically designed stockings. *J Vasc Surg* 2009;50:668-74.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Current Contents, EMBASE, Cochrane Library
- EUROCOM (wetenschappelijk forum van Europese bedrijven die elastische kousen produceren) voor informatie over studies, gesponsord door hun leden
- literatuurlijsten van alle gevonden publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde, gerandomiseerde studies die elastische kousen vergelijken met gelijk welk compressieverband voor de behandeling van gelijk welk veneus beenulcus
- acht open-label RCT's (één crossover studie en zeven parallelgroepen studies).

Bestudeerde populatie

- 692 personen (21 tot 178 per studie); gemiddelde leeftijd 60,7 jaar (56 tot 65 jaar naargelang de studie); 60% vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: objectieve evaluatie van volledige genezing van het ulcus binnen een vooraf bepaald, voldoende lang tijdsinterval
- secundaire uitkomstmaat: bepaling van de tijd die nodig is om tot genezing te komen, kwantitatieve gegevens over pijn
- pooling met weging, **analyse volgens fixed effects model**
- percentage genezing uitgedrukt in **odds ratio** (met 95% BI), tijd tot genezing uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: heling van het ulcus binnen 12 tot 16 weken (N=8): 64,9% met elastische kousen versus 46,5% met compressieverbanden; OR 0,44 (95% BI 0,32 tot 0,61; $p < 0,00001$); I^2 56,8%
- secundaire uitkomstmaat:
 - tijd tot heling van het ulcus (N=7): 11,6 (SD 6,6) weken met elastische kousen versus 14,7 (SD 7,3) weken met compressieverbanden; SMD -0,33 (95% BI -0,50 tot -0,16); I^2 9,7%
 - minder pijn met elastische kousen (N=3) ($p=0,0001$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat compressietherapie met elastische kousen duidelijk beter is dan compressietherapie met verbanden. Elastische kousen hebben een positieve invloed op pijn en zijn gebruiksvriendelijker.

Financiering: Canzoni Management SA, Winterthur, Zwitserland

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *BMJ* 1985;290:1855-6.
2. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.
3. Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *Clinical Evidence online*.
4. Poelman T. Veneuze chirurgie als adjuvante behandeling voor veneuze beenulcera. *Minerva* 2008;7(2):24-5.
5. Aanbeveling voor goede praktijkvoering in de verpleegkunde: Behandeling van veneuze ulcera in de thuisverpleging. *Federale Overheidsdienst*

6. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. *BMJ* 1987;295:1382.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van dit literatuuroverzicht zochten systematisch naar relevante studies in vier elektronische databanken en includeerden alleen de gepubliceerde studies. In het artikel vinden we geen funnel plot terug, waardoor we geen zicht hebben op eventuele publicatiebias. Een andere methodologische beperking van de studie is dat de auteurs niet vermelden hoeveel onderzoekers er instonden voor de selectie van de artikels en het extraheren van de gegevens. Positief is wel dat ontbrekende gegevens van gevonden studies via e-mail zijn opgevraagd bij de betrokken onderzoekers. De auteurs onderzochten de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies niet op een gevalideerde manier. We weten niets over powerberekening, randomisatieprocedure, blinding van effectbeoordelaars of gebruik van intention to treat analyse in de geïncludeerde studies. Bij de opsomming van de resultaten beoordeelden de auteurs de relevantie van de geïncludeerde studies op een subjectieve manier. Vreemd dat ze één studie beschouwden als van zeer slechte kwaliteit, maar toch opnamen in hun meta-analyse. Alle studies waren **open-label** wat het risico van bias vergroot. Zo is het bijvoorbeeld niet denkbeeldig dat men in het geval van meer oedeem of inflammatie, compressieverbanden (de traditionele behandeling) verkoos boven elastische kousen.

Bespreking van de resultaten

Zowel op het gebied van percentage genezing als van tijd tot genezing vonden de auteurs een significant beter resultaat met elastische kousen dan met compressieverbanden. Voor het percentage genezing was er een belangrijke statistische heterogeniteit. De betere uitkomst met elastische kousen werd slechts aangetoond in vier van de acht studies. De studies waren ook klinisch zeer heterogeen op het gebied van ulcusgrootte, behandeling en studieduur. In een aparte plot zetten de auteurs het logaritme van de ulcusgrootte uit tegenover het percentage genezing binnen de twaalf weken. Op basis van de vaststelling dat in elke studie het genezingspercentage omgekeerd evenredig was met de grootte van het ulcus, besluiten de auteurs dat andere mogelijke confounders vermoedelijk een kleine impact hadden op het resultaat. Zonder regressie-analyse kan men zich hier echter niet met zekerheid over uitspreken. Op pijn na was de rapportering van de subjectieve uitkomstmaten te heterogeen om sluitende conclusies te kunnen trekken. Ten slotte vonden de meeste studies plaats in een wondcentrum met ervaren stafleden. Dat bemoeilijkt de extrapolatie van de resultaten naar de ambulante praktijk.

● Besluit Minerva

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse en van de geïncludeerde studies laat niet toe om relevante besluiten te trekken over een verschil in effectiviteit tussen compressietherapie met kousen of met verbanden. Andere studies hebben aangetoond dat voor een vlotte genezing van een veneus beenulcus een sterke compressietherapie in meerdere lagen aanbevolen is.



Andere studies

Volgens een recente review van de Cochrane Collaboration (39 RCT's)^{2,3} is in zeven studies aangetoond dat veneuze ulcera vlugger genezen met compressietherapie dan met een primair verband alleen, een niet-compressief verband of usual care. Minerva besloot reeds eerder dat oppervlakkige veneuze heilkunde geen adjuverend effect heeft bij compressietherapie⁴. Meerlagige compressie bleek in dezelfde Cochrane review^{2,3} effectiever te zijn dan éénlagige compressie (N=6 studies) en twee- of drielagige compressie was beter met dan zonder elastische component (N=7 studies). Eénlagige kousen waren niet (N=2 studies) maar tweelagige kousen waren wel significant beter dan elastische verbanden met korte rek (N=2 studies, waarvan één studie met concealment of allocation en blinding van de effectbeoordelaars)^{2,3}. De auteurs van de Cochrane review besloten dat verder onderzoek naar levenskwaliteit en kosteneffectiviteit noodzakelijk is om de consequenties voor de praktijk te kunnen inschatten.

Voor de praktijk

Een synthese van verschillende aanbevelingen besluit dat sterke compressie (tussen 30 en 40 mmHg) onder de vorm van meerlagige compressie de voorkeur geniet bij de behandeling van een veneus ulcus⁵. Sterke compressie is beter dan zwakke compressie. Een meerlagig verband is beter dan een éénlagig verband. Er is geen verschil in effectiviteit tussen korte en lange rek voor meerlagige verbanden en tussen kousen en verbanden op voorwaarde dat de druk voldoende hoog is. De patiënt kan dus kiezen tussen verschillende methoden zolang er maar voldoende compressie gerealiseerd wordt. Het welslagen van compressietherapie hangt volgens experts immers af van de therapietrouw. Wanneer de patiënt de compressie geen 24 uur op 24 uur kan verdragen, kan de therapie onderbroken worden vanaf het slapengaan tot net voor het opstaan. Bij alle patiënten met een veneus ulcus is het aangeraden om vooraf de enkelarmindex te bepalen en bij een EAI <0,8 geen sterke compressietherapie toe te passen⁶. Om de beste resultaten te bekomen is een specifieke vorming van de hulpverleners en van de patiënten, zowel voor het aanbrengen van compressieverbanden als van elastische kousen, noodzakelijk.

Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwezemelen?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van psyllium of tarwezemelen in vergelijking met placebo op het prikkelbaredarmsyndroom bij patiënten in de huisartspraktijk?
- **Achtergrond** De diagnose van prikkelbaredarmsyndroom (PDS of irritable bowel syndrome, IBS) stelt men op basis van een geheel van symptomen. De aandoening treft tussen 2 en 14 op 1 000 patiënten per jaar, hoofdzakelijk vrouwen. Minder dan 5% wordt doorverwezen naar een specialist. Meestal geven huisartsen dieetadvies in de vorm van een verhoogde inname van oplosbare of niet-oplosbare vezels. De meeste beschikbare studies zijn spijtig genoeg van matige methodologische kwaliteit of hadden plaats in een ziekenhuissetting. Een studie van goede methodologische kwaliteit in de huisartspraktijk kan dus nuttige informatie aanbrengen.

Duiding

M. De Jonghe

Referentie

Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.

Bestudeerde populatie

- 275 patiënten tussen 18 en 65 jaar met de diagnose van PDS in de voorbije twee jaar of gedurende de inclusiefase van de studie
- gerekruteerd in Nederlandse huisartspraktijken (april 2004 tot oktober 2006); 94% blank, 78% vrouw; gemiddelde leeftijd van 34,4 jaar (SD 10,9)
- definitie van PDS volgens de criteria van Rome II of op basis van een waarschijnlijkheidsdiagnose (cfr. NHC standaard¹)
- exclusiecriteria: geen symptomen, gebruik van vezels in de voorbije vier weken, ernstige psychosociale of psychiatrische problematiek, behandeling door specialist, andere intestinale aandoeningen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie
- blinding: patiënten, artsen en onderzoekers waren niet op de hoogte van de toegewezen interventie, alleen de verpleegkundige verantwoordelijk voor de opvolging van het dieet, wist tot welke onderzoeksgroep de patiënt behoorde
- interventie: 10 g psyllium (oplosbare vezels, ook ispaghul genoemd) (n=85) of 10 g tarwezemelen (onoplosbare vezels) (n=97) of placebo (rijstbloem) (n=93) gedurende twaalf weken, twee innames per dag
- advies aan patiënten om niet te veranderen van voedingsgewoonten en iedere dag voldoende te drinken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: geen symptomen (abdominale pijn of klachten) gedurende minstens twee weken per maand
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de symptomen van PDS, ernst van de abdominale pijn (aan de hand van de 'IBS symptom severity score') en kwaliteit van leven (aan de hand van de 'IBS quality of life scale')
- evaluatie na één, twee en drie maanden behandeling
- intention to treat analyse met **imputatie** (verrekeningstechniek) van de ontbrekende gegevens.

Resultaten

- studie-uitval over drie maanden: 111 patiënten (40%) waarvan 34 wegens intolerantie voor de behandeling (zeven in de psylliumgroep, achttien in de tarwezemelengroep en negen in de placebogroep) en 50 wegens onbekende redenen
- primaire uitkomstmaat: versus placebo
 - psyllium: statistisch significant effect na één maand (RR 1,66; 95% BI van 1,19 tot 2,31; NNT 4,2) en na twee maanden (RR 1,44; 95% BI van 1,04 tot 2,00; NNT 5,9) maar niet na drie maanden
 - tarwezemelen: geen statistisch significant verschil
- secundaire uitkomstmaten:
 - ernst van de PDS-symptomen: significant resultaat na drie maanden voor psyllium (p=0,03) maar niet voor tarwezemelen
 - kwaliteit van leven: geen significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met prikkelbaredarmsyndroom in de eerste lijn baat hebben bij een behandeling met psyllium.

Financiering: Netherlands Organisation for Health Research and Development. Pfizer leverde psyllium. De sponsors kwamen niet tussen in de studie-opzet, de verzameling, de analyse en de interpretatie van de gegevens en in de publicatie van het rapport.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Van der Horst HE, Meijer JS, Muris JW, et al. NHC-Standaard Prikkelbare darm syndroom (irritable bowel syndrome). *Huisarts Wet* 2001;44:58-65.
2. Ford A, Vandvik PO. Irritable bowel syndrome (update). *Clinical Evidence*. Web publication date: 5 Jan 2010.
3. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al; American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(suppl 1):S1-S35.
4. Ford AC, Tally NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.

5. Cartleher C, Jonas DE, Morgan LC. Drug class review on constipation. August 2007. URL: http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/upload/CONST_Final_Executive-Summary_Original-2.pdf (geraadpleegd 7 juni 2010)
6. Zwelmdelen. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. 2010.
7. Natural Standard Research Collaboration. Psyllium (*Plantago ovata*, *Plantago isphagula*). Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/patient-psyllium.html>

Methodologische beschouwingen

Deze studie in de eerste lijn is goed opgezet: duidelijke omschrijving van het gezondheidsprobleem, correct omschreven inclusie- en exclusiecriteria, correct omschreven toewijzing aan de interventie, analyse van de resultaten volgens intention to treat met imputatie van ontbrekende gegevens, correcte presentatie van de resultaten in overeenstemming met de vooraf bepaalde primaire en secundaire uitkomstmaten en correcte inventarisatie en vermelding van de ongewenste effecten.

Spijtig genoeg leidde de selectieprocedure tot de inclusie van meer patiënten met abdominale pijn dan met de diagnose van PDS (zie volgende paragraaf). Andere beperkingen waren: de verpleegkundigen waren op de hoogte van de behandeling, een korte studieduur (slechts drie maanden voor een chronische pathologie!), geen beschrijving van voedingsgewoonten, roken, alcoholisme, sportactiviteiten en socio-professionele context van de geïncludeerde patiënten. De studie-uitval was groot (40%). We beschikken evenmin over informatie over co-behandelingen, reeds uitgevoerde onderzoeken en aantal dagen werkverzuim als gevolg van PDS. De auteurs vermelden dat op het einde van de studie bijna 75% van de patiënten kon raden tot welke studiegroep ze behoorden. Zelf hebben ze daar geen duidelijke verklaring voor, maar ze geven een aantal hypothesen. We weten evenmin of er bij de therapeutische opvolging sprake was van bias. De rol van de verpleegkundigen die de patiënten opvolgden was immers niet duidelijk omschreven, terwijl ze wel op de hoogte waren van de behandeling.

Interpretatie van de resultaten

Veertig procent van de patiënten stapte uit de studie, waarvan 45% omwille van onbekende redenen. De auteurs beschouwen de patiënten die uitvielen als 'non responders'. De auteurs wilden patiënten uit de dagelijkse huisartspraktijk includeren. Hierdoor beantwoordde 61% van de geïncludeerde patiënten niet aan de Rome II-criteria, maar aan een pragmatische diagnose volgens de NHC-Standaard¹. Dat maakt het wel moeilijker om de resultaten te vergelijken met andere studies.

De grote studie-uitval en de methodologische beperkingen verzwakken enigszins de besluiten van deze studie. Anderzijds sluiten deze moeilijkheden goed aan bij de dagelijkse praktijk. Misschien accepteren deze chronische patiënten wel geen behandeling die te weinig effect of teveel ongewenste effecten heeft of die geen enkele verbetering van hun kwaliteit van leven teweegbrengt.

Andere studies

Clinical Evidence wijst op de moeilijkheid dat de populaties van verschillende studies niet homogeen zijn en dat er een zeer grote variabiliteit bestaat in gekozen meetinstrumenten². In de hier besproken studie van Bijkerk et al. gebruikten de auteurs wel vragenlijsten specifiek voor de evaluatie van een behandeling van PDS³. In een meta-analyse (2008) was ispaghul effectiever dan placebo (OR=0,78; 95% BI van 0,63 tot 0,96). Alle geïncludeerde studies vonden echter plaats in de tweede en de derde lijn⁴. Omwille van de methodologische beperkingen van andere studies kunnen we geen uitspraak doen over het effect van psyllium en moeten we de resultaten voorzichtig interpreteren^{2,5}. Over het algemeen wordt aangenomen dat psyllium veilig is en dat de ongewenste effecten goedaardig zijn (nausea, buikpijn en flatulentie bij aanvang van de behandeling)⁶. Toch zijn er ondertussen voor dit product ongewenste effecten beschreven en waarschuwingen gepubliceerd: risico van darmobstructie en overgevoelighedsreacties bij personen die herhaaldelijk psyllium gebruiken. We dienen ook rekening te houden met mogelijke medicamenteuze interacties, namelijk met het gelijktijdige gebruik van insuline⁷.

Voor de praktijk

Niettegenstaande enkele beperkingen heeft deze studie de beste methodologische kwaliteit van alle beschikbare studies. Bij PDS waarbij constipatie en abdominale pijn op de voorgrond staan, kunnen oplosbare vezels zoals psyllium voorgeschreven worden. Het effect is echter niet bijster groot en blijft zeker niet aanhouden. Vermits we in de huisartspraktijk niet beschikken over een alternatief van betere kwaliteit, kan de arts deze behandeling voorstellen aan de patiënt. We moeten echter wel ernstige ongewenste effecten vermijden en medicamenteuze interacties tot een minimum herleiden.

● Besluit Minerva

Deze studie in de huisartspraktijk is van middelmatige methodologische kwaliteit en heeft, rekening houdende met de chroniciteit van de aandoening, een beperkte onderzoeksduur. De resultaten tonen aan dat oplosbare vezels zoals psyllium mogelijk effectief zijn voor abdominale pijn bij patiënten met het PDS.



Individuele cognitieve gedragstherapie voor ouderen met depressie in de eerste lijn

- **Klinische vraag** Wat is het effect van individuele cognitieve gedragstherapie (CGT) in vergelijking met 'usual care' of 'gewoon praten' bij ouderen met depressie in de eerste lijn?
- **Achtergrond** Ongeveer één op drie van de in de gemeenschap gedetecteerde depressieve ouderen zou langer dan één jaar depressief zijn¹. Co-morbiditeit en polyfarmacie bemoeilijken vaak een medicamenteuze aanpak. Depressie op oudere leeftijd is ook in veel gevallen geassocieerd met een rouwproces of met sociale isolatie. Een niet-medicamenteuze, psychologische aanpak zou bij deze patiënten dus de voorkeur kunnen genieten. Eerdere RCT's over het gebruik van CGT als niet-medicamenteuze aanpak voor depressie bij ouderen, hadden echter belangrijke methodologische beperkingen en slechts drie waren uitgevoerd in de eerste lijn.

Duiding
T. Declercq,
T. Poelman

Referentie
Serfaty MA, Haworth D, Blanchard M, et al. Clinical effectiveness of individual cognitive behavioral therapy for depressed older people in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1332-40.

Bestudeerde populatie

- 204 vijfenzestigplussers met depressie, gerekruteerd (op eigen initiatief, verwezen door hun huisarts of via het medische dossier) uit 47 huisartspraktijken in Noord-Londen; gemiddelde leeftijd 74,1 (SD 7,0) jaar; 79,4% vrouwen; 88% met majeure depressie
- inclusiecriteria: diagnose van depressie op basis van **GMS-AGECAT**; score ≥ 14 op de **Beck Depression Inventory (BDI)-II schaal**; voldoende kennis van de Engelse taal om CGT te begrijpen; bij gebruik van een antidepressivum, stabiele dosis gedurende tenminste acht weken vóór randomisatie vereist
- exclusiecriteria: ernstige suïcidale ideatie met nood aan opname, voorgeschiedenis van alcohol- of drugsverslaving, voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, aanwezigheid van hallucinaties en waangedachten, MMSE < 24 , eerdere behandeling met CGT gedurende het voorbije jaar, electroconvulsivetherapie in de voorbije zes maanden.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- alle patiënten kregen 'usual care' door de huisarts met eventueel voorschrijven van medicatie
- drie onderzoekarmen: 'usual care' + 'gewoon praten' (n=67); 'usual care' + CGT (n=70); alleen 'usual care' (n=67)
- 'gewoon praten' bestond uit empathisch luisteren en aanmoedigen om over neutrale onderwerpen zoals hobbies te praten
- zowel 'gewoon praten' als CGT werden uitgevoerd door erkende gedragstherapeuten in twaalf sessies van vijftig minuten, gedurende een periode van vier maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: Beck Depression Inventory (BDI)-II score als maat van depressie gemeten bij de start van de

studie, op het einde van de behandelingsperiode (na vier maanden) en na tien maanden

- secundaire uitkomstmaten: Beck Anxiety Inventory als maat van angst, Social Functioning Questionnaire als maat van sociaal functioneren, Euroqol als maat van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, patiënttevredenheid op een 3-punten schaal, het aantal gevolgde sessies als maat van therapietrouw
- **intention to treat analyse met imputatie** (verrekenings-techniek) van ontbrekende gegevens; per protocol analyse.

Resultaten

- follow-up: 80%
- meer verbetering van BDI-II score met CGT versus 'usual care' (-3,07; 95% BI van -5,73 tot -0,42) en met CGT versus 'gewoon praten' (-3,65; 95% BI van -6,18 tot -1,12) na vier maanden, geen verschil meer in verandering tussen de groepen na tien maanden
- geen verschil tussen de groepen op het gebied van verandering van Beck Anxiety Inventory, Social Functioning Questionnaire en Euroqol
- geen verschil in tevredenheid met de behandeling en met de therapeut tussen de CGT- en de 'gewoon praten'-groep
- geen verschil in aantal gevolgde sessies tussen de CGT- en de 'gewoon praten'-groep (7 SD 4, voor beide groepen).

Besluit van de auteurs

Cognitieve gedragstherapie is een effectieve behandeling voor ouderen met depressie en scoort beter dan 'gewoon praten' met de patiënt.

Financiering: beurzen van de Health Foundation en het North Central Thames Research Network

Belangenconflicten: niet vermeld

1. Licht-Strunk E, van der Windt DA, van Marwijk HW, et al. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. *Fam Pract* 2007;24:168-80.
2. Wilson KC, Mottram PC, Vassilas CA. Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
3. Wilson KC, Scott M, Abou-Saleh M, et al. Long term effects of cognitive behavioural therapy and lithium therapy on depression in the elderly. *Br J Psychiatry* 1995;167:653-8.

4. Floyd M, Scogin F, McKendree-Smith NL, et al. Cognitive therapy for depression: a comparison of individual psychotherapy and bibliotherapy for depressed older adults. *Behav Modif* 2004;28:297-318.
5. Laidlaw K, Davidson K, Toner H, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy vs treatment as usual in the treatment of mild to moderate late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:843-50.

Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten verschillende instrumenten om bias op te sporen. De voorkeur van de patiënten voor een bepaalde behandeling werd gemeten vóór de start van de interventie op een Likertschaal van 0 tot 3. Er was geen significant verschil in voorkeur van de patiënten voor een bepaalde behandeling tussen de verschillende onderzoeksarmen. Ook de verwachting van de therapeuten werd vooraf gemeten met een Likertschaal van -3 (verslechtering) tot +3 (verbetering) zonder significant verschil in gemiddelde verwachting tussen de CGT- en de 'gewoon praten'-groep. De effectbeoordelaars schatten nadien wel exacter in tot welke groep de patiënt behoorde. Dat kan erop wijzen dat de interventie onvoldoende geblindeerd was voor de effectbeoordelaars. Door het invoeren van een groep met 'gewoon praten' was het mogelijk om na te gaan wat de invloed was van empathie en aandacht op het resultaat. Het effect van de interventie werd gemeten aan de hand van de BDI-II schaal. We kunnen ons echter de vraag stellen of deze schaal voldoende gevoelig is om depressie bij ouderen te meten. Deze schaal includeert immers ook veel lichamelijke klachten zoals moeheid, die bij ouderen vaker beïnvloed kunnen worden door co-morbiditeit. Bovendien gaat het om een zelfgerapporteerde schaal die gevoelig is voor minimalisering of overdrijving. De diagnose van depressie werd noch vóór, noch na de interventie bevestigd aan de hand van de DSM-IV criteria. De studie-uitval was gering, zonder verschil tussen de onderzoeksarmen. De ontbrekende gegevens zijn bovendien op een correcte manier verwerkt.

Interpretatie van de resultaten

De daling van de BDI-II score was statistisch significant groter met cognitieve gedragstherapie dan met 'usual care' en 'gewoon praten'. Als we rekening houden met de door de auteurs vooraf vastgelegde drempel van 3,5 punten verschil in daling van de BDI-II score is het verschil tussen CGT en 'usual care' klinisch niet relevant. Het is wel mogelijk dat de winst van CGT onderschat is, omdat een aantal van de gescoorde items van de BDI-II, zoals kwaliteit van seksleven en energieniveau minder veranderlijk zijn op oudere leeftijd.

We stellen vast dat na het stoppen van de interventie de winst in de CGT-groep niet verloren ging. Het gebruik van antidepressiva beïnvloedde de verschillen niet. Een onderzoeksgroep met alleen medicamenteuze aanpak was niet in de studie opgenomen, waardoor er geen uitspraak kan gedaan worden over de meerwaarde van CGT versus medicatie. CGT had geen effect op angstsymptomen en sociaal functioneren. Dat kan verklaard worden door het feit dat angst op oudere leeftijd eerder geassocieerd is met fysieke problemen en verlies van sociale functies.

Andere studies

Dit is de tot nu toe grootste studie over de effectiviteit van CGT bij ouderen met depressie in de eerste lijn. In een recente systematische review van de Cochrane Collaboration toonden de auteurs het nut aan van CGT bij ouderen². Veel van de geïncludeerde studies hadden echter belangrijke methodologische beperkingen zoals een kleine studiepopulatie, geen gepaste controlegroepen en belangrijke studie-uitval. Slechts drie RCT's waren uitgevoerd in de eerste lijn. In de studie van Wilson et al.³ was er 50% studie-uitval (vergelijk met de 20% uitval in de hoger beschreven studie), wat interpretatie van de resultaten zeer moeilijk maakt. De studie van Floyd et al.⁴ includeerde slechts 30 deelnemers. Laidlaw et al. toonden een positief effect aan van CGT versus usual care⁵, maar includeerden alleen patiënten met majeure depressie. Door ook te rekruteren via aanmelding van de patiënt zonder verwijzing, hoopten Serfaty et al. in de hier besproken studie ook patiënten met mineure depressie te includeren wat volgens de auteurs de externe validiteit van de studie zou verhogen.

Voor de praktijk

Het resultaat van deze studie weerlegt de idee dat 'aandacht geven aan sociaal en emotioneel isolement' bij ouderen door 'gewoon praten' even effectief zou zijn als cognitieve gedragstherapie. Het optimale aantal sessies of de optimale sessieduur van cognitieve gedragstherapie moet nog verder onderzocht worden. Deze studie toont bovendien aan dat CGT door de meeste ouderen als nuttig en aanvaardbaar ervaren wordt. Volgens deze studie zou ook het thuis aanbieden van CGT bij ouderen met verminderde mobiliteit mogelijk moeten zijn. We kunnen ons echter de vraag stellen of individuele cognitieve gedragstherapie bij de oudere thuis wel praktisch haalbaar is in ons huidige gezondheidszorgsysteem.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat cognitieve gedragstherapie bij ouderen met depressie in de eerste lijn effectiever is dan 'gewoon praten'. Er is echter geen bewijs van een klinisch relevant effect in vergelijking met 'usual care'. Het effect van cognitieve gedragstherapie op depressie werd bovendien gemeten met een voor ouderen minder geschikte schaal. De plaats van cognitieve gedragstherapie als behandeling van depressie bij ouderen blijft dus ook na deze studie onduidelijk.



● Orale bisfosfonaten en het risico van voorkamerfibrillatie en flutter bij vrouwen met osteoporose

B. Michiels

Minerva besprak reeds eerder het mogelijke verband tussen bisfosfonaten, meer in het bijzonder zoledroninezuur, en voorkamerfibrillatie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose^{1,2}. Op basis van de bestaande evidentie was het moeilijk om eenduidige conclusies te trekken. Er werd dan ook aangeraden om in het geval van een verhoogde kans op het ontstaan van voorkamerfibrillatie zoals bij coronair lijden, hyperthyreose en elektrolytenstoornissen, voorzichtig te zijn met bisfosfonaten.

Kunnen we een beter onderbouwde aanbeveling formuleren op basis van een recent uitgevoerde grote observationele studie³? De onderzoekers vertrokken van een bestaande databank met 40 253 medische dossiers van vrouwen met osteoporose (mediane leeftijd 82 jaar (IQR 76-86)), aan wie tussen december 2004 en december 2006 alendronaat of risedronaat werd voorgeschreven. Tijdens deze periode maakten 2 195 vrouwen een VKF of flutter door. Om de kans op vertekening te beperken, corrigeerden de onderzoekers de incidentie van VKF voor leeftijd en basisincidentie (incidentie van VKF vóór en na inname van bisfosfonaten). Globaal konden ze geen verhoogd risico van VKF of flutter tijdens de periode van inname vaststellen. Bij een posthocanalyse was de kans wel groter tijdens de eerste vier tot acht weken behandeling met alendronaat (RR 1,58; 95% 1,07-2,33), maar niet met risedronaat. Voor zoledroninezuur, etidronaat en ibandronaat waren hiervoor geen gegevens beschikbaar.

Opnieuw zijn er aanwijzingen dat bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose de kans op VKF of flutter toeneemt na een maand behandeling met alendronaat. Onze eerder geformuleerde aanbeveling om, in het geval van verhoogde kans op voorkamerfibrillatie, voorzichtig te zijn met bisfosfonaten en vooral met alendronaat, blijft gehandhaafd.

Referenties

1. Michiels B. Toch geen risico van voorkamerfibrillatie en flutter tijdens gebruik van bisfosfonaten bij vrouwen met osteoporose? *Minerva* 2009;8(2);22.
2. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8);122-3.
3. Crosso A, Douglas I, Hingorani A, et al. Oral bisphosphonates and risk of atrial fibrillation and flutter in women: a self-controlled case-series safety analysis. *PLoS One* 2009;4:e4720.

● Belangrijke ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren

B. Michiels

In eerdere Minervabesprekingen^{1,2} merkten we op dat de RCT's over cholinesterase-inhibitoren voor de behandeling van Alzheimerdementie niet opgezet waren om ongewenste effecten te detecteren en meestal weinig aandacht hadden voor de rapportage ervan. Bovendien bestaat er steeds een kans op onderrapportage door de dementie zelf. De voornaamste ongewenste effecten zijn anticholinergisch zoals nausea, braken, diarree, anorexia, gewichtsverlies, slapeloosheid, hoofdpijn, spierkrampen en duizeligheid¹.

In een goed uitgevoerde cohortstudie³, gebaseerd op een grote medische, Canadese databank keken Gill et al. specifiek naar syncope en met syncope gerelateerde uitkomsten. Ze vergeleken 19 803 thuiswonende demente ouderen die cholinesterase-inhibitoren voorgeschreven kregen, met 61 499 controles zonder deze medicatie. Hospitaalbezoeken voor syncope en bradycardie waren frequenter in de cholinesterase-groep (resp. HR 1,76 (95% BI 1,57-1,98) en HR 1,69 (95% BI 1,32-2,15)). In deze groep werden ook meer pacemakers geplaatst en kwamen er meer heupfracturen voor (resp. HR 1,49 (95% BI van 1,12 tot 2,00) en HR 1,18 (95% BI van 1,04 tot 1,34)). Het is de eerste keer dat men een duidelijk verband ziet tussen het gebruik van cholinesterase-inhibitoren en een verhoogde kans op pacemaker-implantatie en heupfracturen. In 2007 stelde

Het toegenomen risico van ernstige ongewenste effecten met cholinesterase-inhibitoren, zoals syncope en bradycardie, noopt tot een zorgvuldige individuele afweging bij de start van deze medicatie en tot ernstige evaluatie om de zes maanden.

de Duitse farmacovigilantie wel reeds cardiale problemen vast met het gebruik van donepezil⁴. Gezien cholinesterase-inhibitoren slechts tijdelijk in een kleine subgroep klinisch relevante verbetering van het cognitieve en globale functioneren opleveren¹, moeten we hun gebruik afwegen tegen de ernstige ongewenste effecten zoals syncope en bradycardie.

Referenties

1. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. *Minerva* 2008;7(9);130-1.
2. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5);82-4.
3. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867-73.
4. Donépezil: syncopes. *Rev Prescr* 2008;28:105.



Beck Depression Inventory (BDI)-II score

Deze schaal (Beck 1961) is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken. De scores variëren van 0 tot 63.

Concealment of allocation

'Concealment of allocation' refereert aan het geheimhouden of blinderen van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen in een RCT. Dat betekent dat de gene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering niet te achterhalen is.

Fixed effects model

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

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (Eng: standardised mean difference - SMD)

Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen. De gevonden waarde heeft geen dimensie en kan over het algemeen vergeleken worden met deze van andere studies.

GMS-AGECAT (Geriatric Mental State - Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy)

Dit is een computerprogramma waarmee bij ouderen de diagnose van depressie kan gesteld worden. Het programma gebruikt de Geriatric Mental State and History and Etiology-schaal.

HR - Hazard Ratio

Duidt op de verhouding tussen twee risico's; het risico is hier het relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Dat is een statistisch model dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met co-variabelen, o.a. geen equivalente participatie van de verschillende deelnemers aan een studie.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit, 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Deze methode wordt gebruikt om bij de evaluatie van de resultaten ontbrekende gegevens te vervangen.

Intention to treat analyse

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

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

NNT - Number needed to treat

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

OR - Odds ratio

De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds. De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan.

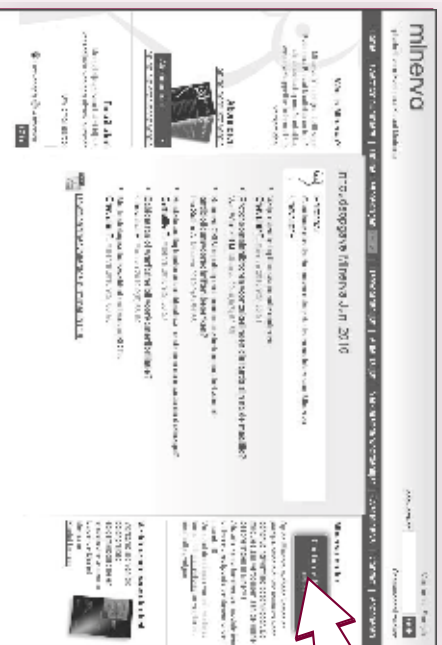
Sequentiële toewijzing (Eng: sequence generation)

Sequentiële toewijzing laat toe dat de verdeling in groepen werkelijk op het toeval gebaseerd is. Voorbeeld van adequate sequentiële toewijzing: (beperkte) randomisatie in blokken van 10, waarbij elk blok vijf deelnemers bevat uit groep 1 en vijf deelnemers uit groep 2. Voorbeeld van inadequate toewijzing: randomisatie op basis van de dag waarop iemand zich aanbiedt (hangt niet alleen af van het toeval).

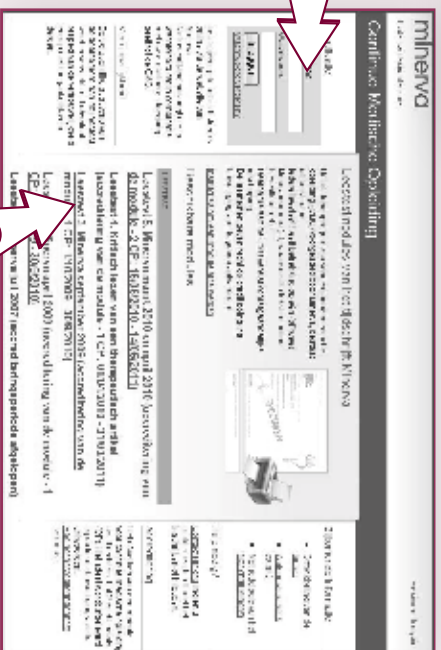
SD - Standaarddeviatie (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Continue medische navorming op www.minerva-ebm.be: hoe werkt het?

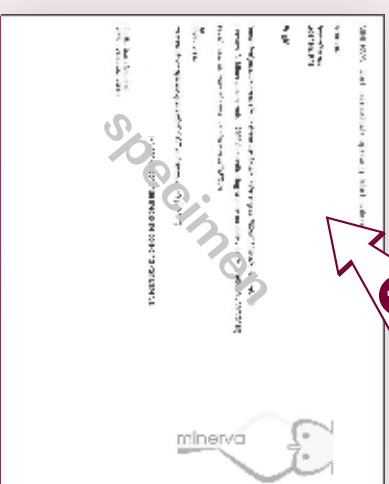


1 ga op www.minerva-ebm.be naar de Continue Medische Opleiding



2 bij eerste bezoek: inschrijven
indien reeds ingeschreven: inloggen

3 kies een leestest



7 na het goed beantwoorden van alle vragen, kan je, indien gewenst, een navormingsattest afdrukken



4 raadpleeg de achtergrondinformatie



6 beantwoord achtereenvolgens alle vragen

5 start de leestest