

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. 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	Uitgesteld gebruik van antibiotica P. Chevalier	89
Minerva	Arthroscopische chirurgie voor gonartrose? J.J. Rombouts	90
	Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of angioplastiek? E. Schröder	92
	De waarde van CRP bij kinderen met koorts? A. De Sutter	94
	Influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen B. Michiels	96
	Wat zijn de risico's van een kortdurende onderbreking van een behandeling met orale anticoagulantia? C. Hermans	98
	Behandeling van acute jichtartritis met prednisolon? T. Poelman	100
	Vervolg op...	
	· Laparoscopische antirefluxchirurgie voor chronische refluxziekte	102
	· Ziekte van Alzheimer: antipsychotica en mortaliteitsrisico	102
	· COPD: welke inhalatietherapie?	103
	· Antidepressiva voor de symptomen van fibromyalgie	103
	EBM-begrippen	
	· Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies	104
	Verklarende woordenlijst	

September 2009
volume 8 ~ nummer 7



Colofon

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

medewerkers

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• 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

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• 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.

met de steun van

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:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- C. Hermans, Service d'Hématologie, Maladies Thrombotiques et Hémorragiques, Clin. Univ. Saint-Luc, Bruxelles
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- J.J. Rombouts, Chirurgie Orthopédique, Université Catholique de Louvain
- E. Schröder, Cliniques Universitaires, UCL de Mont-Godinne
- M. Van de Casteele, Dienst Interne Geneeskunde / Lever, galblaas en pancreas, Universitair Ziekenhuis Leuven

september 2009



De druk op huisartsen om het voorschrijven van antibiotica in te perken is vrij groot. Anderzijds is de ernst en het verloop van infectieuze aandoeningen niet altijd even goed voorspelbaar. Ernstige verwickelingen hoopt men in elk geval te vermijden. Wanneer de huisarts niet meteen voldoende argumenten heeft om een antibioticum voor te schrijven, informeert hij de patiënt over het spontane of het foute verloop van de aandoening. De patiënt krijgt vervolgens toch een voorschrift om, wanneer het de foute kant opgaat, alsnog zelf initiatief te nemen om de behandeling te starten. De vraag hierbij is of een dergelijk beleid wetenschappelijk kan onderbouwd worden. Bereikt men de beoogde doelstellingen: daalt de consumptie van antibiotica en kan men ernstige complicaties op die manier toch nog vermijden?

Uitgesteld voorschrift

Het werken met een uitgesteld voorschrift is vooral onderzocht bij antibiotica. Het voorschrijven van een antibioticum kan in de tijd uitgesteld worden. Dit betekent dat de voorschrijver aan de patiënt een voorschrift geeft en hierbij vermeldt in welke precieze omstandigheden, dus niet onmiddellijk, de patiënt dit voorschrift kan gebruiken (met eventuele aanduiding van een datum op het voorschrift bij de rubriek 'afleverbaar vanaf bovenvermelde datum of vanaf ...')¹. Dit is de fase waarin de huisarts alle klinische argumenten samenbrengt en bespreekt zodat de patiënt goed begrijpt waarom de behandeling wordt uitgesteld. De beslissing voor het al of niet nemen van een antibioticum gebeurt dan niet onmiddellijk, maar na een zekere tijd in functie van de individuele evolutie. Het is dus niet het voorschrift van een antibioticum dat uitgesteld wordt, maar wel de (eventuele) inname ervan. Aan de patiënt uitleggen waarom we proberen te werken met een uitgesteld antibioticumgebruik, is hierbij zeer belangrijk en educatief.

Uitgesteld gebruik

Waarom het gebruik van een antibioticum uitstellen? Antibiotica worden het meest frequent gebruikt voor luchtweginfecties. Bij jonge kinderen (de leeftijdsgroep met het hoogste aantal antibioticumvoorschriften) wordt minstens de helft van de antibiotica (in siroopvorm) voorgeschreven voor acute otitis media². Het beperkte nut van antibiotica op de spontane evolutie van deze aandoening is goed aangetoond, net zoals dat het geval is voor andere courante infectieuze aandoeningen. Daarentegen zijn de nadelen op het ontstaan van bacteriële resistentie goed bekend, waardoor terughoudend en gemotiveerd voorschrijven verantwoord is. We moeten wel nog de veiligheid nagaan van een uitgesteld antibioticumgebruik. Al lijkt het onmiddellijk gebruiken van een antibioticum sneller de koorts en de pijn te verlichten bij een beperkt aantal kinderen met OMA of keelpijn³, toch zijn er geen betrouwbare, prospectieve gegevens over het nut op het vlak van preventie van complicaties (trouwens zeer zeldzaam). In het geval van verkoudheid of bronchitis is het nut van antibiotica niet aangetoond³. Een uitgesteld antibioticumvoorschrift leidt niet tot meer risi-

co's van complicaties dan een onmiddellijk voorschrift. Een uitgesteld gebruik van antibiotica bij luchtweginfecties heeft het voordeel om het antibioticumgebruik voor deze indicatie te verminderen^{2,3}. Een ander belangrijk element waarmee we rekening moeten houden is de tevredenheid van de patiënt, die essentieel is voor het werkelijke aanvaarden van een dergelijke gedragsverandering.

Uitstel en de patiënt

Het gevoel van tevredenheid bij de patiënt wordt versterkt wanneer deze vaststelt dat hij/zij (spontaan) geneest, zonder onmiddellijk een antibioticum te gebruiken. Theoretisch gezien leidt dit tot minder vraag naar een antibioticum op latere tijdstippen. De tevredenheid van de patiënt hangt echter ook nauw samen met de snellere verlichting van de symptomen of tekenen zoals pijn en koorts, bij gebruik van antibiotica ... of van een aangepaste symptomatische behandeling. In literatuuroverzichten vinden we hierover uiteenlopende resultaten, naargelang de strikte of minder strikte inclusiecriteria van de studies. In een overzicht van de Cochrane Collaboration (vijf studies) zijn de resultaten tegenstrijdig: in drie studies is de patiënttevredenheid lager met een uitgesteld voorschrift en in twee studies is er geen verschil³. Bij patiënten die aanvankelijk een antibioticum wensen, maar na hun ervaring met het systeem van een uitgesteld voorschrift, van plan zijn om hiervoor te kiezen in de toekomst, is 90% tevreden (twee studies⁴). Het voorstel van een uitgesteld antibioticumvoorschrift met duidelijke afspraken kan deel uitmaken van het overleg tussen arts en patiënt⁵. Ook de apotheker heeft een belangrijke rol in dit proces.

Differentiële aanpak

De voordelen van een uitgesteld gebruik ten opzichte van een onmiddellijk gebruik zijn dus duidelijk, maar het voordeel van een uitgesteld gebruik ten opzichte van geen antibioticumgebruik is minder duidelijk³. Uiteindelijk zou in vele gevallen het niet gebruiken van een antibioticum de voorkeur moeten krijgen. De gezamenlijke besluitvorming tussen arts en patiënt bepaalt of er al dan niet een antibioticum wordt voorgeschreven voor onmiddellijk of voor uitgesteld gebruik.

1. BAPCOC. *Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk*. Editie 2008.
 2. Cates CJ. *Delayed antibiotics for children with acute otitis media: is practice change sustainable? Evid Based Med* 2009;14:2-3.
 3. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. *Delayed antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.

4. NICE. *Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline* 69, 2008.
 5. Butler C, Kinnersley P, Prout H, et al. *Antibiotics and shared decision-making in primary care. J Antimicrob Chemotherapy* 2001;48:435-40.



Arthroscopische chirurgie voor gonartrose?

- **Klinische vraag** Heeft arthroscopische chirurgie samen met een optimale geneesmiddelenbehandeling en oefeningen voor gonartrose een meerwaarde ten opzichte van alleen een optimale aanpak met geneesmiddelen en oefeningen?
- **Achtergrond** Gonartrose kan conservatief of chirurgisch (bij gevorderde artrose) behandeld worden. Arthroscopie wordt frequent toegepast maar er bestaat onvoldoende bewijs van effect op lange termijn.

Analyse
J.J. Rombouts

Referentie
Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008;359:1097-107.

Bestudeerde populatie

- patiënten van minstens 18 jaar oud; gonartrose met radiografische ernst 2, 3 of 4 volgens de gemodificeerde classificatie van **Kellgren en Lawrence**¹; rekrutering in de praktijken van zeven orthopedische chirurgen in Ontario (Canada); diagnose bevestigd door één of twee andere orthopedisten, onafhankelijk van elkaar
- exclusie: majeure meniscusletsels (op basis van klinisch onderzoek of MRI), inflammatoire of postinfectieuze artrose, reeds arthroscopie ondergaan voor gonartrose, meer dan vijf graden standsafwijking, majeure knietrauma, gevorderde artrose graad 4 in twee compartimenten bij 60-plussers, intra-articulaire corticosteroïdinjecties gedurende de laatste drie maanden; majeure neurologische pathologie; ernstige ziekte waarbij de levensverwachting minder dan twee jaar bedraagt of met hoog operatief risico
- 277 patiënten gescreend voor inclusie, 89 niet opgenomen, 188 gerandomiseerd.

Onderzoeksofzet

- RCT
- interventie: arthroscopie van de knie met optimale behandeling met geneesmiddelen en oefeningen (n=94) of conservatieve behandeling (alleen optimale behandeling met geneesmiddelen en oefeningen; n=94)
- arthroscopische behandeling: evaluatie van de drie kniecompartimenten; spoeling met minstens één liter fysiologische oplossing en indien nodig synovectomie, debrideren en verwijderen van letsels aan meniscus, kraakbeen of osteofyten; geen abrasie en microfractuurbehandeling van kraakbeendeffecten
- oefeningen (in beide groepen): kinesiotherapie sessies één uur per week, gevolgd door een oefenprogramma thuis met educatief materiaal gedurende twaalf weken
- medicamenteuze behandeling, gebaseerd op gepubliceerde richtlijnen²: stapsgewijze aanpak met paracetamol, NSAID's, eventueel glucosamine en hyaluronzuur
- studieduur: twee jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **WOMAC**-score (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)
- secundaire uitkomstmaten: **SF-36** en andere vragenlijsten voor symptomen en functionele status
- tussentijdse evaluatie (op drie, zes, twaalf en achttien maanden) en uiteindelijke evaluatie door een verpleegkundige
- bij alle patiënten werd de knie afgedekt met een beschermhoes om blinding te garanderen.

Resultaten

- arthroscopie: 86 patiënten geopereerd waarvan er 83 de studie beëindigden; conservatieve behandeling: 86 patiënten geïncludeerd, waarvan er 80 de studie beëindigden
- evaluatie na twee jaar: gemiddelde WOMAC-score was 874 (SD 624) bij arthroscopie en 897 (SD 583) bij conservatieve behandeling; het absolute verschil was -23 (SD 605); 95% BI van -208 tot 161; p=0,22
- SF-36 was 37,0 (SD 11,4) bij arthroscopie en 37,2 (SD 10,6) bij conservatieve behandeling; het absolute verschil was -0,2 (SD 11,1); 95% BI van -3,6 tot 3,2; p=0,93
- post hoc analyses van subgroepen toonden geen statistisch significant verschil aan tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat arthroscopische chirurgie geen therapeutische meerwaarde heeft boven een optimale aanpak met geneesmiddelen en oefeningen.

Financiering: Canadian Institutes of Health Research

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
2. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
3. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:81-8.
4. Felson DT, Buckwalter J. Debridement and lavage for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002;347:132-3.
5. Bellemans J. Arthroscopie bij knieartrose? *Minerva* 2003;2(2):26-7.
6. Fowler P. Arthroscopic lavage or debridement did not reduce pain more than placebo in patients with osteoarthritis. *J Bone Jt Surg* 2003;85A:387.
7. Stuart MJ, Lubowitz JH. What, if any, are the indications for arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee? *Arthroscopy* 2006;22:238-9.

Behandelingen voor gonartrose

Een conservatieve behandeling van gonartrose bestaat uit gebruik van pijnstillers en oefeningen. Een chirurgische behandeling van gevorderde artrose omvat knie-artroplastiek met behulp van een gedeeltelijke of gehele prothese. De plaats van een locale of systemische anti-inflammatoire behandeling, viscosupplementatie en conservatieve chirurgie blijft onderwerp van discussie. Het effect van arthroscopische chirurgie op lange termijn is nog niet bewezen en dat wilden de onderzoekers in deze studie evalueren.

Methodologische beschouwingen

De auteurs includeerden in hun studie voldoende patiënten om met een power van 80% een verschil op de WOMAC-score te kunnen vaststellen van minstens 200 punten, de drempel voor klinische relevantie. De evaluatie gebeurde op regelmatige tijdstippen met behulp van gevalideerde instrumenten. Analyse van de resultaten gebeurde volgens het intention to treat principe. Een belangrijke beperking van deze studie is het feit dat de geopereerde patiënten op de hoogte waren van hun behandeling. Hierdoor is het mogelijk dat door een placebo-effect de resultaten van de arthroscopiegroep vertekend zijn. Volgens de auteurs zou dit trouwens verklaren waarom de score op drie maanden lichtjes beter was voor de arthroscopiepatiënten. Voor de aanvangswaarden en de resultaten op drie maanden merken we meerdere tegenstrijdigheden tussen de diverse tabellen en de tekst (de p-waarden komen niet overeen met de betrouwbaarheidsintervallen op de grafiek). Dit doet toch twijfel rijzen over de betrouwbaarheid en de statistische significantie van de resultaten.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont dus geen meerwaarde aan van chirurgische arthroscopie ten opzichte van medicamenteuze behandeling en oefeningen. De auteurs wijzen in hun inleiding op de frequente toepassing van arthroscopie bij gonartrose, niettegenstaande in een RCT van Moseley et al. in 2002 geen winst vastgesteld was³. Het bijzondere van deze RCT was de vergelijking tussen arthroscopie met debridement en spoeling enerzijds en schijnoperatie (enkel insnede zonder arthroscopie) anderzijds. Dit is zeldzaam voor deze indicatie⁴ en voor chirurgische interventies in het algemeen. Moseley et al. includeerden alleen mannen (Amerikaanse 'veterans') en gebruikten een niet-gevalideerd onderzoeksinstrument (Knee Specific Pain Scale). De studie duurde eveneens

twee jaar en gedurende de ganse studieperiode stelden de auteurs geen enkele winst vast van de interventie ten opzichte van placebo (zelfs niet op drie maanden)⁵. De studie kwam uitgebreid aan bod in de vakpers⁶.

De hier besproken studie van Kirkley et al. includeerde een andere populatie dan de studie van Moseley et al. (meestal vrouwen, 41 tot 33% mannen afhankelijk van de studiegroep) en gebruikte een gevalideerd meetinstrument (WOMAC-vragenlijst). Daarentegen vergeleken Kirkley et al. niet met een schijnoperatie maar wel met een gestandaardiseerde behandeling bestaande uit geneesmiddelen en oefeningen, waarvan het bewijs van effect niet aan bod komt in het studieprotocol.

Voor de praktijk

Arthroscopie is een invasieve behandeling en vertoont dus ook alle risico's van een chirurgische ingreep onder anesthesie. Het belang van deze studie ligt, naast de strikte methodologie, in de exclusie van sommige specifieke omstandigheden zoals belangrijke standsafwijkingen en duidelijke, symptomatische, majeure meniscusletsels. Deze laatste waren aangetoond op basis van klinisch onderzoek of MRI. Dit is nu net de enige indicatie waarvoor een arthroscopische behandeling aanbevolen is voor patiënten met gonartrose. Goede praktijkvoering noopt er ons dus toe de indicaties voor arthroscopie te beperken tot patiënten met symptomatische meniscusbeschadiging^{4,7}. Het pijnstillende effect van eenvoudige spoeling bij gonartrose is beperkt in de tijd en is dus niet aanbevolen in de praktijk.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat arthroscopische chirurgie voor gonartrose zonder majeur meniscusletsel geen winst oplevert voor de patiënt in vergelijking met een medicamenteuze behandeling en oefeningen.



Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of angioplastiek?

- **Klinische vraag** Wat is het klinische effect op lange termijn van coronaire angioplastiek in vergelijking met alleen medicamenteuze behandeling bij patiënten met stabiel, symptomatisch coronair lijden of met objectieve tekenen van myocardischemie?
- **Achtergrond** Patiënten met stabiele angor hebben een goede prognose. Wil men het klinische effect van een interventie inschatten, dan vereist dit dat men een vrij groot aantal patiënten gedurende voldoende lange tijd opvolgt. Om het klinische effect van coronaire angioplastiek bij stabiele angor te evalueren, moet men rekening houden met een bijkomende moeilijkheid. Er is een klein risico van sterfte en/of infarct tijdens de procedure. Dit zorgt er voor dat de complicaties samenklitten bij de start van de studie en dat de eventuele winst pas na verloop van voldoende tijd zichtbaar wordt. Twee eerder gepubliceerde meta-analyses onderzochten deze problematiek. Een nieuwe meta-analyse was nodig om de resultaten van alle pertinente studies over deze problematiek te bundelen.

Analyse
E. Schröder

Referentie
Schömig A, Mehilli J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.

Methodologie

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, NIH (V.S.), Cochrane Central Registry of Controlled Trials van januari 1980 tot augustus 2007
- publicaties van de American Heart Association, de American College of Cardiology en de European Society of Cardiology, referentielijsten van publicaties, relevante reviews en editoriaalen in vooraanstaande tijdschriften.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die een invasieve aanpak met coronaire angioplastiek vergelijken met een medicamenteuze behandeling
- 19 gerandomiseerde studies geïdentificeerd, 17 geïncludeerd, in twee gepubliceerde studies was in de angioplastiegroep chirurgische revascularisatie toegelaten, twaalf studies hadden een onafhankelijk comité dat de gebeurtenissen beoordeelde (kwaliteitscriterium), twee studies waren geëxcludeerd omdat noch symptomen, noch tekenen van myocardischemie een voorwaarde waren voor inclusie.

Bestudeerde populatie

- 7 513 personen met stabiel coronair lijden en tekenen van myocardischemie
- inclusie- en exclusiecriteria van elke studie waren goed beschreven.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit door eender welke oorzaak binnen de langste opvolgperiode
- secundaire uitkomstmaten: cardiale sterfte, myocardinfarct, samengesteld eindpunt van totale mortaliteit en/of myocardinfarct

- resultaten weergegeven als **odds ratio's**
- analyse volgens fixed effects en **random effects model**
- onderzoek van heterogeniteit en publicatiebias
- gemiddelde opvolgingsduur van 51 maanden (range van 12 tot 122 maanden).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 20% sterftereductie voor coronaire angioplastiek in vergelijking met medicamenteuze behandeling (*zie tabel*); consistentie tussen de studies; geen publicatiebias; effect onafhankelijk van de behandeling, het aantal geïncludeerde patiënten, het jaar waarin de patiënten inclusie voltooid is, het aantal patiënten met voorgeschiedenis van myocardinfarct, het aantal patiënten in de angioplastiegroep met stent of PTCA en het aantal patiënten met revascularisatie in de medicamenteuze groep
- secundaire uitkomstmaten: *zie tabel*.

Besluit van de auteurs

De auteurs menen dat het resultaat van deze meta-analyse doet veronderstellen dat bij stabiel coronair lijden een invasieve aanpak met coronaire angioplastiek de overleving op langere termijn kan verbeteren in vergelijking met een niet-invasieve aanpak.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: drie van de vijf auteurs verklaren financiering te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en/of producenten van medisch materiaal.

Tabel. Odds ratio's met 95% BI, aantal patiënten (n) en heterogeniteit tussen de studies (I^2 -test) voor de belangrijkste uitkomstmaten bij vergelijking van coronaire angioplastiek met medicamenteuze behandeling.

Uitkomstmaat	OR	95% BI	p-waarde voor heterogeniteit	I^2
Totale mortaliteit (n=7 513)	0,80 * 0,80 **	0,68 - 0,95 0,64 - 0,99	0,263	17%
Cardiale sterfte (n=5 619)	0,74 *	0,57 - 0,96	0,161	29%

* fixed effects model

** random effects model

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse werd zorgvuldig uitgevoerd bij patiënten met symptomen van angor en/of objectieve tekenen van ischemie. De auteurs excludeerden publicatiebias en voerden een intention to treat analyse uit. Het groeperen van de gegevens gebeurde correct in functie van heterogeniteit, met fixed effects en random effects model. Een beperking van de meta-analyse is de lange rekruteringsduur van de gerandomiseerde patiënten (zeventien jaar), met interventies en medicamenteuze behandelingen die tijdens die periode geleidelijk aan wijzigden.

Resultaten in perspectief

Dit is de eerste meta-analyse die een klinisch beter effect kan aantonen van coronaire interventie in vergelijking met medicamenteuze aanpak bij stabiel coronair lijden en dit op basis van een groter aantal geëvalueerde patiënten (7513) en een langere follow-up (gemiddeld 51 maanden). Bij analyse volgens het random effects model wijst voor de primaire uitkomstmaat de waarde van het bovenste betrouwbaarheidsinterval bijna op een afwezigheid van effect, waardoor er twijfel rijst over de klinische relevantie van de winst.

Twee eerder gepubliceerde meta-analyses van gerandomiseerde studies, met resp. 1901 en 2905 patiënten, konden geen effect aantonen op de levensverwachting^{1,2}. De grootste gerandomiseerde studie in de hier besproken meta-analyse is de COURAGE-studie (2008)³ met 2287 patiënten, waarvan Minerva een bespreking publiceerde⁴. Angioplastiek met daarnaast een optimale medicamenteuze behandeling had op lange termijn geen beter effect dan alleen de optimale behandeling, in ieder geval niet op het vlak van levensverwachting en/of myocardinfarct³. Op de forest plot van de hier besproken meta-analyse zien we voor de primaire uitkomstmaat geen enkel statistisch signifi-

cant resultaat in de RCT's met voldoende patiënten en dus een smal (precies) betrouwbaarheidsinterval. Dit zijn ook de meest recente studies. Indien een meta-analyse een effect aantoonde terwijl bijna alle geïncludeerde studies op een niet-significant effect wijzen, menen experts en ook de auteurs van de hier besproken meta-analyse dat het resultaat van de meta-analyse niet volstaat, en dat een nieuwe gerandomiseerde studie met voldoende power nodig is om het effect van angioplastiek op mortaliteit te bevestigen⁵.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse suggereert een beter resultaat voor angioplastiek in vergelijking met alleen medicamenteuze behandeling, wat bevestigd moet worden in gerandomiseerde studies. Dergelijke studies met voldoende patiënten en een voldoende lange opvolging zijn momenteel lopende. Indien de resultaten van deze studies conform zijn aan deze van de meta-analyse, kan men bij een klinisch beeld van stabiele angor het gunstige effect van angioplastiek op de lange-termijnprognose bevestigen. Tot op heden is het positieve effect van een invasieve aanpak alleen wetenschappelijk onderbouwd in het geval van acuut coronair syndroom.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse vergelijkt het effect van een invasieve aanpak (angioplastiek) met medicamenteuze behandeling bij stabiele angor en veronderstelt dat er een winst is met angioplastiek. Deze veronderstelling vraagt om bevestiging in RCT's, die momenteel ook lopende zijn.



1. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7.
2. Katritsis DC, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.

3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
4. Schröder E. De plaats van coronaire angioplastiek bij stabiele angor. *Minerva* 2007;6(10):152-3.
5. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Ed Masson 1997, p. 390.

De waarde van CRP bij kinderen met koorts?

- **Klinische vraag** Hoe accuraat is CRP om een bacteriële infectie in het algemeen en een ernstige bacteriële infectie in het bijzonder te diagnosticeren bij baby's en kinderen met koorts?
- **Achtergrond** De meeste kinderen met koorts hebben een banale zelflimiterende aandoening waarvoor geen specifieke behandeling noodzakelijk is. De klinische tekens (niet pluis, dyspnoe, koorts en diarree) die een onderscheid kunnen maken tussen kinderen die baat hebben en kinderen die geen baat hebben bij een behandeling met antibiotica zijn weinig betrouwbaar¹. De CRP stijgt bij infectieuze en inflammatoire aandoeningen en deze toename is groter bij ernstige bacteriële infecties. Het CRP-gehalte zou men dus kunnen gebruiken als diagnostische test om kinderen te identificeren die mogelijk baat hebben bij antibiotica.

Analyse

A. De Sutter

Referentie

Sanders S, Barnett A, Correa-Velez I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr* 2008;153:570-4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE tot december 2007
- literatuurlijsten van geïncludeerde onderzoeksartikelen en reviews.

Geselecteerde studies

- inclusie: studies die het bloed of serum CRP-gehalte vergeleken met de microbiologische diagnose als gouden standaard van
 - een ernstige bacteriële infectie versus een banale bacteriële of niet-bacteriële infectie of
 - een bacteriële infectie versus een virale infectie
- exclusie: studies bij gehospitaliseerde kinderen, studies met meer dan 10% neonati, studies met de diagnose van een specifieke aandoening (zoals meningitis, gastro-enteritis of artritis) als gouden standaard, studies bij kinderen met specifieke aandoeningen zoals kanker of nierinsufficiëntie
- inclusie van tien studies.

Bestudeerde populatie

- 2046 kinderen (77 tot 408 per studie) die zich op de spoedgevallendienst aanmeldden met koorts (koorts niet gedefinieerd in vier studies)
- in vier studies was minder dan 10% van de kinderen jonger dan één maand.

Uitkomstmeting

- studiekwaliteit geëvalueerd met de QUADAS-score (11-item versie)
- gepoolde sensitiviteit, specificiteit, positieve (LR+) en negatieve (LR-) likelihood ratio van een verhoogde CRP voor de diagnose van een ernstige bacteriële infectie en het onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie
- **random effects model.**

Resultaten

- studiekwaliteit: niet optimaal
- diagnose van een ernstige bacteriële infectie: zeven studies (1091 kinderen), prevalentie: 11 tot 29%, sensitiviteit: 0,77 (95% BI 0,68 tot 0,83), specificiteit: 0,79 (95% BI 0,74 tot 0,83), LR+: 3,64 (95% BI 2,99 tot 4,43), LR-: 0,29 (95% BI 0,22 tot 0,40), CRP was een onafhankelijke predictor van een ernstige bacteriële infectie (N=5)
- onderscheid tussen een bacteriële en een virale infectie: drie studies (722 kinderen), prevalentie van een bacteriële infectie: respectievelijk 28, 35 en 82%, geen pooling mogelijk omwille van heterogeniteit tussen de studies.

Besluit van de auteurs

Bij kinderen die zich voor het eerst aanmeldden met koorts, leverde een bepaling van het CRP-gehalte beperkte en onafhankelijke informatie om een ernstige bacteriële infectie uit te sluiten of aan te tonen. Door de lage sensitiviteit is CRP niet bruikbaar om alle bacteriële infecties uit te sluiten.

Financiering: University of Queensland New Staff Start-Up Grant, waarbij de financierende instantie niet tussenkwam in de studie.

Belangenvermenging: niet vermeld

1. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
2. Van den Bruel A, Bartholomeeusen S, Aertgeerts B, et al. Serious infections in children: an incidence study in family practice. *BMC Fam Pract* 2006;7:23.
3. Herrera P, Duffau C. Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review. *Rev Med Chil* 2005;133:541-6.
4. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26-9.
5. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;10:620-30.
6. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000-7; discussion 2007-8.
7. Berger MY, Boomsma LJ, Albeda FW, et al. NHC-Standaard Kinderen met koorts (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
8. Van den Bruel A, Bruyninckx R, Vermeire E, et al. Signs and symptoms in children with a serious infection: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2005;6:36.



Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd volgens de regels van de kunst. De literatuurzoektocht, de kwaliteitsbeoordeling en de data-extractie gebeurden volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De zoekmethode was breed genoeg om alle relevante studies te vinden. De auteurs beoordeelden de studiekwaliteit met een gevalideerd instrument en analyseerden en poolden de gegevens op een correcte manier. Ze poolden alleen de homogene studieresultaten volgens het random effects model.

De kwaliteit van de geïncludeerde studies was niet optimaal: de meeste studies rapporteerden slechts in beperkte mate iets over studie-uitval of over wat er gebeurde met niet te interpreteren resultaten. Het was vaak ook onduidelijk of de onderzoekers die de resultaten van de referentietest interpreteerden al dan niet op de hoogte waren van het resultaat van de CRP-bepaling. Een belangrijke bias is dus mogelijk en de diagnostische waarde van CRP kan in werkelijkheid nog kleiner zijn.

Interpretatie van de resultaten

Alle geïncludeerde studies van deze meta-analyse vonden plaats op een spoedgevallendienst. Dit verklaart de hoge prevalentie van ernstige bacteriële infecties voor deze studiepopulatie. Bij kinderen met koorts in de huisartsenpraktijk schat men de prevalentie van ernstige infecties op 1%². Deze lage voorkans beperkt de klinische bruikbaarheid van de test in de huisartsenpraktijk. Als we ervan uitgaan dat de voorkans van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts op een spoedgevallendienst 7% bedraagt, zal de nakans bij een positieve CRP 22% bedragen en bij een normale CRP 2%. Met een prevalentie van 1% in de huisartsenpraktijk, zou de nakans bij een positieve CRP 4% bedragen en bij een normale CRP 0,3%. We kunnen dus besluiten dat de uitsluitende en vooral de aantoonende kracht van CRP voor de diagnose van een ernstige bacteriële infectie bij kinderen met koorts in de huisartsenpraktijk zeer beperkt is.

Andere studies

Een vroegere systematische review met minder recente studies, waaronder ook vier studies in een hospitaalsetting, kwam tot de conclusie dat CRP-bepaling bij kinderen met koorts niet nuttig is om te beslissen om al dan niet antibiotica voor te schrijven³. Een andere systematische review, waarvan geen enkele studie voldeed aan alle vooropgestelde kwaliteitscriteria, toonde aan dat CRP-bepaling noch voldoende gevoelig, noch voldoende specifiek is om een longinfiltraat (zes studies) of een bacteriële etiologie (twaalf studies) van een onderste luchtweginfectie uit te sluiten of aan te tonen⁴.

In de hier besproken systematische review van Sanders et al. waren ook drie studies opgenomen die procalcitonine (PCT) vergeleken met CRP. In deze studies bleek PCT een hogere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde te hebben dan CRP. In een vroegere systematische review varieerde de sensitiviteit van PCT tussen 83 en 100% en de specificiteit tussen 70 en 100% om sepsis en meningitis op te sporen⁵. Een recente studie met 458 patiënten uit 53 huisartsenpraktijken toonde aan dat er 72% minder antibiotica werd voorgeschreven wanneer PCT bepaald werd⁶. Verder onderzoek is echter noodzakelijk om een uitspraak te kunnen doen over de diagnostische waarde van PCT in de huisartsenpraktijk.

Voor de praktijk

Een ernstige bacteriële infectie aanzien voor een banale virale infectie en het kindje onbehandeld naar huis sturen om nadien te vernemen dat het maar net gered kon worden (of erger), het is de nachtmerrie van elke (huis)arts. Om dit te vermijden schrijven we talloze keren nutteloos antibiotica voor. Het is nu eenmaal quasi onmogelijk om op klinische basis een ernstige bacteriële infectie te onderscheiden van een ernstige virale infectie. Een eenvoudige test - ook al is het een bloedtest - die ons kan helpen om deze twee aandoeningen beter van elkaar te onderscheiden, zou zeker een aanwinst zijn.

Uit deze review van Sanders et al. blijkt nu dat CRP geen antwoord kan geven op de vraag welke van de kinderen met koorts lijden aan een ernstige bacteriële infectie. De NHC-Standaard over kinderen met koorts besluit dat geen enkele laboratoriumtest voldoende specifiek is om kinderen met een ernstig verlopende infectie in een vroeg stadium te herkennen⁷. In afwachting zullen we verder moeten vertrouwen op onze klinische indruk en op ons pluis/niet-pluis gevoel. In een kwalitatief onderzoek met achttien kinderen, gehospitaliseerd omwille van een ernstige ziekte, waren de belangrijkste diagnostische tekenen: veranderd gedrag (irritatie of slaperigheid), huilen (kreunen of ontroostbaar huilen), indruk van de ouders (andere presentatie dan eerdere ziekte, ernstige en langdurige symptomen, optreden van een kritische gebeurtenis)⁸.

● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat CRP in beperkte mate ernstige infecties kan aantonen of uitsluiten. De test moet steeds geïnterpreteerd worden binnen de context van de andere klinische bevindingen en is niet accuraat genoeg om een ernstige infectie uit te sluiten.



Influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen

- **Klinische vraag** Wat is bij moeders en pasgeborenen de klinische doeltreffendheid van een geïnactiveerd influenzavaccin toegediend tijdens het derde trimester van de zwangerschap in vergelijking met een pneumokokkenvaccin?
- **Achtergrond** Jonge kinderen en zwangere vrouwen lopen meer kans op ernstige verwickelingen bij het doormaken van influenza. Natuurlijke, van de moeder afkomstige antilichamen tegen influenza beschermen de pasgeborene gedurende de eerste maanden. Volgens de Hoge Gezondheidsraad is het geïnactiveerde vaccin aanbevolen voor zwangere vrouwen¹. Onder de leeftijd van twee jaar is het geïnactiveerde vaccin niet effectief² en bij zuigelingen jonger dan zes maanden werden nog geen studies met griepvaccinatie uitgevoerd. Tot op heden zijn er evenmin RCT's beschikbaar die de doeltreffendheid voor zuigelingen nagaan van een griepvaccinatie toegediend tijdens de zwangerschap.

Analyse
B. Michiels

Referentie
Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555-64.

Bestudeerde populatie

- zwangere vrouwen in het derde trimester, gemiddeld 24,9 jaar oud, met gemiddelde pariteit van 2 (n=340)
- + de pasgeborenen (n=340)
- exclusie: systemische ziekte, voorgeschiedenis van gecompliceerde zwangerschap of van vroeggeboorte, spontane of medische abortus, congenitale afwijkingen, overgevoeligheid aan het pneumokokken- en influenzavaccin, het influenzavaccin toegediend in de voorbije drie jaren.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde RCT met **factorial design**
- vóór de geboorte: toediening aan zwangere vrouwen van ofwel het influenzavaccin (Fluarix®) (n=172) ofwel het pneumokokkenvaccin (Pneumovax®) (n=168)
- na de geboorte: toediening van de routinevaccins aan alle pasgeborenen samen met ofwel het pneumokokkenvaccin (Prenar®) of het H. influenza type b vaccin (Hiberix®) (met als doel de veiligheid en de immunogeniteit van het pneumokokkenvaccin te evalueren bij moeder en kind, maar deze resultaten zijn niet vermeld in deze publicatie)
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (kind): eerste episode met bewezen influenza (met Rapid Influenzatest op keelwisser) vóór de leeftijd van 24 weken
- secundaire uitkomstmaat (kind): klinisch griepaal syndroom vastgesteld door een arts of griep bewezen met positieve keelwisser
- secundaire uitkomstmaat (kind + moeder): aantal respiratoire infecties met koorts, koorts >38°C, consulten voor respiratoire infecties, episodes van diarree.

Resultaten

- 92,9% van de geïncludeerde moeders en kinderen (n= 2 x 316) liet zich opvolgen tot 24 weken postpartum
- 22/316 zuigelingen maakten bewezen influenza door (zes in de interventiegroep / zestien in de controlegroep), wat neerkomt op een incidentie van 10% in de controlegroep
- klinische doeltreffendheid van griepvaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap, bij moeder en kind tot zes maanden na de bevalling: *zie tabel*
- geen verschil voor lokale (behalve pijn) of systemische (zoals diarree en koorts) ongewenste effecten en voor ernstige ongewenste effecten; 13,4% van de moeders had koorts binnen 72 uur na de toediening.

Besluit van de auteurs

Het geïnactiveerde influenzavaccin, toegediend aan zwangere vrouwen, heeft een doeltreffendheid van 63% voor de preventie van bewezen griep bij de pasgeborene tot de leeftijd van zes maanden. In een derde van de gevallen is het ook effectief voor de preventie van respiratoire infecties met koorts bij moeder en kind. Griepvaccinatie van zwangeren is een strategie met substantiële voordelen voor moeder en kind.

Financiering: Bill and Melinda Gates Foundation, gesponsord door overheidsinstanties en farmaceutische bedrijven zoals Wyeth en Aventis Pasteur.

Belangenvermenging: twee auteurs kregen vergoedingen van verschillende instanties (o.a. farmaceutische bedrijven).

Tabel. Klinische doeltreffendheid van griepvaccinatie in het derde trimester van de zwangerschap, bij moeder en kind tot zes maanden na de bevalling.

Uitkomstmaat	Klinische doeltreffendheid	95% BI
Bewezen influenza bij het kind	63%	5 - 85
Respiratoire infectie met koorts bij het kind	29%	7 - 46
Respiratoire infectie met koorts bij de moeder	36%	4 - 57

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is eigenlijk een onderdeel van een grotere studie met factorial design en is zeer goed opgezet: volledige dubbele blindering, goede klinische opvolging van moeders en pasgeborenen met weinig uitval van deelnemers (24/340=7%), analyse volgens intention to treat en voldoende lange follow-up. Het enige probleem was een late levering van influenza sneltesten, waardoor in de eerste drie maanden van de follow-up de gevallen van influenza niet bevestigd konden worden. Samen met een iets lagere gevoeligheid van deze testen (t.o.v. PCR-analyse - Polymerase chain reaction) heeft dit geleid tot een onderschatting van het aantal bevestigde influenzagevallen. Omdat de groepen hierin niet verschilden van elkaar, is het onmogelijk dat dit de effectiviteitscijfers van het geteste vaccin beïnvloed heeft. Daarentegen is de power van de studie hierdoor wel verzwakt. De powerberekening gebeurde voor de primaire pneumokokkenstudie en niet voor deze studie. Er werd niet gecorrigeerd voor multipel testen (de exacte p-waarden ontbreken trouwens). De studie had bijvoorbeeld onvoldoende power om een uitspraak te doen over hospitalisatie en ernstige verwickelingen. Strikt genomen betekent dit dat deze studie hypothesevormend is en een specifieke RCT deze resultaten moet bevestigen.

Resultaten in perspectief

Deze studie bevestigt een tot op heden nog niet onderzochte hypothese dat het vaccineren van zwangere vrouwen helpt om influenza te voorkomen bij pasgeborenen, die vóór de leeftijd van zes maanden nog geen eigen immuniteit hebben. Deze studie kan echter geen uitspraak doen over het effect van vaccinatie van de moeder op de immuniteit van de pasgeborene na zes maanden en evenmin over de effectiviteit van het vaccin voor de preventie van ernstige verwickelingen, hospitalisatie en mortaliteit. Een Amerikaanse retrospectieve cohortstudie over vijf episodes van griepepidemie kon geen verschil aantonen tussen gevaccineerde of niet-gevaccineerde zwangere vrouwen op het vlak van hospitalisaties en ernstige verwickelingen of ambulante consulten voor respiratoire infecties, zowel bij de moeders als bij de pasgeborenen³.

De hier besproken studie gebeurde in Bangladesh in een streek met een subtropisch klimaat waar influenza heel het jaar door voorkomt. Ook moeten we rekening houden met andere factoren zoals een mogelijke andere voedings-toestand bij de moeders en het geven van borstvoeding (cultuurgebonden), die de immuniteit van de pasgeborene kunnen beïnvloeden. Dit vormt een probleem voor de extrapolatie van de resultaten naar meer gematigde klimaat-zones. Zo is het bijvoorbeeld onduidelijk wat het beste moment is om het vaccin toe te dienen. In deze studie gebeurde dit in het derde trimester van de zwangerschap. In onze klimaatzone zou toediening in het derde trimester betekenen dat moeders die moeten bevallen in mei - juni - juli mogelijk weinig voordeel halen uit een influenzavaccin voor zichzelf en voor de pasgeborene.

Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan om zwangere vrouwen te vaccineren in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap¹, wanneer die periode samenvalt met de jaarlijkse griepvaccinatiecampagne. Het is niet duidelijk op welke wetenschappelijke gegevens deze aanbeveling gebaseerd is. Het advies lijkt zeer sterk op de richtlijnen van de Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention in de V.S.⁴. De hier besproken studie ondersteunt het advies van de Belgische Hoge Gezondheidsraad. Gezien het reële probleem van extrapolatie zijn echter bijkomende goed uitgevoerde RCT's noodzakelijk bij zwangere vrouwen in gematigde klimaatzones om meer duidelijkheid te brengen. Omwille van dit gebrek aan sluitende evidentie is de Gezondheidsraad van Nederland veel terughoudender over het nut van een vaccinatie voor moeder en kind. In Nederland raadt de Hoge Gezondheidsraad aan om alleen zwangere vrouwen met een chronische aandoening te vaccineren (om het even in welk trimester van de zwangerschap ze zich bevinden)⁵.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een geïnactiveerd influenzavaccin, toegediend in het derde trimester van de zwangerschap, effectief is voor de preventie van influenza bij pasgeborenen tot de leeftijd van zes maanden. Omwille van extrapolatieproblemen (studie in een regio met subtropisch klimaat waar influenza het ganse jaar door voorkomt) is het belangrijk dat deze resultaten worden bevestigd in onderzoek in een gematigde klimaatzone met seizoensgebonden influenza.

1. Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2007 - 2008. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8354, oktober 2007.
 2. Michiels B. Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen. *Minerva* 2005;4(8):131-3.
 3. Black SB, Shinefield HR, France EK, et al; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004;21:333-9.

4. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-6):1-54.
 5. Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09.

Wat zijn de risico's van een kortdurende onderbreking van een behandeling met orale anticoagulantia?

- **Klinische vraag** Hoe frequent komen trombo-embolische en hemorragische complicaties voor wanneer warfarine kortdurend wordt stopgezet voor een ambulante, invasieve ingreep?
- **Achtergrond** Het blijft moeilijk om de juiste aanpak te bepalen van patiënten onder orale anticoagulatietherapie (antivitamine K) die een noodzakelijke invasieve ingreep moeten ondergaan. Het was dus wenselijk om op grote schaal het risico van trombo-embolische gebeurtenissen bij onderbreking van de behandeling met anticoagulantia te evalueren.

Analyse
C. Hermans

Referentie
Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.

Bestudeerde populatie

- 1024 patiënten; gemiddelde leeftijd 71,9 (SD 10,6) jaar; 42,8% vrouwen; rekrutering in 101 Amerikaanse ambulante praktijken; tijdelijke onderbreking van de behandeling met orale anticoagulantia omwille van een mineure invasieve ambulante ingreep (vooral coloscopie en tand- of oogingreep en in mindere mate epidurale injectie, prostaat- of borstbiopsie en dermatologische ingreep)
- indicaties voor de behandeling met anticoagulantia: voorkamerfibrillatie (54%), voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie (14%) en kunstmatige hartklep (13%)
- 73 patiënten (7,1%) met verhoogd risico van trombo-embolische gebeurtenis: mitralisklep, recente veneuze tromboembolie (< vier weken) of actieve kanker.

Onderzoeksoepzet

- observationele, prospectieve, multicenter studie (V.S.)
- exclusie: onderbreking van de anticoagulerende behandeling omwille van chirurgische interventies die hospitalisatie vereisten, vermits de deelnemende centra hier niet meer verantwoordelijk waren voor de aanpak van de anticoagulatie.

Uitkomstmeting

- incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen en klinisch relevante bloedingen tijdens de dertig dagen na het stopzetten van warfarine.

Resultaten

- 1293 episodes van onderbreking van de orale anticoagulantia bij 1024 patiënten
- vervanging door heparine (bijna uitsluitend heparine met laag moleculair gewicht): in totaal bij 8,3% van de patiënten, bij 2,7% van de patiënten met voorkamerfibrillatie en bij 28,8% van de patiënten met mechanische hartklep
- variabele onderbrekingsduur: bij 83,8% van de patiënten duurde de onderbreking maximum vijf dagen

- trombo-embolische gebeurtenissen bij zeven patiënten (vier arteriële en drie veneuze; twee van de zeven patiënten hadden een hoog risico) of 0,7% (95% BI van 0,3 tot 1,4%); 0,4% bij een onderbreking van \leq vijf dagen en 2,2% bij een onderbreking van \geq zeven dagen; 0,7% (95% BI van 0,2% tot 1,9%) bij patiënten met voorkamerfibrillatie (n=550); geen enkele van deze patiënten kreeg heparine
- majeure bloedingen bij zes patiënten of 0,6% (95% BI van 0,2% tot 1,3%)
- klinisch relevante, niet-majeure bloedingen bij zeventien patiënten of 1,7% (95% BI van 1,0% tot 2,6%); van de 23 patiënten met bloedingen kregen er 14 heparine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten die langdurig behandeld worden met anticoagulantia, een kortdurende onderbreking (\leq vijf dagen) van warfarine omwille van een ambulante mineure chirurgische ingreep, gepaard gaat met een gering risico van trombo-embolie. Vooraleer een vervangingstherapie te starten, moet bij elke patiënt het risico van klinisch relevante bloedingen afgewogen worden tegen het trombo-embolische risico, zelfs bij een ambulante mineure ingreep.

Financiering: Bristol Myers Squibb

Belangenvermenging: twee auteurs kregen van verschillende farmaceutische firma's onderzoeksgelden en honoraria voor advies en 'consultancy'.

1. Tom M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
2. Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-7.

3. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):299S-339S.
4. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786474>

Methodologische beschouwingen

In deze studie kunnen alle vormen van bias voorkomen, die eigen zijn aan observationeel onderzoek. Uit volgende cijfers blijkt dat alleen de hoogrisicopatiënten heparine kregen als vervangingstherapie (in hoofdzaak heparine met laag moleculair gewicht). Terwijl slechts 8,3% van alle patiënten samen een vervangingstherapie kreeg, was dit in de groep met voorkamerfibrillatie 2,7% en in de groep met mechanische hartklep 28,8%. Een mogelijke selectiebias voor de patiënten met mechanische hartklep en voor de subgroep van hoogrisicopatiënten met VKF en voorgeschiedenis van CVA wordt door de auteurs trouwens zelf toegegeven. Ook wijzen de auteurs zelf op de geringe power van hun studie (klein aantal trombo-embolische gebeurtenissen). Ze voerden geen multivariate regressie-analyse uit, wat meestal wel gedaan wordt in een observationeel onderzoek. Omwille van deze redenen is het niet mogelijk conclusies te formuleren voor subgroepen van patiënten.

Resultaten in perspectief

Uit deze studie blijkt dat de gecumuleerde incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen na één maand gering is bij patiënten waarbij warfarine tijdelijk (\leq vijf dagen) gestopt wordt omwille van een mineure invasieve ingreep. Het is belangrijk om te weten dat de meeste patiënten in deze studie een laag tot middelmatig risico hadden van trombo-embolische complicaties. Slechts 7% van de cohort had een hoog risico. We kunnen deze bevindingen dus niet extrapoleren naar hoogrisicopatiënten: mechanische hartklep, recente veneuze trombo-embolie, antecedenten van trombo-embolisch CVA of maligniteit. Het besluit van deze studie geldt evenmin voor patiënten die zware chirurgie moeten ondergaan of andere invasieve procedures waarbij hospitalisatie nodig is. Zowel het trombotische risico als het bloedingsrisico zijn bij deze procedures groter.

Er zijn voorlopig geen RCT's die een dergelijke aanpak evalueren. De resultaten van vroegere observationele studies lopen uiteen. In een retrospectieve cohortstudie (n=603) nam bij een chirurgische ingreep het merendeel van de patiënten de anticoagulerende behandeling verder¹. De incidentie van ernstige peri-operatieve bloedingen bedroeg 9,5% (95% BI van 7,1 tot 12,1). Het bloedingsrisico was veel hoger bij een INR >3 dan bij een INR <2. Een andere retrospectieve studie evalueerde het bloedingsrisico bij 100 patiënten (majeure ingreep bij 58) met een gedeeltelijke onderbreking van de anticoagulerende behandeling. De gemiddelde INR was 1,8 (range 1,2 tot 4,9) op de dag van de ingreep. Slechts bij twee patiënten (2%) deed zich een majeure bloeding voor. 34 patiënten (34%) had echter een transfusie nodig². Niettegenstaande de klassieke beperkingen van observationeel onderzoek, kunnen we toch stellen dat het individuele risico voor patiënten zeer uiteenlopend is (bijvoorbeeld mineure of majeure ingreep).

Uit het hier besproken observationele onderzoek blijkt dat bij een groot deel van de patiënten zonder verhoogd risico, een vervangingstherapie met heparine niet nodig is wanneer de anticoagulerende behandeling tijdelijk gestopt wordt. De American College of Chest Physicians raadt in haar recente richtlijnen echter wel een vervangingstherapie met heparine aan bij patiënten met verhoogd risico³. Rekening houdende met de halfwaardetijd van warfarine van 36 tot 42 uur, stellen experts voor om, indien nodig, te stoppen met warfarine ongeveer vijf dagen vóór de chirurgische interventie. Voor fenprocoumon is het interval tien dagen³. De richtlijnen geven geen interval aan voor acenocoumarol, maar vermits de halfwaardetijd hier korter is (acht uur), stellen experts vaak een interval van vijf dagen voor, wat misschien te lang is en opnieuw moet geëvalueerd worden.

Risico's bij het verderzetten van de behandeling

Bloedingen deden zich vooral voor bij de patiënten met een vervangingstherapie met heparine. Deze vaststelling bevestigt eens te meer dat het overschakelen op heparine niet zonder bloedingsrisico is. Dit bloedingsrisico moet afgewogen worden tegen het risico voor recidief van trombotische gebeurtenissen wanneer geen vervangingstherapie gestart wordt. In dit verband zou een gerandomiseerde, gecontroleerde studie die vervanging door heparine vergelijkt met placebo, zeer nuttig zijn. Dat is de doelstelling van de door de National Institutes of Health (NIH, V.S.) opgezette BRIDGE-studie (The Bridge study - Effectiveness of bridging anticoagulation for surgery)⁴. In afwachting van de resultaten van deze studie is het voor de clinicus een afwegen van risico's en voordelen van de verschillende mogelijkheden: orale anticoagulatie verderzetten of stoppen, met of zonder vervanging met heparine.

Voor de praktijk

Bij een groot aantal patiënten zonder verhoogd risico van trombose (geen mechanische hartklep, geen recente veneuze trombo-embolie, geen antecedenten van CVA door embolie, geen maligniteit) is vervanging met heparine niet nodig bij een tijdelijke onderbreking (\leq vijf dagen) van de anticoagulerende behandeling. Deze conclusies sluiten aan bij de huidige aanbevelingen³.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een laag tot middelmatig risico, die chronisch worden behandeld met warfarine, het trombo-embolische risico gering is, wanneer warfarine, zonder vervanging met heparine, kortdurend (\leq vijf dagen) wordt gestopt voor een mineure ambulante chirurgische ingreep.



Behandeling van acute jichtartritis met prednisolon?

- **Klinische vraag** Is prednisolon even effectief als naproxen voor de eerstelijnsbehandeling van acute jichtartritis?
- **Achtergrond** De incidentie van jicht neemt toe met de leeftijd. Vanaf de leeftijd van vijftig jaar bedraagt de incidentie van jicht 1,6 per 1 000 mannen en 0,3 per 1 000 vrouwen per jaar¹. Verschillende richtlijnen stellen NSAID's voor als eerstekeuzebehandeling voor jichtartritis². Omwille van de gastro-intestinale en de cardiovasculaire risico's eigen aan NSAID's^{3,4}, is het zinvol om te zoeken naar veiliger alternatieven.

Analyse
T. Poelman

Referentie
Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.

Bestudeerde populatie

- 120 van de aanvankelijk 381 patiënten, omwille van monoartritis door hun huisarts verwezen naar één Nederlands onderzoekscentrum; gemiddelde leeftijd 57 jaar (SD 13); 90% mannen
- inclusiecriteria: acute jichtartritis, bevestigd door de aanwezigheid van urinezuurkristallen in het synoviale vocht
- exclusie: angina pectoris, myocardinfarct, klinisch duidelijk hartfalen, ernstig nierfalen, niertransplantatie, kanker, reumatoïde artritis, gebruik van anticoagulantia, voorgeschiedenis van bovenste gastro-intestinale aandoeningen
- eerste aanval in 29% van de gevallen, basisgewricht van de grote teen getroffen bij 76,63% van de patiënten, 9% met jichttophi
- 53% hypertensieve patiënten, 23 tot 33% kreeg diuretica; gemiddelde BMI = 30; 19% had één of meer cardiovasculaire ziekten; 45 tot 55% dronk > zeven units alcohol per week
- één patiënt kreeg een urinezuurverlagende behandeling.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebo**gecontroleerde equivalentiestudie (met Δ van 10%)
- interventiegroep (n=60): prednisolon 35 mg éénmaal + placebo tweemaal per dag gedurende vijf dagen
- controlegroep (n=60): placebo éénmaal + naproxen 500 mg tweemaal per dag gedurende vijf dagen
- inname van andere NSAID's, pijnstillers en colchicine verboden 24 uur vóór inclusie en tijdens het onderzoek
- follow-up vanaf inclusie tot dag vier: tweemaal per dag scoorden de patiënten hun pijn en klachten in een dagboek; op dag vier moesten ze aangeven welke ongewenste effecten voorkwamen
- follow-up na drie weken: alle patiënten werden opgebeld om pijn en klachten, en ook eventuele nieuwe ziektes of recidieven van jicht te melden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijn op een **visuele analoge schaal** (VAS) van 0 mm (geen pijn) tot 100 mm (de ergste pijn ooit meegemaakt)
- secundaire uitkomstmaten: beperking in het gebruik van het getroffen gewricht en beperking om te stappen wanneer het onderste lidmaat getroffen was, beide uitgedrukt op een VAS van 0 mm (geen beperking, geen moeite om te stappen) tot 100 mm (onmogelijk om iets te doen, onmogelijk om te stappen)
- therapietrouw gemeten aan de hand van de teruggebrachte dagboeken, geneesmiddelenverpakkingen en ongebruikte geneesmiddelen
- zowel per protocol als **intention to treat** analyse.

Resultaten

- studie-uitval: dertien patiënten
- gemiddelde pijnscore op dag vier: 80% in de prednisolongroep versus 88% in de naproxengroep vertoonde een klinisch relevante verbetering (55% en/of 30 mm pijnreductie op de VAS)
- geen significant verschil tussen prednisolon en naproxen in pijnreductie, daling van algemene beperking en beperking om te stappen na vier dagen follow-up
- geen significant verschil in aantal ongewenste effecten tussen beide groepen
- geen recidieven na drie weken.

Besluit van de auteurs

Tijdens een observatieperiode van vier dagen zijn oraal prednisolon en naproxen even effectief voor de initiële behandeling van jichtartritis.

Financiering: Rheumatology Research Fund Arnhem, Nederland

Belangenvermenging: de sponsor is in geen enkel stadium van de studie tussengekomen. De auteurs verklaren geen enkele belangenvermenging te hebben.

1. Underwood M. Gout. *Clinical Evidence*, Web publication date: 17 Nov 2008 (based on June 2008 search).
2. Corter KJ, Tan C, Verstappen WHJM, et al. NHC-Standaard jicht. *Huisarts Wet* 2001;44:304-13.
3. Chevalier P, van Driel M. Coxibs, andere NSAID's en cardiovasculair risico. *Minerva* 2006;5(10):161-3.
4. Dieppe P, Bartlett C, Davey P, et al. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2004;329:31-4.
5. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-

- blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2007;49:670-7.
6. Todd KH, Funk KC, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med* 1996;27:485-9.
7. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. *MinervaF* 2009;8(7):104.
8. Boss GR. Prednisolone plus paracetamol (acetaminophen) was as effective as indomethacin plus paracetamol but had fewer adverse effects in acute gout-like arthritis. *Evid Based Med* 2007;12:175.
9. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
10. Traitement de la crise de goutte. *Rev Prescr* 2007; 27:848-9.

Methodologische beschouwingen

Door gebruik te maken van een zeer nauwkeurig inclusiecriteria met zowel een klinische diagnose als een biologische bevestiging van jichtartritis, konden de auteurs vertrekken van een onderzoekspopulatie met uitsluitend echt positieve gevallen van jicht. Dit verhoogt de interne validiteit, maar beperkt de externe validiteit (generaliseerbaarheid) van de studie. In de praktijk wordt de diagnose van jicht meestal klinisch gesteld zonder aspiratie van gewrichtsvocht^{1,2}. Behandelaars en patiënten waren blind voor de interventie dankzij het gebruik van een dubbel placebo-opzet. Ook de effectbeoordelaars wisten niet welke behandeling de patiënten kregen (driedubbele blindering).

Het is correct dat de onderzoekers van deze equivalentiestudie in hun protocol de grens van klinische equivalentie tussen beide behandelingen vastlegden en in de eerste plaats opteeden voor een per protocol analyse. We kunnen ons echter wel terecht afvragen of de arbitraire drempel van 10% niet te ruim gekozen is. In een vroegere studie waarbij men de effectiviteit van prednisolon vergeleek met indomethacine voor de behandeling van pijn bij patiënten met jicht, kozen de auteurs voor een verschil van 13 mm (13%) op een VAS als grens voor klinische relevantie⁵. Deze drempel was op zijn beurt het resultaat van een onderzoek naar post-traumatische pijn en niet naar pijn ten gevolge van een jichtopstoot⁶. Bij een correct equivalentiestudie-opzet bepaalt men de grens om de equivalentie tussen twee behandelingen aan te tonen, door een fractie en meestal door de helft van de superioriteitsgrens te nemen. Voor deze studie zou dit 7% betekenen (13/2) en zou er geen equivalentie kunnen aangetoond worden⁷.

Interpretatie van de resultaten

Eenzijds is deze studie uitgevoerd in de eerste lijn, anderzijds vertrekt ze, zoals reeds hoger vermeld, van een streng geselecteerde populatie. Van de oorspronkelijk doorverwezen patiënten (n=381) werd maar liefst 69% uitgesloten: 165 omdat men geen jichtkristallen vond en daarna nog eens 96 ondermeer omwille van voorgeschiedenis van gastro-intestinale ongewenste effecten (n=6), gelijktijdig gebruik van acenocoumarol (n=24), ernstige nierproblemen (n=8) en andere co-morbiditeit (n=3). Uit de basiskarakteristieken blijkt ook dat de geëxcludeerde groep ouder is dan de geïncludeerde groep. Heel wat patiënten met een contra-indicatie voor NSAID's zijn dus blijkbaar uitgesloten, terwijl men nu net bij deze populatie het nut van prednisolon wou onderzoeken. Misschien kan dit ook verklaren waarom tussen beide behandelingen geen verschil in ongewenste effecten gevonden werd.

Alleen voor pijnreductie na vier dagen lag het 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide behandelingen binnen de door de auteurs gekozen marge van 10% en kan men besluiten tot equivalentie. De meer correcte marge van 7% wordt echter voor alle uitkomsten overschreden door het betrouwbaarheidsinterval en sluit equivalentie tussen prednisolon en naproxen per definitie uit.

Andere studies

Niettegenstaande jicht frequent voorkomt, is er weinig methodologisch correct onderzoek verricht naar het effect van de behandelingsstrategieën die momenteel voorgesteld worden in verschillende richtlijnen. Eén RCT vergeleek een NSAID (tenoxicam) met placebo bij slechts 30 personen¹. Geen enkele RCT onderzocht de effectiviteit van corticosteroiden versus placebo¹. In een recente, dubbelblinde RCT vond men geen klinisch relevant verschil in pijnreductie tussen oraal prednisolon en oraal indometacine. De prednisolongroep gebruikte wel significant meer paracetamol. Het gaat hier om een studie bij slechts 90 patiënten op een spoedgevallendienst. De studieduur was te kort om uitspraken te doen over een verschil in ongewenste effecten. Bovendien zijn de resultaten van deze studie niet extrapolbaar naar andere NSAID's en is de combinatie met protonpompinhibitoren niet geëvalueerd⁸.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard stelt ibuprofen of diclofenac (starten met hoge dosis en daarna af te bouwen) voor als eerste keuze voor de pijnbehandeling van jichtartritis. Dit is vooral gebaseerd op niet-gerandomiseerd onderzoek². Ook voor colchicine als tweede keuze is er zo goed als geen evidentie (slechts één RCT met 43 gehospitaliseerde patiënten). Corticosteroiden worden in de NHG-Standaard voorgesteld als derde keuze: triamcinolon intra-articulair bij monoartritis en oraal prednisolon 30 mg per dag gedurende tien dagen bij oligoartritis of bij bezwaar tegen intra-articulaire injecties. Intra-articulaire injecties met corticosteroiden zijn alleen onderzocht in niet-gecontroleerd onderzoek en over de effectiviteit van systemische toediening (oraal en intramusculair) bestaat onvoldoende evidentie⁹. De NHG-Standaard doet geen uitspraak over ijsapplicaties en oraal paracetamol. Hoewel evenmin voldoende onderzocht, bevelen andere bronnen deze eenvoudige en veilige behandelingen aan als eerstekeuzebehandeling¹⁰. Welke behandeling ook wordt voorgesteld, patiënten moeten voldoende ingelicht worden over het tekort aan evidentie, de te verwachten matige effecten en de gekende ongewenste effecten¹⁰.

● Besluit Minerva

Deze studie kan geen significante verschillen in effectiviteit en ongewenste effecten aantonen tussen oraal prednisolon en oraal naproxen voor de behandeling van jichtartritis. De onderzoekers besluiten dat beide behandelingen klinisch equivalent zijn, maar omwille van belangrijke methodologische tekortkomingen moeten we deze conclusie in twijfel trekken.



● Laparoscopische antirefluxchirurgie voor chronische refluxziekte M. Van de Castele

Een meta-analyse over laparoscopische antirefluxchirurgie wees op het gebrek aan bewijs, zowel van de werkzaamheid als van de veiligheid van de procedures op lange termijn. Deze meta-analyse beperkte zich echter tot het verzamelen van data tot mei 2006¹.

In een vorig nummer van Minerva² bespraken we de LOTUS-studie³ waarbij anti-refluxchirurgie en esomeprazol hetzelfde voordeel opleverden voor patiënten met milde refluxklachten. We stelden toen ook dat, omwille van de eventuele peri-operatieve morbiditeit, de chirurgische optie best de laatste keuze is.

In een recente (2008) uitgebreide Britse, multicenter studie (21 ziekenhuizen) was laparoscopische chirurgie het eerste jaar na de ingreep statistisch en klinisch beter dan PPI in termen van levenskwaliteit (primaair eindpunt): verschil van 14 (95% BI 9,6 tot 18,4) op de REFLUX quality-of-life score (0 tot 100) volgens intention to treat analyse⁴. Deze studie includeerde echter patiënten met eerder moeilijk te behandelen refluxklachten. Hoewel deze studie als RCT werd voorgesteld, is de meerderheid van de geïncludeerde patiënten niet gerandomiseerd. De patiënten mochten immers zelf bij hun arts en bij het studiecentrum een voorkeur uitspreken voor heelkunde of voor PPI. Van de patiënten in de heelkundige arm onderging 62% effectief de ingreep. Van de 'voorkeuropatiënten' voor heelkunde daarentegen onderging 83% de ingreep. Redenen om

Deze klinische studie benadrukt het belang van de wens van patiënten met ernstige refluxklachten om zich te laten opereren. Net zoals in een eerdere Minervabespreking, zien we ook hier dat het succes van laparoscopische antirefluxchirurgie toeneemt met de ernst van de refluxklachten.

zich niet te laten opereren waren praktische bezwaren vanwege de patiënt (zo is de wachttijd voor operatie in het V.K. gemiddeld negen maanden) of vanwege de chirurg (zoals contra-indicaties voor anesthesie).

De gemeten levenskwaliteit richtte zich vooral op de verbetering van de refluxklachten en minder op 'nieuwe' postoperatieve klachten zoals dysfagie. De kosteneffectiviteit van deze laparoscopische antirefluxchirurgie was bovendien onzeker⁵.

Referenties

1. Chen D, Barber C, McLoughlin P, et al. Systematic review of endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2009;86:128-36.
2. Van de Castele M. Laparoscopische antirefluxchirurgie of esomeprazol voor chronische refluxziekte? *Minerva* 2009;8(4):44-5.
3. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al; LOTUS trial collaborators. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-13.
4. Crant AM, Wileman SM, Ramsay CR, et al; REFLUX Trial Group. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastro-oesophageal reflux disease: UK collaborative randomized trial. *BMJ* 2008;337:a2664.
5. Jani K. Laparoscopic surgery was more effective than medical management for GORD disease. *Evid Based Med* 2009;14:54.

● Ziekte van Alzheimer: antipsychotica en mortaliteitsrisico P. Chevalier

In 2006 wees Minerva reeds op het feit dat er bij dementie geen betrouwbaar bewijs is voor het effect van klassieke neuroleptica en dat het effect op korte termijn voor risperidon en olanzapine gering is¹. Zowel voor de atypische als voor de klassieke antipsychotica zijn er aanwijzingen van een verhoogd risico van CVA^{2,3}. Dit risico is vooral vastgesteld in observationeel onderzoek, meestal retrospectief. In 2005 publiceerde de JAMA hierover een meta-analyse van RCT's⁴. Deze toonde aan dat over een periode van zes tot twaalf weken het sterfterisico met 1% verhoogd was⁴. In de DART-AD-studie kregen patiënten met dementie gedurende twaalf maanden verder antipsychotica (thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, trifluoperazine, risperidon; n=83) of een placebo (n=82). In deze RCT wilden de onderzoekers in de eerste plaats de risico's evalueren van het stopzetten van antipsychotica^{5,6}. Het besluit was dat men het gebruik van neuroleptica kon stoppen zonder negatieve effecten op gedrag, cognities of psychische stoornissen⁶.

Begin 2009 publiceerde men de gegevens van de DART-AD-studie, met de mortaliteit op twaalf maanden als primaire uitkomstmaat⁷. Evaluatie van de overleving gebeurde telefonisch tot 24 maanden na inclusie van de laatste patiënt. Over de totale observatieperiode bedroeg de hazard ratio voor overleving bij verder gebruik van antipsychotica 0,58 (95% BI van 0,35 tot 0,95; log-rank p-waarde =0,03) bij gemodificeerde intention to treat analyse (gebruik van minstens één geneesmiddel) en 0,58 (95% BI van 0,36 tot 0,92; log-rank p-waarde =0,02) bij gewone intention to treat analyse. Waar er op twaalf

Deze RCT met een langere follow-up toont aan dat ouderen met dementie meer kans hebben om vroeger te sterven wanneer ze antipsychotica toegediend krijgen.

maanden een verschil was in overleving van 7% (70% bij antipsychotica tegenover 77% met placebo), werd het verschil groter op 24 maanden (46% versus 71%) en op 36 maanden (30% versus 59%). Tijdens de follow-up op langere termijn verminderde het aantal patiënten uiteraard sterk.

Referenties

1. De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
2. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168:1090-6.
3. Chevalier P. Antipsychotica bij dementie. *Minerva* 2009;8(3):39.
4. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
5. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al; Investigators DART AD. A randomised, blinded, placebocontrolled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
6. Chevalier P. Neuroleptica bij patiënten met dementie: verderzetten of stoppen? *Minerva* 2008;7(10):155.
7. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.

Naar aanleiding van de UPLIFT-studie wees Minerva reeds op het beperkte nut van tiotropium in vergelijking met placebo als continue behandeling van COPD: geen statistisch significante winst in het verloop van de ESW, noch in het aantal patiënten met minstens één exacerbatie^{1,2}. Zijn de andere voorgestelde inhalatietherapieën effectiever? Volgens een systematische review was er geen verschil in winst tussen tiotropium, langwerkende β_2 -mimetica of inhalaticorticosteroiden^{3,4}. Enkel bij symptomatische patiënten (dyspnoe, frequente exacerbaties) met een ESW van meestal < 50% was er een onderbouwd voordeel.

In 2009 verscheen hierover een netwerkmeta-analyse⁵. Over het principe van een netwerkmeta-analyse gaf Minerva vroeger reeds enkele opmerkingen⁶. Deze netwerkmeta-analyse includeerde 35 studies met in het totaal 26 786 COPD-patiënten. Voor de uitkomstmaat 'patiënten met ≥ 1 exacerbatie(s)', toont dit onderzoek geen verschil aan in effect tussen langwerkende β_2 -mimetica, langwerkende anticholinergica en inhalaticorticosteroiden. Associaties zijn niet effectiever dan monotherapieën: langwerkende β_2 -mimetica + inhalaticorticosteroiden versus langwerkende β_2 -mimetica enerzijds en langwerkende β_2 -mimetica + inhalaticorticosteroiden versus langwerkende anticholinergica anderzijds. Eén uitzondering: bij een ESW $\leq 40\%$ zijn langwerkende anticholinergica, inhalaticorticosteroiden en de associatie van inhalaticorticosteroiden met langwerkende β_2 -mimetica effectiever dan langwerkende β_2 -mimetica in monotherapie. Deze laatste

De resultaten van deze netwerkmeta-analyse bevestigen dat de verschillende inhalatietherapieën en de associaties ervan onderling niet verschillen op het vlak van preventie van exacerbaties, behalve eventueel bij een ESW $\leq 40\%$.

resultaten vragen om bevestiging, gezien het hier gaat om een netwerkmeta-analyse, met inclusie van verschillende geneesmiddelen en verschillende doses.

We willen tevens benadrukken dat er geen bewijs is dat andere behandelingen, behalve rookstop, op lange termijn de respiratoire achteruitgang kunnen wijzigen.

Referenties

1. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
2. Chevalier P. Tiotropium en verloop van de éénsecondevaarde bij COPD. *Minerva* 2009;8(2):14-5.
3. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
4. Chevalier P. De rol van inhalatiemedicatie bij de behandeling van stabiele COPD. *Minerva* 2008;7(2):18-9.
5. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, et al. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med* 2009;7:2.
6. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.

● Antidepressiva voor de symptomen van fibromyalgie

Minerva publiceerde reeds een aantal besprekingen over antidepressiva bij fibromyalgie: RCT's over het effect van specifieke antidepressiva (fluoxetine¹ en duloxetine²) en een literatuuroverzicht³ over het effect van alle antidepressiva. De auteurs van dit laatste literatuuroverzicht besloten dat amitriptyline een matig effect heeft op pijn, vermoeidheid en depressie, dat de meeste SSRI's en duloxetine mogelijk effectief zijn en dat studies op lange termijn ontbreken⁴.

Dezelfde auteurs publiceerden in 2009 een nieuwe meta-analyse⁵. De zoektocht in de literatuur gaat nu tot augustus 2008 in plaats van oktober 2007. De auteurs volgen een striktere methodologie en includeren hierdoor minder studies (in het totaal zestien). In hun tweede meta-analyse lijkt het effect van antidepressiva gunstig op het vlak van pijnreductie (**gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) -0,43; 95% BI van -0,55 tot -0,30**), vermoeidheid (SMD -0,13; 95% BI van -0,26 tot -0,01), depressie (SMD -0,26; 95% BI van -0,39 tot -0,12) en slaapproblemen (SMD -0,32; 95% BI van -0,46 tot -0,18). Wanneer we deze resultaten nog iets meer in detail bekijken, zien we dat het effect op pijnreductie voor tricyclische antidepressiva belangrijk is (SMD -1,64; 95% BI van -2,57 tot -0,71) en voor IMAO's middelmatig (SMD -0,54; 95% BI van -1,02 tot -0,07). Het effect is weinig klinisch relevant voor SSRI's (SMD -0,39; 95% BI van -0,77 tot -0,01) en voor SNRI's (SMD -0,36; 95% BI van -0,46 tot -0,25). In deze nieuwe meta-analyse is de studie van Russell opgenomen, waarvan Minerva vroeger al de klinische relevantie van het gunstige effect van duloxetine in vraag stelde².

Bij een grondige evaluatie bevestigen de resultaten van deze nieuwe meta-analyse wat Minerva vroeger reeds concludeerde: alleen amitriptyline kan op korte termijn een matig effect hebben op fibromyalgie.

Bij de analyse van de verschillende klassen van antidepressiva komen dus nogal wat verschillen naar boven. Een gunstig effect presenteren voor alle antidepressiva samen, zoals de auteurs hier doen, illustreert hoe een meta-analyse voor de clinicus eerder een bron van verwarring kan zijn dan een nuttige hulp voor de praktijk.

Referenties

1. De Cort P. Fluoxetine werkzaam bij fibromyalgie? *Minerva* 2004;3(2):23-5.
2. Chevalier P. Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie? *Minerva* 2009;8(1):6-7.
3. Chevalier P. Fibromyalgie en antidepressiva. *Minerva* 2009;8(3):38.
4. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
5. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209.

Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies

P. Chevalier

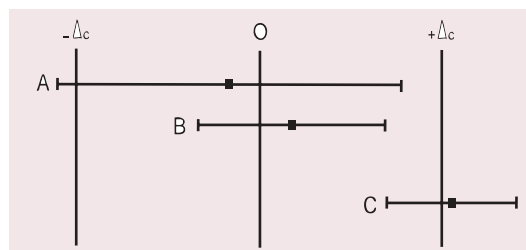
Met een statistische toets besluiten dat twee behandelingen volledig equivalent zijn, is onmogelijk: de kans dat het verschil tussen beide behandelingen nul is, ... is nul. Indien echter het klinische verschil verwaarloosbaar klein is, kunnen we wel aannemen dat er equivalentie bestaat, zonder dat daarom het verschil tussen beide behandelingen gelijk is aan nul¹. Equivalentiestudies worden veel minder uitgevoerd dan non-inferioriteitsstudies, behalve in het domein van de bio-equivalentiestudies².

Een equivalentiestudie onderzoekt of het gevonden verschil, met haar 95% betrouwbaarheidsinterval, volledig tussen de vooraf bepaalde equivalentiedrempels ligt. De marge voor equivalentie (Δc) is het resultaat van een consensus tussen experts en is gebaseerd op literatuuronderzoek, bij voorkeur op - indien beschikbaar - een meta-analyse. Deze marge moet kleiner zijn dan het afkappunt voor klinisch relevante superioriteit. Over het algemeen kiest men een waarde die de helft bedraagt van het afkappunt voor superioriteit¹. Soms kiest men voor twee derde en naargelang de context voor een nog kleinere waarde (een vierde bijvoorbeeld)³.

Illustratie

Nemen we verschillende equivalentiestudies, met een resultaat en betrouwbaarheidsinterval voor eenzelfde primair eindpunt op het vlak van werkzaamheid. Het resultaat (het verschil tussen twee behandelingen) wordt weergegeven door een blokje en het 95% betrouwbaarheidsinterval van dit verschil door een horizontale lijn aan beide kanten van het blokje. Vergelijken we de grenzen van deze betrouwbaarheidsintervallen met de vooraf afgesproken equivalentiemarges (Δc). Om te kunnen spreken over equivalentie, moeten de waarden van de betrouwbaarheidsintervallen binnen de equivalentiemarges $-\Delta c$ en $+\Delta c$ liggen.

In het voorbeeld A kunnen we niet besluiten dat beide behandelingen equivalent zijn. In het voorbeeld B is er wel equivalentie aangetoond. In het voorbeeld C kunnen we evenmin besluiten dat beide behandelingen equivalent zijn.



De studie over acute jichtartritis, besproken in dit nummer, is een voorbeeld van een equivalentiestudie⁴. De auteurs besluiten dat prednisolon en naproxen equivalent zijn. Dit besluit is gebaseerd op het resultaat voor pijnreductie (bij een jichtaanval), gemeten op een VAS van 100 mm. Het verschil tussen prednisolon en naproxen is 1,3 mm (95% BI van -9,8 tot 7,1) en de waarden van het betrouwbaarheidsinterval liggen dus binnen de vooropgestelde marge van 10 mm. Deze marge is echter louter arbitrair gekozen en is gebaseerd op een andere studie over jicht waarin de superioriteitsmarge was vastgelegd op 13 mm. Deze marge was op haar beurt gebaseerd op een andere studie over posttraumatische pijn waarin een verschil van 13 mm met een BI van 10 tot 17 mm aanzien werd als een klinisch relevante verandering. De keuze voor 10 mm als equivalentiemarge in een studie over de behandeling van een jichtaanval is dus erg vatbaar voor discussie. Een equivalentiedrempel van minstens de helft van de superioriteitsmarge, in dit geval 13/2 (of beter nog 10/2), zou correcter geweest zijn en zou aangetoond hebben dat er geen equivalentie is (voorbeeld A in de illustratie).

Verskil tussen equivalentie- en non-inferioriteitsstudie

Om te kunnen besluiten dat twee behandelingen equivalent zijn, moet het vastgestelde verschil met zijn betrouwbaarheidsinterval binnen de equivalentiemarges (positief en negatief) liggen. Om te kunnen spreken over non-inferioriteit moet de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval hoger zijn dan de vastgelegde non-inferioriteitsmarge ($-\Delta c$). In dat geval kan behandeling X equivalent of superieur zijn aan behandeling Y.

Bij equivalentiestudies kan het klinisch relevant zijn om een asymmetrie in de equivalentiemarges te aanvaarden tussen de onderste waarde (-) en de bovenste waarde (+), waarbij de laatste het dubbele kan bedragen van de eerste.

Om de steekproefgrootte te berekenen van een equivalentiestudie zijn er geen preciese, expliciete formules beschikbaar zoals wel het geval is voor non-inferioriteitsstudies, maar experts stellen wel bepaalde formules voor³.

Superioriteit, non-inferioriteit en equivalentie

Indien er in een superioriteitsstudie geen verschil is vastgesteld tussen twee behandelingen, kunnen we dan spreken over equivalentie of over non-inferioriteit tussen beide behandelingen? Het antwoord hierop is duidelijk 'neen'⁵. Vanuit methodologisch standpunt wil 'geen bewijs van verschil' niet zeggen dat er 'bewijs is van geen verschil' (non-inferioriteit) of van equivalentie (klinisch niet relevant, verwaarloosbaar verschil). Elke vorm van onderzoek vereist een specifieke methodologie. Voor non-inferioriteits- en equivalentiestudies is dit vooral een per protocol analyse en voor superioriteitsstudies een intention to treat analyse.

Het is niet mogelijk om in het kort alle elementen aan te geven waarmee we rekening moeten houden bij het interpreteren van de methodologische waarde en de resultaten van een equivalentiestudie. Minerva zal bij de analyse van dergelijke studies steeds ingaan op de aspecten die nuttig kunnen zijn voor de clinicus.

Referenties

1. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ* 1996;313:36-9.
2. Bogaert M, Chevalier P. De klinische equivalentie van generieken. [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(4):41.
3. Crouin JM, Coste M. Essais de non-infériorité et d'équivalence: méthodologie et analyse. In *Essais cliniques: théorie, pratique et critique*. Médecine-Sciences Editions Flammarion 2006.
4. Poelman T. Behandeling van acute jichtartritis met prednisolon? *Minerva* 2009;8(7):100-1.
5. Gonzalez CD, Bolaños R, de Sereday M. Editorial on hypothesis and objectives in clinical trials: superiority, equivalence and non-inferiority. *Thromb J* 2009;7:3.

Dubbel placebo (Eng: double-dummy)

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Een voorbeeld: bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulans zal de groep die met het orale product wordt behandeld, ook subcutaan een placebo krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld, een oraal placebo krijgen.

Factorieel opzet (Eng: factorial design)

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

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 standaard deviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Bij een meta-analyse worden meerdere studies bijeengevoegd (gepooled) en tesa-men geanalyseerd. De gepoolde studies zijn echter vaak zeer uiteenlopend. Wanneer de schalen waarop de uitkomsten zijn gemeten in de afzonderlijke studies verschillen kan men deze transformeren zodat de uitkomsten toch vergelijkbaar zijn. 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. Het resulterende getal heeft geen dimensie meer en kan dus meestal wel met andere studies worden vergeleken. De resultaten van de meta-analyse kunnen in dat geval worden weergegeven als gestandaardiseerde effectgrootte.

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.

Intention to treat analyse (Eng: intention-to-treat analysis)

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

Kellgren en Lawrence score

De criteria van Kellgren en Lawrence zijn een radiologische classificatie van artrose, ongeacht de aanwezigheid van klachten. De graad van radiologische artrose wordt aangegeven op een vijf-puntsschaal aan de hand van gewrichts-spleetversmalling en osteofytvorming. Classificatie: diagnose van artrose twijfelachtig (klasse 1), minimaal (klasse 2), zeker (klasse 3), gevorderde vorm (klasse 4).

Log-rank p-waarde

Met de log-rank test kan men nagaan in hoeverre de populaties van twee of meerdere overlevingscurves vergelijkbaar zijn. De log-rank p-waarde is de p-waarde van de log-rank test. Indien $p > 0,05$ zijn de populaties van de verschillende overlevingscurves niet vergelijkbaar.

Odds ratio - OR

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

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model. 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. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

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 en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index (0-100) berekend die zowel fysieke als mentale gezondheid omvat.

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

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

Visueel analoge schaal - VAS (Eng: visual analogue scale)

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, enzovoort).

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.