



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Cochrane reviewers bij de neus genomen B. Michiels	85
Minerva	Combinatie- of monotherapie voor de behandeling van hypertensie? P. De Cort	86
	ACE-inhibitoren combineren met calciumantagonisten in de plaats van met thiaziden voor de behandeling van hypertensie? P. De Cort	88
	Zwangerschapsdiabetes: is behandeling zinvol? B. Jandrain, P. Chevalier	90
	Monofilamenten voor de diagnose van perifere neuropathie? G. Hans	92
	Acuut astma bij kinderen: kunnen ouders oraal prednisolon starten? P. Chevalier, G. Laekeman	94
EBM- begrippen	Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen P. Chevalier	96

Woordenlijst

Oktober 2010
volume 9 ~ nummer 8



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:

- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- G. Hans, Pijnkliniek, UZ Antwerpen
- B. Jandrain, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven



Na de vorige versie van hun systematische review in de Cochrane Collaboration over de effectiviteit van neuraminidaseremmers bij volwassenen¹, kregen Jefferson et al. van de Japanse pediater Hayashi^{2,3} kritiek op hun stelling dat oseltamivir luchtwegcomplicaties kan voorkomen en het gebruik van antibiotica kan doen verminderen. Juist op dat moment hadden Jefferson et al. de opdracht gekregen om de review te herzien, vooral met het oog op een grondige analyse van mogelijke ongewenste effecten. Bij nader toezien bleek hun uitspraak over de vermindering van complicaties gebaseerd te zijn op één meta-analyse, namelijk de meta-analyse van Kaiser et al., in opdracht van de firma Roche⁴.

Slechts twee van de tien geïncludeerde studies in de meta-analyse van Kaiser et al. waren gepubliceerd en dus onderworpen aan peer review. Bovendien waren de resultaten gewoon bij elkaar opgeteld en met een eenvoudige statistische methode (de Fisher exact toets) geanalyseerd. De auteurs hielden dus geen rekening met de ongelijke verdeling van het aantal deelnemers tussen de studies onderling en tussen de interventie- en de controle-arm van iedere studie afzonderlijk. Hierdoor verdween het effect van de randomisatie en was het resultaat significant terwijl iedere afzonderlijke studie geen significantie kon aantonen. De studies verschilden onderling op vier punten: doelgroep (mix van gezonde volwassenen, ouderen en chronisch zieken), de verdeling van het aantal hoogrisicopatiënten (27% in de interventie- versus 38% in de placebo-arm), de incidentie van influenza in de placebo-arm (van 50% tot 73%) en de toewijzing aan de verschillende groepen (meer deelnemers in de interventie- dan in de placebo-arm). Bovendien was hun resultaat gericht op een samengesteld eindpunt van bronchitis, pneumonie en lage luchtweginfecties, waarbij voor pneumonie wel en voor bronchitis in feite geen antibioticum nodig is. In sommige originele studies werden ook otitis media en sinusitis als complicaties aanzien, maar die werden niet opgenomen in de meta-analyse.

Omdat ze op basis van de gepubliceerde gegevens van de studie van Kaiser et al. geen nieuwe correctere meta-analyse konden uitvoeren, vroegen de Cochrane-onderzoekers de originele data op bij Roche. Uiteindelijk hebben ze, na veel over en weer schrijven, deze niet op tijd kunnen bekomen met als gevolg dat in het besluit van hun laatste versie geen uitspraak wordt gedaan over het effect op luchtwegcomplicaties⁵.

Jefferson et al. zijn het slachtoffer geworden van hun eigen strenge regels die meta-analyses een hoge ranking geven in de hiërarchie van de evidentie. Het is hierbij duidelijk geworden dat het label 'meta-analyse' geen garantie is voor een correcte methodologie en een correcte eindconclusie.

Roche heeft tussen 2003 en 2009 kunnen genieten van deze foutieve eindconclusie via andere systematische reviews⁶⁻⁸ en via aanbevelingen (inclusief WGO) die het gebruik van Tamiflu® aanmoedigden vooral bij risicopatiënten³. Dat heeft de firma duidelijk geen windeieren gelegd in tijden van paniekzaaij rond vogel- en varkensgriep.

Ere wie ere toekomt. Het rapport van het Federaal Kenniscentrum in 2006 was veel terughoudender. Deze auteurs hadden de studie van Kaiser et al. een slecht kwaliteitslabel gegeven op basis van de oncontroleerbare, niet-gepubliceerde studies. Om deze reden deden ze geen uitspraak over het effect van oseltamivir op complicaties⁹.

Spijtig genoeg is dit verhaal geen alleenstaand feit en wordt deze manier van werken door sommige farmaceutische bedrijven wel vaker toegepast, zeker met het oog op richtlijnen waarvan de conclusies grote financiële voordelen zullen opleveren. Ook voor influenzavaccins bijvoorbeeld paste men dergelijke technieken toe¹⁰. Bovendien proberen de firma's ook de wetenschappelijke adviseurs, werkzaam in aanbevelingscommissies, te beïnvloeden of zorgen ze zelf voor vertegenwoordiging via 'wetenschappelijke' stromannen.

De auteurs van aanbevelingen hebben dus de belangrijke verantwoordelijkheid om elke wetenschappelijke publicatie die zij als basis nemen voor hun conclusies, zeer nauwkeurig methodologisch te beoordelen. Om dit goed te kunnen uitvoeren, is het belangrijk dat er meer transparantie komt rond niet-gepubliceerde studies. De registratie van studies kan hierin een rol spelen. Meer en meer zouden we moeten kunnen beschikken over individuele patiëntgegevens zodat ook de kwaliteit en de extrapoleerbaarheid van meta-analyses verbeteren². Meta-analyses zonder systematische review, gebaseerd op niet-gepubliceerde data en gesponsord door een belanghebbend bedrijf, zouden door een onafhankelijke aanbevelingscommissie geweerd moeten worden.

1. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
2. Doshi P. Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. *BMJ* 2009;339: b5164.
3. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* 2009;339:b5387.
4. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
5. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;8;339:b5106.
6. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7:1-170.
7. Tappenden P, Jackson R, Cooper K, et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-246.
8. Burch J, Corbett M, Stock C, et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-45.
9. Van De Vyver N, Janssens W, De Sutter A, et al. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. KCE reports vol. 49 A. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2006.
10. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27:1101-10.



Combinatie- of monotherapie voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Wat is het bijkomend bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie van twee antihypertensiva (thiazide, bèta-blokker, calciumantagonist of ACE-inhibitor) in vergelijking met een monotherapie of met een dosisverdubbeling van hetzelfde antihypertensivum?
- **Achtergrond** De aanbevolen medicamenteuze starttherapie voor patiënten met hypertensie is een lage dosis thiazidediureticum¹. Vaak wordt hiermee de streefbloeddruk niet bereikt en is een dosisverhoging of de associatie met een ander antihypertensivum noodzakelijk. De meta-analyse van Law et al. toonde aan dat een combinatietherapie waarschijnlijk de voorkeur geniet^{2,3}. Verdere onderbouwing is echter noodzakelijk en het staat nog niet vast welke combinaties van antihypertensiva superieur zijn.

Duiding
P. De Cort

Referentie
Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Collaboration en EMBASE van 1966 tot maart 2008
- websites van de Food and Drug Administration en de farmaceutische industrie
- handmatig nakijken van referentielijsten van gevonden artikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: alle placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies met factorial design waarbij men minstens twee van de vier belangrijkste klassen van antihypertensiva (thiazide, bèta-blokker, ACE-inhibitor, calciumantagonist) onderzocht
- exclusiecriteria: studieduur minder dan twee weken, geen placebogroep, geen randomisatie
- 42 RCT's geïncludeerd (n=10698) van de initieel 778 gevonden artikelen
- tien studies met thiazide + bèta-blokker, tien met thiazide + ACE-inhibitor, vijf met thiazide + calciumantagonist, twee met bèta-blokker + ACE-inhibitor, zes met bèta-blokker + calciumantagonist, negen met calciumantagonist + ACE-inhibitor.

Bestudeerde populatie

- patiënten uit ambulante hypertensieklinieken, gemiddelde leeftijd tussen 46 en 71 jaar, systolische bloeddruk vóór behandeling tussen 136 en 173 mmHg en diastolische bloeddruk tussen 84 en 110 mmHg, reeds vier tot twaalf weken in behandeling voor hypertensie
- meestal met essentiële, niet-gecompliceerde hypertensie, zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, CVA, diabetes of nierziekte.

Uitkomstmeting

- gemiddelde bloeddrukdaling van elke geneesmiddelenklasse afzonderlijk, van de dubbele standaarddosis van elke geneesmiddelenklasse en van elke combinatie van twee geneesmiddelenklassen

- vergelijking van de waargenomen en de voorspelde bloeddrukdaling van elke combinatietherapie
- verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met één antihypertensivum
- verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met een dubbele dosis van één antihypertensivum.

Resultaten

- gemiddelde systolische bloeddrukdaling met een thiazide: 7,3 mmHg in monotherapie en 14,6 mmHg in combinatie met een ander geneesmiddel; met een bèta-blokker: resp. 9,3 mmHg en 18,9 mmHg; met een ACE-inhibitor resp. 6,8 mmHg en 13,9 mmHg; met een calciumantagonist resp. 8,4 mmHg en 14,3 mmHg
- de waargenomen bloeddrukdaling kwam goed overeen met de voorspelde bloeddrukdaling van elke combinatietherapie
- de verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met één antihypertensivum was gemiddeld 1,01 (95% BI van 0,90 tot 1,12)
- de verhouding van de waargenomen versus de voorspelde bijkomende bloeddrukdaling van de combinatie van twee antihypertensiva in vergelijking met een dubbele dosis van één antihypertensivum was gemiddeld 0,22 (95% BI van 0,19 tot 0,25).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat men het bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie van twee antihypertensiva kan voorspellen aan de hand van hun additieve effect. Het extra bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie is ongeveer vijf maal groter dan de dubbele dosis van elk geneesmiddel afzonderlijk.

Financiering: geen.

Belangenconflicten: drie van de vijf auteurs zijn betrokken bij de ontwikkeling van een combinatiepil voor de preventie van cardiovasculaire ziekte.

1. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.
2. De Cort P. Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties. *Minerva* 2005;4(4):55-7.
3. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
4. Staessen JA, Wang JC, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
5. Azizi M, Chatellier C, Guyene TT, et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonist on blood pressure and renin release in sodium depleted normotensives. *Circulation* 1995;92:825-34.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

Methodologische beschouwingen

De literatuurzoektocht en de selectie van artikelen (door twee onafhankelijke onderzoekers) lijkt correct te zijn verlopen. Door het ontbreken van een **funnel plot** was het niet mogelijk om te controleren op publicatiebias. Over de kwaliteit van de geïncludeerde studies vermelden de auteurs niets. Bij het bekijken van de overzichtstabel valt meteen op dat het in meer dan de helft van de gevallen gaat om kleine studies (17 studies met minder dan 50 patiënten). Daardoor zijn de resultaten van een zestal studies met meer dan 500 patiënten waarschijnlijk doorslaggevend voor het resultaat van de meta-analyse. Bovendien gaat het vaak om niet-recente studies met een korte follow-up. **Forest plots** zijn echter afwezig, waardoor we het gewicht van elke studie afzonderlijk niet kunnen beoordelen. Een overzichtstabel met de basiskenmerken van de geïncludeerde patiënten ontbreekt. De auteurs besteedden terecht veel aandacht aan de wiskundige berekeningen van de verschillende uitkomstmaten. Ze voerden geen systematische heterogeniteitsanalyse uit, maar gebruikten wel een random effects model. We kunnen besluiten dat deze meta-analyse veel methodologische beperkingen heeft.

Resultaten in perspectief

Slechts één kleine (n=47), vergelijkende studie tussen bèta-blokkers en ACE-inhibitoren dateert van na 2000. Het gaat dus meestal om placebogecontroleerde studies met patiënten zonder cardiovasculaire complicaties, diabetes of nierlijden, die op één uitzondering na, gerekruteerd zijn in de tweede lijn. Om dezelfde reden komen de sartanen niet aan bod in de meta-analyse. Het voordeel hiervan is dat men met een relatief homogene gezonde groep hypertensiepatiënten kan focussen op het louter bloeddrukverlagende effect van een antihypertensieve behandeling. Deze meta-analyse toont een duidelijk verschil aan tussen monotherapie en placebo voor de standaarddosissen van thiazide, bèta-blokker, ACE-inhibitor en calciumantagonist. Als gevolg van onder andere de heterogeniteit van de gebruikte dosissen, laat deze studie echter niet toe om een verschil aan te tonen in bloeddrukverlagend effect tussen de verschillende geneesmiddelenklassen. Dat het effect van een combinatietherapie van twee middelen gelijk is aan de gecorrigeerde som van het effect van beide middelen afzonderlijk, is een bevestiging van de resultaten van de meta-analyse van Law et al.^{2,3}. Met behulp van de gegevens van deze laatste meta-analyse konden Wald et al. ook berekenen dat het extra bloeddrukverlagende effect van een combinatietherapie ongeveer vijf maal groter is dan de dubbele dosis van elk geneesmiddel afzonderlijk. In de meta-analyse van Law et al. bleek verder dat een halvering

van de standaarddosis resulteert in een vermindering van slechts één vijfde aan werkzaamheid, maar met een 80% reductie van de ongewenste effecten (tenminste voor thiazide en calciumantagonisten). Wald et al. onderzochten jammer genoeg geen ongewenste effecten.

Met deze mathematische studie kunnen we niet achterhalen wat het klinische effect is van deze bloeddrukreducties. Daarvoor is de behandelingsduur van de geïncludeerde studies trouwens ook veel te kort (max. twaalf weken), wat dan weer als voordeel heeft dat de studie-uitval, een belangrijke foutenbron bij langetermijnstudies, zeer laag is. Dat een daling van de bloeddruk rechtstreeks en onafhankelijk gecorreleerd is aan een verbetering van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, is reeds voldoende aangetoond⁴. Ook is beschreven dat voor sommige antihypertensiva een supplementaire werking kan verwacht worden in het geval van hypertensie met co-morbiditeit⁵. De nieuwste meta-analyse van Law et al.⁶ toonde bovenop het bloeddrukverlagende effect, een bijkomend effect aan in het voordeel van de bèta-blokkers voor de vermindering van cardiovasculaire accidenten bij patiënten na een hartinfarct (29% met 95% BI van 22% tot 34% t.o.v. 15% met 95% BI van 11% tot 19% met andere antihypertensiva) en een bijkomend kleiner effect in het voordeel van de calciumantagonisten voor preventie van beroerte (RR 0,92; 95% BI van 0,85 tot 0,98). Law et al. onderzochten ook het additieve klinische effect van de combinatietherapie van lage dosissen van drie bloeddrukverlagende middelen. Bij patiënten tussen 60 en 69 jaar met een diastolische bloeddruk van 90 mmHg of een systolische bloeddruk van 150 mmHg, verminderde het risico van coronaire hartziekten met 45% en van beroerte met 60% versus resp. 25% en 35% voor monotherapie met de standaarddosis van één geneesmiddel.

Voor de praktijk

De herziene Belgische aanbeveling 'hypertensie' raadt aan om voor de behandeling van patiënten met hypertensie zonder co-morbiditeit te starten met een laaggedoseerd thiazide(-like) diureticum. Als tweede optie of als associatie met een diureticum zijn bèta-blokkers, ACE-inhibitoren/sartanen of calciumantagonisten aangewezen, rekening houdende met de co-morbiditeit, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en kosten (GRADE 1)¹. De hier besproken meta-analyse ondersteunt deze aanbeveling.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van niet-recente studies toont aan dat een combinatie van antihypertensiva (thiaziden, bèta-blokkers, calciumantagonisten en ACE-inhibitoren) meer bloeddrukverlaging geeft dan een dosisverdubbeling van één van deze middelen bij patiënten zonder cardiovasculaire co-morbiditeit, maar met blijvende hypertensie onder monotherapie. Omwille van methodologische beperkingen zijn de resultaten van deze meta-analyse echter minder betrouwbaar.



ACE-inhibitoren combineren met calciumantagonisten in plaats van met thiaziden voor de behandeling van hypertensie?

- **Klinische vraag** Is bij patiënten met hypertensie en met een verhoogd cardiovasculair risico de combinatie van een ACE-inhibitor met een calciumantagonist effectiever dan de combinatie van een ACE-inhibitor met een thiazidediureticum voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen?
- **Achtergrond** Bij patiënten met hypertensie en een hoge cardiovasculaire belasting door co-morbiditeit, is meestal een combinatietherapie vereist om de streefbloeddrukwaarde te bereiken. Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van de verschillende combinaties is weinig voorhanden.

Duiding
P. De Cort

Referentie

Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.

Bestudeerde populatie

- 11 506 patiënten uit Noord-Amerika en Scandinavië, gemiddeld 68 (SD 7) jaar oud, 60% mannen, 83% blanken
- met geïsoleerde systolische hypertensie, gemiddelde SBD 145 mmHg en DBD 80 mmHg, bij 3% nooit behandeld met medicatie, bij 74% in behandeling met twee of drie antihypertensiva
- met verhoogd cardiovasculair risico: myocardinfarct (23%), hospitalisatie voor instabiele angor (11%), coronaire revascularisatie (36%), linkerventrikelhypertrofie (13%), CVA (13%), diabetes mellitus (60%), nierinsufficiëntie met GFR <60 (18%), rokers (11%), dyslipidemie (74%) (waarvoor 67% lipidenverlagende medicatie innam), VKF (7%).

Onderzoeksopzet

- internationale, multicenter (548 centra) RCT
- randomisatie in twee behandelingsgroepen zonder **wash-out periode**: 20 mg benazepril + 5 mg amlodipine (n=5 744) versus 20 mg benazepril + 12,5 mg hydrochloorthiazide (n=5 762)
- streefbloeddruk <140/90 mmHg of <130/80 mmHg in het geval van diabetes of nierziekte
- bij niet bereiken van de streefbloeddruk: optitreren van studiemedicatie of toevoegen van een ander antihypertensivum (behalve ACE-inhibitor, calciumantagonist of thiazide) indien de maximale dosis was bereikt (was nodig voor 32% van de geïncludeerde patiënten)
- gemiddelde follow-up: 35,7 maanden voor de amlodipinegroep en 35,6 maanden voor de hydrochloorthiazidegroep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: de tijd tot de eerste cardiovasculaire gebeurtenis (niet-fataal myocardinfarct, CVA, hospitalisatie voor instabiele angor, coronaire revascularisatie, geslaagde reanimatie na hartstilstand) of tot cardiovasculaire sterfte (door plotse dood, fataal myocardinfarct, CVA, coronaire interventie, congestief hartfalen of een andere cardiovasculaire oorzaak)

- secundaire uitkomstmaten: alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen (= primaire uitkomstmaat zonder fatale gebeurtenissen), som van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal CVA en niet-fataal myocardinfarct, de componenten van de samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaten, hospitalisatie voor hartfalen, globale mortaliteit
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: **ARR** van 2,1% en **RRR** van 19,6% (**HR** 0,80; 95% BI van 0,72 tot 0,90; p<0,001) in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ HR 0,78 (95% BI van 0,62 tot 0,99, p=0,04) voor fataal en niet-fataal myocardinfarct en HR 0,86 (95% BI van 0,74 tot 1,00; p=0,04) voor coronaire revascularisatie, albebi in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep
 - ~ HR 0,79 (95% BI van 0,67 tot 0,92; p=0,002) voor cardiovasculaire sterfte + niet-fataal myocardinfarct + niet-fataal CVA in het voordeel van de benazepril-amlodipinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met de combinatie benazepril-amlodipine beter is dan de combinatie benazepril-hydrochloorthiazide om het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met hypertensie en verhoogd cardiovasculair risico te doen dalen.

Financiering: de firma Novartis financierde de studie, participeerde in het 'operations committee' en hielp bij het uitvoeren van de analyses.

Belangenconflicten: alle auteurs ontvingen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's. Vier van de tien auteurs zijn werknemer bij Novartis.

Productnaam

benazepril : Cibacen®

1. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. *Lancet* 2005;366:869-71.
2. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4):55-8.
3. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-64.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
6. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2007;6(9):140-1.
7. De Cort P. Behandeling van hypertensie bij patiënten ouder dan tachtig jaar. *Minerva* 2008;7(8):114-5.
8. De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.

Methodologische beschouwingen

Globaal is deze studie methodologisch goed opgezet. De randomisatie gebeurde perfect waardoor bij aanvang de karakteristieken van de deelnemers in beide groepen volledig vergelijkbaar waren. Het registreren van de gekozen eindpunten gebeurde centraal. Er was een goede follow-up met slechts 1% studie-uitval. Toch zijn er enkele belangrijke methodologische beperkingen. Tijdens het verloop van de studie verlaagden de onderzoekers de **power** van 90% naar 80%, waarschijnlijk omdat tijdens de follow-up het aantal primaire eindpunten lager bleek uit te vallen dan verwacht. Ook de keuze van de samengestelde uitkomstmaat en de gebruikte analysetechniek bemoeilijken een correcte interpretatie van de resultaten.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie beperken zich tot een specifieke groep patiënten met een licht verhoogde systolische (gemiddeld 145 mmHg) en een normale diastolische (gemiddeld 80 mmHg) bloeddruk, maar met een belangrijke cardiovasculaire co-morbiditeit en een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel (overgewicht met gemiddelde BMI van 31 kg/m² en heupomtrek van 104 cm, 2/3 van de patiënten gebruikte een lipidenverlagend middel en anti-aggregantia, de helft werd supplementair behandeld met een bèta-blokker).

De gevonden significante winst van de combinatie ACE-inhibitor + amlodipine ten opzichte van de combinatie ACE-inhibitor + hydrochloorthiazide voor de primaire uitkomstmaat heeft betrekking op het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis in de tijd. Eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen die zich nadien voordeden, registreerde men dus niet meer. Bovendien gaat het om een samengestelde primaire uitkomstmaat met individuele componenten waarvan de klinische relevantie onderling sterk verschillend is. Uit de analyse van de verschillende componenten (secundaire uitkomstmaten) bleek dat de daling van fataal en niet-fataal myocardinfarct en de vermindering van coronaire revasculatisatieprocedures statistisch niet significant waren, terwijl de daling van cardiovasculaire mortaliteit niet significant was.

Een ander probleem is dat er na drie jaar follow-up een significant systolisch bloeddrukverschil ontstond tussen beide studie-armen (0,9 mmHg systolisch en 1,1 mmHg diastolisch; $p < 0,001$ voor beide verschillen) ten voordele van de amlodipinegroep. Bij de analyse corrigeerden de auteurs niet voor dit verschil en ze gaven hier evenmin een verklaring voor. Dat op het eerste gezicht niet klinisch relevante bloeddrukverschil is in een dergelijk grootschalig interventie-onderzoek wel belangrijk. Staessen et al. toonden aan dat een systolisch bloeddrukverschil van 2 mmHg resulteert

in een relatieve risicodaling van 15% voor wat betreft het voorkomen van CVA, ongeacht het gebruikte antihypertensivum¹. In de hier besproken studie, waar slechts een RRR van 19,6% voor het samengestelde primaire eindpunt werd vastgesteld, is dat bloeddrukverschil dus van het grootste belang. Het is goed mogelijk dat het statistisch significante voordeel van de amlodipinegroep zal verdwijnen als men rekening houdt met dat verschil.

Uit de subgroepenanalyse leiden we af dat de winst van de primaire uitkomstmaat vooral duidelijk werd bij mannen van alle leeftijden met diabetes mellitus. Of deze subgroep specifiek gebaat is bij het vermijden van een thiazide als behandeling van gecompliceerde hypertensie, is een interessante vraagstelling voor verder onderzoek. Momenteel wijst geen enkel onderzoeksresultaat in deze richting. Zowel de ALHATT-studie², de netwerkmeta-analyse van Psaty³, de SHEP-studie⁴, de BPLTTC-studie⁵, de ADVANCE-studie⁶ als de recente Hyvet-studie⁷ tonen aan dat thiazidediuretica een belangrijke winst betekenen voor de behandeling van hypertensie in alle stadia en bij uiteenlopende patiëntenpopulaties.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling hypertensie raadt aan om bij hypertensiepatiënten zonder co-morbiditeit geneesmiddelen met een verschillend werkingsmechanisme te combineren, indien men de streefbloeddruk niet bereikt (**GRADE 1**)⁸. De keuze voor een bepaalde combinatietherapie hangt echter af van de eventuele co-morbiditeit van de patiënt. Zo gaat bij hypertensiepatiënten met coronair hartlijden de voorkeur naar een bèta-blokker waaraan in het geval van angor een calciumantagonist wordt toegevoegd. Voor alle andere vormen van co-morbiditeit is een combinatie met diuretica aanbevolen. De statistisch bewezen meerwaarde van de combinatie van benazepril met amlodipine ten opzichte van benazepril met hydrochloorthiazide in de ACCOMPLISH-studie bij patiënten met een geïsoleerde systolische hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico, verandert de huidige aanbeveling niet omwille van de methodologische beperkingen.

● Besluit Minerva

Deze studie bij oudere patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie en een verhoogd cardiovasculair risico toont een voordeel aan van de associatie van benazepril met amlodipine ten opzichte van benazepril met hydrochloorthiazide voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Door de methodologische beperkingen en door een verschil in bereikte bloeddrukdaling tussen beide behandelingsgroepen is elke conclusie voor de praktijk onmogelijk.

Zwangerschapsdiabetes: is behandeling zinvol?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een specifieke (intensieve) behandeling van zwangerschapsdiabetes op complicaties tijdens de zwangerschap, in de perinatale periode en op lange termijn?
- **Achtergrond** Bij zwangerschapsdiabetes ontstaat tijdens de zwangerschap een glucose-intolerantie van wisselende ernst. De winst/risicoverhouding van screening is momenteel nog onduidelijk. Er bestaat geen consensus over de criteria voor opsporing en diagnostiek¹. De wetenschappelijke onderbouwing om na 24 weken zwangerschap te behandelen blijft beperkt²⁻⁴. Brengt een nieuw systematisch literatuuroverzicht meer duidelijkheid over de voordelen om zwangerschapsdiabetes te behandelen?

Duiding
B. Jandrain
P. Chevalier

Referentie
Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- EMBASE, EMBASE Alert, MEDLINE, AMED, BIOSIS, BIOSIS Preview, CCMed, CDMS, CDSR, CENTRAL, CINAHL, DARE, HTA, NHS EED, Heclinet, Journals@Ovid Full Text, SciSearch, databanken van verschillende uitgevers en referentielijsten van relevante artikelen (tot oktober 2009).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij zwangere vrouwen met glucose-intolerantie, vergelijking van het effect van een specifieke behandeling voor zwangerschapsdiabetes met gewone zorg, vergelijking van het effect van een 'intensieve' specifieke behandeling met een 'minder intensieve' specifieke behandeling, minstens één relevante uitkomstmaat
- exclusie: RCT's waarbij de geplande interventies weinig verschillen qua intensiteit (bv. bijkomende behandeling, vroegtijdigere behandeling).

Bestudeerde populatie

- zwangere vrouwen met glucose-intolerantie op basis van een orale glucosetolerantietest
- vijf studies vergeleken een specifieke behandeling met gewone zorg; de diagnostiek gebeurde in twee stappen (opsporen van risicofactoren en/of een 50 g glucose challenge test en nadien een 75 g of 100 g orale glucosetolerantietest); de interventie bestond uit dieet en werd afhankelijk van de glykemiewaarden, aangevuld met insulinothérapie.
- veertien studies vergeleken het effect van behandelingen met verschillende intensiteit.

Uitkomstmeting

- belangrijkste uitkomstmaten: mortaliteit bij de moeder en perinatale mortaliteit, trauma bij de geboorte, bevallingswijze, schouderontwrichting, pre-eclampsie en eclampsie, neonatale hypoglykemie, hyperbilirubinemie en andere metabole stoornissen die een interventie vereisen, ademnood die beademing vereist, opname op neonatale intensieve zorg, hospitalisatieduur, kwaliteit van leven, ongewenste effecten

- supplementaire uitkomstmaten: baby's te groot (macrosomie) of te klein voor de zwangerschapsleeftijd, vroeggeboorte, Apgar score, risico van obesitas op kindereleeftijd, zwangerschapshypertensie en ontwikkeling van diabetes type-2 op latere leeftijd bij de moeder
- analyse volgens random effects model.

Resultaten

- vijf studies: specifieke behandeling versus gewone zorg (n=2999)
 - geen significant verschil voor de meeste uitkomstmaten, o.a. aantal geboorten met keizersnede (N=4) en risico van diabetes op latere leeftijd bij de moeder (N=1)
 - voordeel van een specifieke behandeling voor klinisch minder relevante uitkomstmaten:
 - ~ aantal schouderontwrichtingen (N=2): OR 0,40; 95% BI van 0,21 tot 0,75
 - ~ aantal vrouwen met pre-eclampsie (N=1, secundaire uitkomstmaat): 2,5 versus 5,5%, p=0,02
 - ~ macrosomie (N=4): OR 0,48; 95% BI van 0,38 tot 0,62
- dertien studies: vergelijking van 'intensieve' specifieke behandeling versus 'minder intensieve' specifieke behandeling
 - aantal schouderontwrichtingen: OR 0,31 (95% BI van 0,14 tot 0,70).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling van zwangerschapsdiabetes met een hypoglykemiërende behandeling alleen of in combinatie met specifieke verloskundige zorg, het risico van sommige perinatale verwikkelingen doet dalen. Bij de beslissing om zwangerschapsdiabetes al of niet te behandelen, houdt men rekening met het feit dat de evidentie hiervoor afkomstig is van studies waarbij men vrouwen selecteerde op basis van een tweestapsstrategie (glucose challenge test en/of opsporen van risicofactoren met nadien orale glucosetolerantietest).

Financiering: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburg, waar verschillende auteurs werkzaam zijn.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Young G. Review: little evidence exists on the benefits and harms of screening for and treating gestational diabetes. *Evid Based Med* 2008;13:172.
2. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:766-75.
3. Diabète gestationnel : trop d'incertitudes pour dépister. *Rev Prescr* 2009;29:927-8.
4. Seuntjens L, Neirinckx J, Van Mackelenbergh A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Zwangerschapsbegeleiding. *Huisarts Nu* 2006;35:261-98.

5. Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
6. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
7. Van Pottelbergh I, Poelman T. Metformine bij zwangerschapsdiabetes? *Minerva* 2009;8(6):80-1.
8. Rowan JA, Hague WM, Cao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is zeer goed. De auteurs zochten in talrijke databanken. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies op basis van duidelijk omschreven criteria. De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de originele studies en het opsporen van het risico van bias gebeurde zeer nauwkeurig. De onderzoekers evalueerden de randomisatieprocedure, concealment of allocation, blinding van de effectbeoordelaars, de vergelijkbaarheid van het initiële risico van de geïncludeerde vrouwen en de imputatie van ontbrekende gegevens. Dubbelblindering was onmogelijk gezien de aard van de interventie. De auteurs meenden dat in de meeste studies het potentiële risico van bias hoog was. De extractie van de gegevens gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Heterogeniteit werd opgespoord aan de hand van de χ^2 - en de I^2 -testen. In het geval van heterogeniteit poolde men de gegevens niet.

Interpretatie van de resultaten

De berg heeft een muis gebaard. Deze zeer uitgebreide literatuurstudie kon maar weinig studies opsporen en ondanks de verscheidenheid van uitkomstmaten was een pooling van resultaten slechts in zeldzame gevallen mogelijk.

In de vijf studies die het effect van een specifieke behandeling vergeleken met gewone zorg, gebeurde de selectie van de onderzoekspopulatie in twee stappen. De eerste stap bestond uit een positieve orale glucose challenge test (50 g) of de aanwezigheid van risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes. De Belgische aanbeveling over zwangerschapsbegeleiding weerhoudt volgende risicofactoren: BMI > 25 (vooral buikomtrek > 88 cm) vóór de aanvang van de zwangerschap, familiale voorgeschiedenis van diabetes type-2 (vooral in de eerste graad), leeftijd > 25 jaar, meerlingzwangerschap, persoonlijke voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes (macrosomie, > 4 kg), eerder vastgestelde gestoorde nuchtere glykemie (100-125 mg/dl), eerder gestoorde orale glucosetolerantietest (OGTT) van 140-199 mg/dl na twee uur⁴. De tweede stap bestond uit een orale glucosetolerantietest (50 of 70 g).

In één van de twee meest recent gepubliceerde studies (de ACHOIS-studie, 2005) vond men een daling van het samengestelde eindpunt (perinatale sterfte, schouderontwrichting, botbreuk en paralyse door perifeer zenuwletsel) bij baby's van moeders die een specifieke behandeling (dieet + insuline) kregen versus moeders die de gewone zorg kregen (resp. 1% versus 4%; $p=0,004$)⁵. Inclusie van schouderontwrichting in dit samengestelde eindpunt is echter voor discussie vatbaar. De meeste schouderontwrichtingen leiden namelijk niet tot verwikkelingen³.

In de andere recente studie (2009) vonden de onderzoekers voor de samengestelde primaire uitkomstmaat van perinatale sterfte, verloskundige complicaties en traumata, en neonatale complicaties, geen significant verschil tussen beide behandelingsgroepen⁶. Beide studies hebben in de meta-analyse gezorgd voor een verschil in aantal schouder-

ontwrichtingen, een eindpunt met beperkte klinische relevantie zoals hierboven reeds vermeld. Bij de presentatie van hun resultaten (maar niet in het besluit van hun abstract!) geven de auteurs zelf toe dat er amper significante, gunstige resultaten zijn met een reëel klinisch belang. In de verschillende studies is er geen informatie beschikbaar over de ongewenste effecten van de behandeling of over de gevolgen op lange termijn voor de kinderen.

Andere studies

De *Annals of Internal Medicine* publiceerde in 2008 een systematisch literatuuroverzicht van de US Preventive Services Task Force². De auteurs vonden geen RCT's over het nut en de risico's van een systematische opsporing van zwangerschapsdiabetes. Om het voordeel van een behandeling te evalueren, steunde dit onderzoek op de resultaten van de ACHOIS-studie⁵: een winst voor specifieke behandeling versus gewone zorg op het vlak van neonatale complicaties (primaire samengestelde uitkomstmaat) en vermindering van het risico van zwangerschapshypertensie (secundaire uitkomstmaat). De auteurs besluiten dat beperkt wetenschappelijk bewijs een voordeel suggereert voor sommige neonatale uitkomsten en sommige uitkomsten bij de moeder. In de paragraaf 'Interpretatie van de resultaten' gaven we reeds onze bedenkingen over de samenstelling van de primaire uitkomstmaat. Het huidige literatuuroverzicht includeerde ook de resultaten van een bijkomende RCT⁶, maar dat veranderde niets aan het globale besluit over de beperkte wetenschappelijke onderbouwing.

In 2009 besprak Minerva een RCT die insuline vergeleek met metformine, al dan niet in combinatie met insuline, bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes^{7,8}. Het effect was gelijkaardig (niet méér perinatale complicaties), maar het langetermijneffect van metformine bij kinderen werd niet geëvalueerd.

Voor de praktijk

De auteurs van de Belgische aanbeveling over zwangerschapsbegeleiding adviseren om zwangerschapsdiabetes op te sporen bij alle zwangere vrouwen tussen week 24 en 28 van de zwangerschap (niveau van bewijskracht: zwak). De auteurs van deze aanbeveling voegen er aan toe dat iedere aanbeveling voor het opsporen en het behandelen van zwangerschapsdiabetes berust op consensus. Screening bestaat uit een orale challenge test (50 g). Indien deze positief is volgt een orale glucosetolerantietest (75 g twee uren of 100 g drie uren). Volgens de auteurs van de aanbeveling kan men afzien van screening indien er geen enkele risicofactor aanwezig is. De argumenten om te screenen (verhoogd risico van diabetes op latere leeftijd, perinatale mortaliteit en macrosomie) berusten op oudere studies uit 1992 en 1997. Recente literatuuroverzichten, waaronder de hier besproken publicatie van Horvath et al., bevestigen deze argumenten niet. De Britse, Amerikaanse en Franse agentschappen raden niet verder aan om systematisch te screenen³. Bij zwangerschapsdiabetes blijven voedingsadvies en aanzetten tot fysieke activiteit, samen met eventuele toediening van insuline, de eerste keuze.

● Besluit Minerva

Net als eerdere overzichten toont dit literatuuronderzoek aan dat er weinig evidentie is voor het effect op klinisch relevante eindpunten van een specifieke behandeling (dieet + insuline) bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes, vastgesteld na screening met de challenge test en met de glucosetolerantietest.

Monofilamenten voor de diagnose van perifere neuropathie?

- **Klinische vraag** Is het gebruik van monofilamenten voldoende accuraat voor de diagnose van perifere neuropathie?
- **Achtergrond** Verschillende elektrofysiologische testen kunnen gebruikt worden om neuropathie op te sporen. Deze onderzoeken zijn vaak complex, arbeidsintensief en duur wat hun toepasbaarheid in de eerste lijn bemoeilijkt. Klinische testen zoals het gebruik van een monofilament, zijn daarentegen goedkoop en betrekkelijk eenvoudig uit te voeren. Hun toepassing wordt in verschillende richtlijnen aanbevolen voor de vroegtijdige detectie van (beginnende) perifere neuropathie bij patiënten met verder 'normale' voeten.

Duiding

G. Hans

Referentie

Dros J, Wewerinke A, Bindels PJ, et al. Accuracy of monofilament testing to diagnose peripheral neuropathy: a systematic overview. *Ann Fam Med* 2009;7:555-8.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (tot juni 2007)
- gezocht op: monofilamenten, perifere neuropathie, diagnostische onderzoeken.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: perifere neuropathie van de voet, 5.07/10-g monofilament als indextest, zenuwgeleidingsonderzoek als referentietest
- 173 mogelijke studies geïdentificeerd, slechts drie studies door twee onderzoekers behouden
- kwaliteit van de studies onderzocht door middel van de QUADAS-lijst (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)

Bestudeerde populatie

- de drie behouden studies hadden betrekking op patiënten met diabetische neuropathie.

Uitkomstmeting

- indextest: 5.07/10-g monofilament
- referentietest: zenuwgeleidingsonderzoek
- primaire uitkomstmaten: sensitiviteit en specificiteit, **positieve (LR+) en negatieve (LR-) likelihoodratio**.

Resultaten

- geen meta-analyse mogelijk wegens belangrijke verschillen in het uitvoeren van de indextest en relevante verschillen in de drempelwaarden voor afwijkingen in zenuwgeleiding
- primaire uitkomstmaten voor de monofilamenttest:
 - ~ sensitiviteit varieert tussen 0,41 en 0,93
 - ~ specificiteit varieert tussen 0,68 en 1,00
 - ~ LR+ varieert tussen 2,4 en 16,5
 - ~ LR- varieert tussen 0,07 en 0,61.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het frequente gebruik van monofilamenttesten, weinig kan besloten worden over de accuraatheid ervan voor de opsporing van neuropathie ter hoogte van voeten die geen ulceraties vertonen. Omdat de monofilamenttest wordt aanbevolen in heel wat richtlijnen, moet bij de evaluatie ervan vooral gekeken worden naar een optimaal gebruik en een duidelijke definitie van de drempelwaarden. De auteurs raden dan ook af om de diagnose van perifere neuropathie uitsluitend te stellen op basis van een monofilamenttest.

Financiering: de Nederlandse Vereniging voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw), die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenconflicten: geen aangegeven

1. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg* 2009;50:675-82.
2. Kamei N, Yamane K, Nakanishi S, et al. Effectiveness of Semmes-Weinstein monofilament examination for diabetic peripheral neuropathy screening. *J Diabetes Complications* 2005;19:47-53.
3. Lee S, Kim H, Choi S, Park Y, et al. Clinical usefulness of the two-site Semmes-Weinstein monofilament test for detecting diabetic peripheral neuropathy. *J Korean Med Sci* 2003;18:103-7.
4. Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T. Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007;100:65-86.
5. Thomson MP, Potter J, Finch PM, Paisley RB. Threshold for detection of diabetic peripheral sensory neuropathy using a range of research grade monofilaments in persons with type 2 diabetes mellitus. *J Foot Ankle Res* 2008;1:9.
6. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.

Methodologische beschouwingen

Volgens de auteurs was de literatuurzoektocht voldoende uitgebreid. Naar recentere studies werd echter niet gezocht (inclusie enkel tot midden 2007). De auteurs excludeerden een groot aantal studies waarbij men monofilamenten met andere diktes (met een grotere buigkracht) gebruikte en/of andere lichaamsdelen dan de voeten onderzocht. Voor het overige bevat de publicatie geen verdere details waarom bepaalde publicaties uitgesloten zijn. Hierdoor kunnen we de juistheid van de selectie niet controleren. Voor de kwalitatieve beoordeling van de geïncludeerde studies gebruikten de auteurs een gevalideerde checklijst. De meest gebruikte monofilamenten in de praktijk hebben een dikte van 4.17, 5.07 en 6.10 (wat overeenstemt met een buigkracht van resp. 1, 10 en 75 gram). De auteurs kozen als indextest het monofilament met een dikte van 5.07 omdat, op basis van eerder onderzoek, deze test het meest gevoelig bleek om sensorieel verlies vast te stellen. Ondanks deze afgrenzing blijft de indextest heterogeen, want het aantal testplaatsen varieerde van 1 tot 10 naargelang de studie. Er was evenmin een duidelijk gedefinieerde referentietest in deze meta-analyse. Ten slotte vertoonden alle geïncludeerde studies methodologische beperkingen die konden aanleiding geven tot een valse verhoging van de sensitiviteit en de specificiteit.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs includeerden uiteindelijk slechts drie studies, uitsluitend bij patiënten met diabetes mellitus. Diabetische polyneuropathie vertoont een zeer specifieke pathofysiologie, die zeker niet representatief is voor andere perifere neuropathische pijnsyndromen. Dat is door de auteurs niet duidelijk vermeld. Alleen bij diabetische polyneuropathie is er namelijk sprake van een snelle evolutie naar uitgesproken symmetrische hypo- tot volledige anesthesie in de distale lichaamsdelen. In andere perifere neuropathieën is er vaak langdurig sprake van positieve sensorische symptomen (zoals hyperalgesie, hyperpathie of allodynie) of een combinatie van negatieve en positieve sensorische symptomatologie. De resultaten van deze systematische review veralgemenen naar alle types van perifere neuropathie is dan ook niet correct. De toepassing van monofilamenten is bovendien veel ruimer dan alleen detectie van verhoogde drempelwaarden bij diabetici met een sensorische polyneuropathie.

Wat verder opvalt bij de resultaten is de zeer sterke spreiding van de likelihoodratio's tussen de verschillende studies. Dat heeft waarschijnlijk te maken met de belangrijke klinische heterogeniteit. Het is bovendien niet duidelijk of monofilamenten geëvalueerd werden voor screening, case-finding of diagnostiek. Ten slotte vond er maar één studie met slechts 37 patiënten plaats in de eerste lijn.

Andere studies

In de huidige literatuur bestaat er grote onduidelijkheid over de diagnostische waarde van monofilamenten. Dat is ondermeer het gevolg van de grote verscheidenheid in beschikbare diktes en de grote verschillen in aantal testplaatsen. Verschillende auteurs hebben suggesties gedaan om de diagnostische waarde van de monofilamenttest te verhogen. Zo stellen sommige auteurs voor om de monofilamenttest uit te voeren op drie welomschreven locaties op de voet (plantaire zijde van de grote teen, 1^e en 5^e metatarsaalkop)¹. Naast een nog niet gespecificeerde uitvoering van de test, blijft het tot op heden nog altijd onduidelijk welke monofilamenten nu gebruikt dienen te worden^{2,3}. De auteurs van een ander overzichtsartikel hebben aangetoond dat de 5.07 monofilamenttest het optreden van ulceraties bij diabetici op een significante manier kan voorspellen⁴. In een andere studie is dan weer aangetoond dat bij normale personen het 6-gram monofilament overeenstemt met de normale sensorische detectiewaarde⁵. Deze auteurs beschouwden de onmogelijkheid om een dergelijke stimulus waar te nemen als indicatie van een deterioratie van de sensorische perceptie. Deze detectiedrempelwaarden blijken echter nogal wat interindividuele verschillen te vertonen. Er wordt dan ook voorgesteld om eerder een gradatie van stimulaties te hanteren, bestaande uit 6-, 8- en 10-gram stimulaties. Dat systeem zou tevens gebruikt kunnen worden bij patiënten met type 2-diabetes. Deze stimulaties verschillen wel duidelijk van de stimulaties in de studies van de hier besproken systematische review.

Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica geeft de instructie om diabetische neuropathie bij patiënten met diabetes mellitus type-2 systematisch op te sporen in het kader van de preventie van diabetische voet (niveau 1)⁶. Naast een uitgebreide anamnese voor neurologische uitvalsverschijnselen beveelt men het gebruik van de monofilamenttest aan. Verder is er ook een jaarlijkse inspectie van de voeten met evaluatie van statiekafwijkingen en de perifere arteriële circulatie aanbevolen om het diabetische voetrisico goed te kunnen inschatten. Het resultaat van de monofilamenttest is in belangrijke mate afhankelijk van de kwaliteit van de uitvoering en de exacte lokalisatie(s) van de uitgevoerde mechanische stimulatie. Deze aanbeveling schuift het monofilament van 10 g naar voor. Bij het testen richt men zich op de gevoeligheid van de plantaire zijde van de voet ter hoogte van de grote teen en van metatarsaalkop 1 en 5. De resultaten van de hier besproken systematische review tonen aan dat het nut van het monofilament voor de opsporing van diabetische neuropathie in de eerste lijn onvoldoende onderbouwd is. De resultaten van deze test dienen dan ook met grote omzichtigheid geïnterpreteerd te worden en aangevuld te worden met andere (technische) onderzoeken.

● Besluit Minerva

Deze systematische review van drie heterogene studies, zonder mogelijkheid van meta-analyse, toont aan dat het monofilament 10-g onvoldoende accuraat is om bij patiënten met diabetes, diabetische neuropathie van de onderste ledematen op te sporen. De systematische review laat niet toe om iets te besluiten over andere testen, noch over andere vormen van neuropathie.



Acuut astma bij kinderen: kunnen ouders oraal prednisolon starten?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van een door de ouders gestarte, korte behandeling met oraal prednisolon op de evolutie en de gevolgen van een acute astma-aanval bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar?
- **Achtergrond** Een eerdere meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonde aan dat corticosteroiden (oraal prednisolon in drie van de zeven studies) bij kinderen gehospitaliseerd omwille van acuut astma, de hospitalisatieduur en het aantal recidieven verminderden¹. De Cochrane-onderzoekers konden het verschil tussen oraal prednisolon en inhalatiecorticosteroiden echter onvoldoende evalueren. De herhaaldelijke toediening van orale corticosteroiden kan ongewenste effecten veroorzaken en is daarom niet aan te raden bij nog niet schoolgaande kinderen². Een evaluatie van een perorale toediening door de ouders aan kinderen in de schoolleeftijd gebeurde nog niet.

Duiding

P. Chevalier
G. Laekeman

Referentie

Vuillermier PJ, Robertson CF, Carlin JB, et al. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843.

Met dank aan dr. Frédéric Piérart voor het nalezen van deze bespreking.

Bestudeerde populatie

- 230 kinderen tussen vijf en twaalf jaar met herhaalde episodes van acuut astma (minstens vier episodes die minstens 24 uur bronchodilatatie vereisten in de voorbije twaalf maanden, onafgezien van de aan- of afwezigheid van tussentijdse astma-symptomen)
- gerekruteerd via een enquête onder de ouders van een lagere school in een regio van Australië en via een regionaal ziekenhuis; 60% van de kinderen die in aanmerking kwamen, was geïncludeerd
- bij inclusie: gemiddelde leeftijd acht jaar, 69% jongens, 72% met atopie, 43% met tussentijdse astma-symptomen en 68% met onderhoudsbehandeling; 43% van de kinderen had minstens één verstoorde nacht per week of had meer dan één dag per week nood aan bronchodilatatie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **crossover** studie
- randomisatie van de astma-episodes en niet van de kinderen (maximum acht episodes per kind), sequenties van vier behandelingen
- de ouders startten oraal prednisolon (oplossing 1 mg per kg per dag, gedurende drie tot vijf dagen afhankelijk van de evolutie van de symptomen) of placebo wanneer ze op basis van hun ervaring een ernstiger astma-aanval verwachtten bij hun kind of wanneer de symptomen niet verbeterden binnen de zes tot acht uur met klassieke bronchusverwijders
- gemiddelde duur van de inclusieperiode: twee jaar en negen maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde symptoomscore tijdens de dag gedurende zeven dagen (Paediatric asthma diary)
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde symptoomscore tijdens de nacht gedurende zeven nachten, aantal dagen zonder astma, nood aan doktersconsultatie, schoolverzuim, werkverlet voor de ouders, substitutie van de studiemedicatie met open-label orale corticosteroiden.

Resultaten

- 98% van de kinderen bleef in de studie tot het einde van de gegevensverzameling; 308 astma-episodes (bij 57% van de geïncludeerde kinderen), waarvan 155 episodes behandeld met prednisolon en 153 met placebo
- gemiddelde symptoomscore tijdens de dag gedurende zeven dagen: gemiddelde geometrische ratio van 0,85 (95% BI van 0,74 tot 0,98; p=0,023)
- gemiddelde nachtelijke symptoomscore gedurende zeven nachten: gemiddelde geometrische ratio van 0,84 (95% BI van 0,70 tot 1,00; p=0,050)
- nood aan doktersconsultatie: **OR 0,54**; 95% BI van 0,34 tot 0,86; p=0,010
- schoolverzuim: gemiddeld verschil van -0,4 dagen in het voordeel van prednisolon; 95% BI van -0,8 tot 0,0; p=0,045
- nood aan open-label corticosteroiden: **OR 0,44**; 95% BI van 0,26 tot 0,73; p=0,002
- geen statistisch significante verschillen voor het aantal dagen zonder astma en voor werkverzuim van de ouders.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een korte, door de ouders gestarte behandeling met oraal prednisolon de astmasymptomen, de nood aan gezondheidszorg en het schoolverzuim kan verminderen bij kinderen met acuut astma. De bescheiden winst van deze aanpak moeten we afwegen tegen de mogelijke ongewenste effecten van het herhaaldelijk toedienen van korte kurzen orale corticosteroiden.

Financiering: Jack Brockhoff Foundation, Murdoch Childrens Research Institute en de National Health and Medical Research Council of Australia, die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen; de eerste auteur ontving studiebeurzen van de eerste twee bovengenoemde instituten.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; één auteur kreeg van twee farmaceutische firma's vergoedingen voor consultancy, lezingen en vorming.

1. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1.
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
3. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.

4. Chevalier P. Astma: hogergedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van exacerbaties? *Minerva online*, mei 2010.
5. Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al. High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006;118:644-50.
6. Verminderde groei bij kinderen met astma behandeld met corticosteroiden via inhalatie. [Flash] *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:33.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is nauwkeurig opgezet. Voor de power van de studie baseerden de onderzoekers zich op een verbetering van 20% in symptoomscore met prednisolon. Ze bereikten het vereiste aantal astma-episodes zodat de studie voldoende power bezat.

De studie is uitgevoerd in één regio wat de extrapolatie van de resultaten vermindert. Anderzijds slaagden de onderzoekers erin om 60% van de kinderen die in aanmerking kwamen, te includeren volgens duidelijk gedefinieerde criteria. De resultaten zijn dus representatief voor en extrapolatie naar de schoolpopulatie van deze regio. Door de astma-episodes te randomiseren en niet de kinderen, konden de onderzoekers het effect van de variatie tussen de deelnemers op het vlak van atopie verminderen. Een bijkomende analyse in functie van het aantal episodes per kind gaf hen de nodige informatie om het effect van de interventie correct te evalueren.

Interpretatie van de resultaten

Het behandelingsschema van deze studie was relatief complex: dosisbepaling in functie van het gewicht, toediening gedurende drie tot vijf dagen in functie van het aanhouden of het verminderen van de symptomen, niet opstarten tijdens de eerste veertien dagen na het instellen van een vorige behandeling en evenmin tijdens de eerste zeven dagen na het stopzetten van een vorige behandeling. Voor iedere deelnemer werd een gepersonaliseerd therapeutisch plan opgesteld met toezicht op een correct gebruik van de inhalatiemedicatie. De ouders kregen duidelijke instructies over de criteria om medische hulp in te roepen. De aanbevolen doses bèta-2-mimetica was hoog (tot 1200 µg per toediening). Dat alles vereist een nauwkeurige communicatie en vraagt veel tijd van de ouders. Het vastgestelde verschil tussen beide groepen was blijkbaar niet gerelateerd aan het aantal astma-episodes (minder of meer dan twee).

In deze pragmatische studie evalueerden de auteurs de ernst van acuut astma niet aan de hand van objectieve criteria. Bij een minderheid van de kinderen (zeven van de 131) traden er meer dan twee behandelde episodes op per jaar. De resultaten zijn waarschijnlijk niet van toepassing op kinderen met zeer moeilijk controleerbare astma. Slechts zeven procent van de episodes die in aanmerking kwamen voor behandeling en waarbij een placebo werd toegediend, verbeterden binnen de drie dagen. Bij vijfenveertig procent van deze episodes was medische tussenkomst vereist, wat in 78% van de gevallen uitmondde in het voorschrijven van orale corticosteroiden. De discussie in deze studie gaat dus wel degelijk over het nut om de ouders en niet de arts de behandeling te laten starten.

Resultaten in perspectief

De auteurs van deze studie citeren twee onderzoeken waarbij geen effect is vastgesteld van prednisolon opgestart door de ouders bij kinderen met aanvang van een episode van wheezing. Het gaat hier echter in één studie om kinderen jonger dan zes jaar en in een andere studie meestal om kinderen jonger dan zes jaar. In een meer recente RCT (2009)³ was oraal prednisolon niet effectief (10 tot 20 mg per dag in functie van de leeftijd, gedurende vijf dagen) bij 687 kinderen tussen 10 en 60 maanden, die zich in het ziekenhuis aanboden met wheezing na een virusinfectie. Een gelijkaardige studie waarbij de ouders zelf orale corticosteroiden startten bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar was dus nog niet beschikbaar. Uit een vroegere meta-analyse¹ bleek dat oraal prednisolon bij kinderen gehospitaliseerd voor acuut astma, in drie op zeven studies effectief was voor het verminderen van de hospitalisatieduur en het aantal recidieven. Er was echter geen rechtstreekse vergelijking tussen oraal prednisolon en inhalatiecorticosteroiden, een vergelijking die we evenmin terugvinden in de hier besproken studie. We weten wel dat bij astmatici ouder dan zestien jaar een verdubbeling of verviervoudiging van de dosis inhalatiecorticosteroiden geen voordeel biedt bij een astma-opstoot⁴. Bij kinderen van vijf tot zeventien jaar met een lichte tot matige astma-aanval is prednisolon oraal effectiever gebleken dan hoge doses fluticason via inhalatie⁵.

Voor de praktijk

Bij kinderen van vijf tot twaalf jaar met acuut astma die niet onder controle is met bèta-2-mimetica aan de aanbevolen doses en mits adequate toediening, kan vroegtijdig opstarten van oraal prednisolon de duur van de aanval verkorten. Het starten door de ouders kan een voordeel bieden indien dat toelaat de tijd tot behandeling te verkorten. Deze procedure vereist een duidelijke context en een dergelijke aanpak houdt ook een aantal mogelijke nadelen in.

De instructies moeten duidelijk progressief opgebouwd zijn in functie van de evolutie van de symptomen. Dat vereist tijd, controle of de informatie goed begrepen is en een goede samenwerking tussen patiënten en zorgverstrekkers. De toe te dienen dosis is individueel aangepast en onmiddellijk beschikbaar (niet vervallen magistrale bereiding). Men past de duur van de behandeling (drie tot vijf dagen) aan in functie van de evolutie van de symptomen. Door de herhaalde kuren kan de totale dosis toegediende corticosteroiden aanleiding geven tot ongewenste effecten⁶. Een herhaaldelijke behandeling kan eventueel vermeden worden door de onderhoudsbehandeling aan te passen. Al deze elementen dienen we in overweging te nemen indien we beslissen om een dergelijke, niet veralgemeenbare aanpak toe te passen. Juist omdat de gezondheidszorg in België zo toegankelijk is, lijkt het opportuun om de klinische toestand te evalueren, o.a. door het meten van de zuurstofsaturatie, vooraleer een dergelijke behandeling te starten.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat een door de ouders gestarte behandeling met oraal prednisolon gedurende drie tot vijf dagen mogelijk een beperkt voordeel heeft bij kinderen tussen vijf en twaalf jaar met acuut astma die niet onder controle is met bèta-2-mimetica. Het mogelijke voordeel van deze behandeling moeten we afwegen tegen de risico's van een te frequente toediening.



Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen

P. Chevalier

'Klassieke' meta-analyses groeperen de globale resultaten van studies en nemen hierbij alle onzekerheden van de verschillende studies mee (standaardfout of betrouwbaarheidsintervallen). Een meta-analyse op basis van de individuele gegevens van de geïncludeerde patiënten is een alternatief. In dat geval vragen de onderzoekers alle individuele gegevens van alle geïncludeerde patiënten op. Wanneer men beschikt over alle gedetailleerde patiëntkenmerken en alle individuele resultaten, kan men alle mogelijke interacties analyseren. Het probleem van heterogeniteit, een grote beperking in een klassieke meta-analyse, is in dat geval meer instructief dan hinderlijk voor het formuleren van klinische besluiten.

Minerva besprak in het verleden reeds verschillende meta-analyses op basis van individuele patiëntgegevens^{1,2}.

De voordelen

Een meta-analyse op basis van individuele gegevens is een omslachtig werk, maar is ook zeer rijk aan bijkomende informatie^{3,4}. Met deze techniek is het bijvoorbeeld mogelijk om de problemen veroorzaakt door een verschil in opvolgingsduur van de studies, te vermijden en kan men overlevingscurves tekenen. Men kan inclusie- en exclusiecriteria herzien en ontbrekende gegevens recupereren over een eventueel langere periode dan deze die de publicatie vermeldt. Men kan corrigeren voor notificatiebias bij het vermelden van uitkomstmaten. Naast de mogelijkheid om de uitkomstmaten te standaardiseren, kan men eveneens multivariaat analyses uitvoeren om het effect van een behandeling te meten in functie van verschillende variabelen, met correctie van de gegevens in functie van de basiskenmerken. Indien er oorspronkelijk geen intention to treat analyse gebeurde, kan dat met deze techniek wel, net als een bijkomende evaluatie van de methodologische kwaliteit. Ten slotte kan men op die manier ook dubbele publicaties ontdekken (zelfde patiënten in twee verschillende studies).

Voorzorgen

Een meta-analyse op basis van individuele gegevens houdt rekening met de oorsprong van de gegevens. Het gaat immers om clusters van patiënten die geïncludeerd waren in verschillende studies en niet om een groep patiënten uit eenzelfde studie. Bij de analyse moet men hiervoor adequaat corrigeren, wat niet altijd gebeurt⁵. Daarom is er vooraf een specifiek statistisch schema nodig dat rekening houdt met de variabiliteit tussen en binnen de studies. Sommige experts benadrukken dat er momenteel geen algemeen aanvaarde consensus bestaat over de methodologie van een meta-analyse op basis van individuele gegevens^{5,6}. Riley et al. publiceerden in de BMJ wel een aantal voorstellen hieromtrent⁴.

Beperkingen

De belangrijkste beperking van dit soort meta-analyse is de grote investering in tijd en financiële middelen. Een tweede moeilijkheid is de toegang tot de individuele patiëntgegevens. De meest toegankelijke databanken zijn de datanetwerken van onderzoekers of de gegevensbanken van de farmaceutische firma's die de studies financierden. Het niet toegankelijk zijn van gegevens of het slechts over partiële gegevens beschikken, kan aanleiding geven tot een belangrijke vorm van bias⁶. Toelichtingen en vergelijkingen door de auteurs van de meta-analyse zijn dus onmisbaar: 'zijn er verschillen in resultaten tussen de studies waarvan de individuele gegevens beschikbaar zijn en de studies waarvan de individuele gegevens niet beschikbaar zijn⁴?' De resultaten van een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens kunnen verschillen van de resultaten van een meta-analyse van dezelfde studies, maar op basis van samengevoegde gegevens⁴. Ook deze vergelijking gebeurt niet altijd⁵. Bij de analyse van individuele gegevens is de statistische verwerking complex en dat vraagt uiteraard een specifieke expertise. Omdat het gaat om individuele gegevens, wordt verondersteld dat men rekening houdt met de ethische regelgeving ter zake⁴. Zoals in elke meta-analyse zijn de gegevens uit de oorspronkelijke studies van wisselende kwaliteit. Daarom evalueren de onderzoekers de kwaliteit van de gebruikte studies met de mogelijke impact ervan op de gegroepeerde resultaten.

Besluit

Een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens kan voor de clinicus waardevolle informatie aanbrengen, maar de talrijke beperkingen zetten aan om de gebruikte methodologie kritisch te bekijken.

De studiegegevens in een bepaald domein prospectief verzamelen en hierop vervolgens een meta-analyse van de individuele gegevens uitvoeren, klinkt beloftevol.

Referenties

1. Chevalier P. Welke kinderen met OMA hebben baat bij antibiotica? *Minerva* 2007;6(2):32-3.
2. Chevalier P. Fractuurpreventie: vitamine D met of zonder calcium? *Minerva* 2010;9(7):76-7.
3. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Editions Masson 1997, 390 p.
4. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221.
5. Simmonds MC, Higgins JP, Stewart LA, et al. Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2005;2:209-17.
6. Sud S, Douketis J. The devil is in the details...or not? A primer on individual patient data meta-analysis. *Evid Based Med* 2009;14:100-1.



ARR – absolute risicoreductie (Eng: absolute risk reduction - ARR)

Het absolute risicoverschil is het verschil in absolute waarde tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit de absolute risicoreductie.

Chi² toets

De Chi²-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid.

Crossover studie

Bij een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksopzet is dat het aantal proefpersonen, dat nodig is om een effect te meten, klein is. Een kritiek op dit ontwerp is dat het effect van de eerste behandeling mogelijk nog niet is uitgewerkt, wanneer de tweede behandeling al wordt gestart. Om deze reden wordt na de behandeling met het eerste product meestal een 'washout periode' ingelast.

Forest plot

Een forest plot is een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïncludeerd. De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen van elk van de studies worden onder elkaar gezet met onderaan het diamantvormige resultaat van de pooling, de schatting van het globale effect. Op deze wijze ontstaat een soort boomgrafiek.

Funnel plot

Een funnelplot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm (Eng: funnel) te vertonen, waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een assymetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat er studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

GRADE-systeem

Wanneer de voordelen van een aanbeveling groter zijn dan de nadelen of de risico's wordt de aanbeveling 'sterk' genoemd en krijgt deze een I toegekend. Wanneer er een evenwicht is tussen voor- en nadelen (of bij twijfel) van de kernboodschap, is de aanbeveling zwak en krijgt deze een II toebedeeld. In functie van de kwaliteit en de kenmerken van de studies waarop de aanbeveling gebaseerd is, wordt aan de aanbeveling een A (hoge graad van evidentie), een B (matige graad van evidentie) of een C (lage graad van evidentie) toegekend.

HR - hazard ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

I² van Higgins

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

Likelihood ratio

Positieve likelihood ratio (LR+)

De positieve likelihoodratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat.

Negatieve likelihood ratio (LR-)

De negatieve likelihoodratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat.

OR - odds ratio

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. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen).

QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)

QUADAS is een vragenlijst voor de methodologische evaluatie van een diagnostisch artikel (Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2003,3:25. Available at: www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25)

RR – relatief risico (Eng: relative risque – RR)

Het relatief risico is het quotiënt van het risico van een uitkomst in de interventiegroep versus het risico in de controlegroep.

RRR – relatieve risicoreductie (Eng: relative risk reduction - RRR)

De relatieve risicoreductie is een relatieve maat voor risicodaling. Dat is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep.

Washout periode

De fase van een therapeutische studie waarin een behandeling wordt stopgezet zodat de effecten ervan verdwijnen. Dat wordt meestal gedaan voordat men start met een nieuwe te onderzoeken behandeling. Zie ook crossover studie.

Nieuwe korte besprekingen op de website

• **Abdominaal aorta-aneurysma: welke behandeling?**

- Bespreking van:

- Ouriel K, Clair DC, Kent KC, et al. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2010;51:1081-7.
- The United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1863-71.

- Besluit van Minerva : de resultaten van deze studies bevestigen dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor het onmiddellijk opereren van abdominale aorta-aneurysma's met een diameter kleiner dan 5 cm. Bij aneurysma's $\geq 5,5$ cm zijn open chirurgie en endovasculaire gelijkwaardig. Stenting gaat gepaard met meer heringrepen. Uit één van de studies blijkt ook dat bij contra-indicaties voor open chirurgie, endovasculaire chirurgie geen winst opbrengt betreffende de totale moratliteit in vergelijking met geen interventie.

• **CVA of TIA: aspirine en dipyridamol combineren?**

- Bespreking van: Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al; EARLY investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamol for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:159-66.

- Besluit van Minerva : de resultaten van deze RCT wijzen niet op een voordeel op het vlak van functionele mogelijkheden na CVA van een vroegtijdige toediening van dipyridamol + aspirine ten opzichte van alleen aspirine, gedurende zeven dagen waarna alle patiënten de combinatie verder krijgen. Vermits er geen studiegroep was met aspirine alleen na de zeven dagen (aan een dosis van meer dan 50 mg per dag), blijft het nog steeds moeilijk om een zeker voordeel aan te geven van de associatie versus alleen aspirine.

• **Oefeningen, lagerugpijn en werk**

- Bespreking van: Lambeek LC, van Mechelen W, Knol DL, et al. Randomised controlled trial of integrated care to reduce disability from chronic low back pain in working and private life. *BMJ* 2010;340:c1035.

- Besluit van Minerva : in vergelijking met gewone zorg kan een interventie waarbij ergonomische aspecten, geleidelijk opgebouwde activiteiten en cognitieve gedragselementen geïntegreerd worden, zorgen dat patiënten met chronische lagerugpijn sneller terug aan het werk kunnen en na twaalf maanden een betere functionele status hebben. Er is echter geen effect op de pijn.

• **COPD en mucolytica (vervolg)**

- Bespreking van: Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 2.

- Besluit van Minerva : deze nieuwe meta-analyse met talrijke methodologische beperkingen brengt geen nieuwe elementen aan in vergelijking met de resultaten van recente RCT's bij COPD: het mogelijke nut van (sommige) mucolytica is nog steeds niet aangetoond.

• **Zijn antivirale middelen effectief voor de behandeling van Bell-paralyse?**

- Bespreking van:

- Quant EC, Jeste SS, Muni RH, et al. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for the treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3354.
- de Almeida JR, Al Khabori M, Guyatt GH, et al. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell Palsy. *JAMA* 2009;302:985-93.

- Besluit van Minerva : het positieve effect van orale corticosteroiden op de genezing van Bell-paralyse is voldoende aangetoond. Momenteel is het niet bewezen dat het toevoegen van antivirale middelen (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) aan een behandeling met corticosteroiden de genezing van Bell-paralyse bevordert in vergelijking met corticosteroiden alleen.

• **COPD: inhalatiebehandeling met associaties of met monotherapie?**

- Bespreking van: Gaebel K, Blackhouse G, Robertson D, et al. Triple Therapy for Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; May 2010 (CADTH technology report; no. 127).

- Besluit van Minerva : de resultaten van dit nieuwe literatuuronderzoek tonen aan dat een tritherapie met langwerkende bèta-2-mimetica, inhalatiecorticosteroiden en tiotropium voor sommige uitkomstmaten effectiever is dan alleen tiotropium. Voor het effect op het aantal exacerbaties in het algemeen volstaan de gegevens niet om besluiten te kunnen formuleren. De keuze in de richtlijnen om matige tot ernstige COPD initieel te behandelen met een monotherapie van inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bèta-2-mimetica of van tiotropium wordt dus op basis van deze RCT niet in vraag gesteld.