

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

November 2013
volume 12 ~ nummer 9

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Geneesmiddeleninformatie: de interne rapporten versus de publicatie van de studies	105
	Pierre Chevalier	
MINERVA	De start van een chronische behandeling met allopurinol bij een jichtaanval vereenvoudigen?	106
	Gilles Henrard	
	Oefenprogramma's in de thuissituatie voor valpreventie bij ouderen: werkzaamheid en therapietrouw	108
	Pierre Chevalier	
	Aspirine voor de preventie van pre-eclampsie?	110
	Sophie Leconte, Emilie Dumontier	
	De waarde van een predictief model voor vroegtijdige diagnostiek van longkanker?	112
	Alain Van Meerhaeghe	
	Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie	114
	Pierre Chevalier	
EBM-BEGRIPPEN	Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat)	116
	Pierre Chevalier	
VERKLARENDE WOORDENLIJST		117



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is 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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Redactie

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Pierre Chevalier
Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard

Belangenconflicten

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.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~ 09 332 24 55
~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be of anne.dewaele@uclouvain.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Geneesmiddeleninformatie de interne rapporten versus de publicatie van de studies

Een onthullend proces

Een belangrijk juridisch proces tegen de farmaceutische firma (Warner, overgenomen door Pfizer) die gabapentine had gepromoot voor niet-geregistreerde indicaties, leidde tot de onthulling van een uiterst op punt gestelde strategie van de firma om het aantal voorschriften van het geneesmiddel te doen toenemen. Minerva alludeerde al herhaaldelijk naar de vele middelen die de firma ('s?) aanwend(t)en om voorschrijvers en patiënten over de streep te halen: organisatie van adviescommissies, consultancy bijeenkomsten, navormingssessies, medewerking van lokale promotoren en opinion leaders, subsidiëren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, maar ook manipulatie van studie-eindpunten en het verzwijgen van studies met ongunstige resultaten¹⁻³. Verschillende farmaceutische firma's in de V.S. kregen zware boetes (miljarden dollars) voor de promotie van niet-geregistreerde indicaties³.

De methodes van selectieve publicatie

Een team epidemiologen uit de V.S. heeft alle interne rapporten van de firma over gabapentine zoals onderzoeksprotocollen en complete onderzoeksrapporten (die nadien naar aanleiding van het juridische proces beschikbaar waren), nauwkeurig vergeleken met de gepubliceerde studies over de destijds niet-geregistreerde indicaties van gabapentine⁴. De onderzoekers waren vooral geïnteresseerd in welk soort analyses voorzien, gerealiseerd en gepubliceerd waren volgens het intention to treat-principe. Voor iedere studie vergeleken ze de interne documenten van de firma (studieprotocol, plan voor statistische analyses, onderzoeksrapporten, allemaal ongepubliceerde documenten) met de publicaties van de studie. In de documenten van de firma vonden de onderzoekers 21 studies. 11 hiervan waren gepubliceerd als RCT en met deze 11 studies konden ze de gewenste vergelijkingen maken. In 3 studies was er een verschil in aantal gerandomiseerde patiënten tussen het onderzoeksrapport en de publicatie; in 1 studie waren volgens het (interne) onderzoeksrapport 145 personen gerandomiseerd, terwijl in de publicatie slechts 87 personen (60%) opgenomen waren in de analyse.

Intention to treat: welke intentie?

De onderzoeksprotocollen, de plannen van de statistische analyses en de publicaties beschrijven 7 soorten analyses, maar geen enkele intention to treat analyse includeerde alle gerandomiseerde patiënten in de groep waaraan ze respectievelijk waren toegewezen.

Bij een intention to treat analyse is een correcte imputatie van de ontbrekende gegevens nodig. In de geanalyseerde publicaties is hierover niets terug te vinden.

Besluiten dat manipulatie van de gegevens en van de analyses in deze studies over gabapentine bij niet-geregistreerde indicaties veralgemeenbaar is naar alle studies, zou niet correct zijn, maar naar aanleiding hiervan kan onze waakzaamheid best nog verscherpen.

Deze onderzoekers dringen aan op striktere criteria voor intention to treat analyses, op een duidelijke omschrijving van de analyse in het onderzoeksprotocol en op de toegankelijkheid van de individuele gegevens van de patiënten die opgenomen zijn in de verschillende analyses.

Procedures: geen garantie meer voor niet-geregistreerde indicaties?

De auteurs van dit onderzoek stellen vast dat de onderzoeksrapporten (gelijkaardig aan de klinische studierapporten waarvan de criteria zijn vastgelegd door de International Conference on Harmonisation (ICH)) meer complete en meer precieze resultaten bevatten over het verloop van de studie en de resultaten dan de publicatie van de studie. Deze onderzoeksrapporten zijn vertrouwelijk en dus niet publiek toegankelijk voor de wetenschappelijke wereld. Ze worden wel ingediend bij de overheidsinstanties die verantwoordelijk zijn voor de registratie (FDA, EMA) en deze instanties maken hun bevindingen van de analyse van de onderzoeksdocumenten openbaar. Voor niet-geregistreerde indicaties loopt het anders: de onderzoeksrapporten worden niet voorgelegd aan de overheidsinstanties en ze zijn evenmin publiek toegankelijk voor de wetenschappelijke wereld. Daardoor kunnen we wat er in het protocol voorzien is aan gegevens en analyses niet vergelijken met wat effectief uitgevoerd en gepubliceerd is.

In België is het artikel 2 van het Koninklijk Besluit van 21-12-2011 op 1 april 2012 aangepast door de zin "De specialiteiten opgenomen op de lijst worden enkel vergoed voor de geregistreerde indicaties, en, in voorkomend geval, mits naleving van de specifieke voorwaarden die vastgesteld zijn" te schrappen. Met deze wijziging is een terugbetaling mogelijk van eender welke specialiteit in hoofdstuk I voor eender welke niet-geregistreerde of toegelaten indicatie.

Nog meer dan in het verleden zullen voorschrijvers geneigd zijn om geneesmiddelen off-label voor te schrijven en dit op basis van bewijs dat men terugvindt in een gepubliceerde studie over de betreffende indicatie.

Besluit

Het verhaal van gabapentine (en van andere geneesmiddelen) heeft naar aanleiding van het juridische proces talrijke achterliggende mechanismen blootgelegd. De verschillen tussen de studieprotocollen, de volledige klinische rapporten en de publicatie van de studies zijn enorm. Deze onthullingen kunnen alleen maar een aanleiding zijn om nog kritischer om te gaan met informatie vooral wanneer het gaat om off-label indicaties. De toegankelijkheid van de volledige klinische rapporten voor de wetenschappelijke wereld zou een stap vooruit zijn om 'geïnformeerd' voor te schrijven, de garantie voor een reële verbetering van de zorg.

Referenties

1. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(3):35.
2. Chevalier P. Hoe eindpunten van een studie de uitkomst kunnen veranderen: van protocol tot publicatie. [Editoriaal] *Minerva* 2010;9(4):37.
3. Chevalier P. Off-label voorschrijven? [Editoriaal] *MinervaF* 2011;10(2):14.
4. Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Med* 2013;10:e1001378.

De start van een chronische behandeling met allopurinol bij een jichtaanval vereenvoudigen?

Klinische vraag

Is er een verschil tussen het onmiddellijke opstarten van allopurinol voor een acute jichtaanval bij volwassenen die in aanmerking komen voor een chronische behandeling, en het opstarten na 10 dagen op het vlak van pijnintensiteit en van risico van een recidiverende aanval?

Referentie Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2012;125:1126-34.

Duiding Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 57 mannen (51 met evalueerbare resultaten), gemiddelde leeftijd 54 jaar, rekrutering in een Veteran's Affairs Medical Center (VSA) tussen 1998 en 2009; inclusie van alle patiënten die voldeden aan de in- en exclusiecriteria
- inclusiecriteria: zich aanbieden binnen de 7 dagen van een acute jichtaanval; voldoen aan de criteria van de American College of Rheumatology incl. aanwezigheid van kristallen bij gewrichtspunctie; patiënten met eerdere aanvallen toegelaten
- exclusiecriteria: secundaire jichtartritis of aanwezigheid van top-hi (wegens een moeilijk te interpreteren evaluatie); nierinsufficiëntie (creatininemie >1,3 mg/dl, met bijgevolg contra-indicatie voor indometacine); voorgeschiedenis van congestief hartfalen; inname van een anticoagulans, colchicine, een uricosuricum of een steroïd; chemotherapie of immunosuppressieve therapie in de voorbije 6 maanden.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, monocenter, klinische **non-inferioriteitsstudie**
- interventie:
 - ~ alle patiënten krijgen van dag 1 tot dag 10 als behandeling van de aanval indometacine (50 mg 3 maal per dag), van dag 1 tot dag 90 een profylactische dosis colchicine (0,6 mg 2 maal per dag) en van dag 11 tot dag 90 open-label allopurinol (300 mg 1 maal per dag)
 - ~ vroegtijdige start allopurinol (n=26): allopurinol (300 mg 1 maal per dag) versus placebo (n=25) van dag 1 tot dag 10.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn in het getroffen gewricht van dag 1 tot dag 10, uitgedrukt in verschil in de gemiddelde scores op een **visueel analoge schaal** (VAS) tussen de randomisatie en dag 10 en verschil in gemiddelde scores op een VAS-schaal op eender welk tijdstip van dag 1 tot dag 10; nieuwe jichtaanvallen ter hoogte van eender welk gewricht vanaf dag 1 tot dag 10
- secundaire uitkomstmaten: urinezuurgehalte, levertesten, nierfunctie en bloedcellen; vanaf 2005 ook bezinkingssnelheid van het bloed en C-reactief proteïne
- gegevensverzameling bij controlebezoeken op de dagen 3, 10 en 30
- **per protocolanalyse** en **intention to treat analyse**
- post-hoc subgroep analyse naargelang het om een eerste jichtaanval ging of om een recidief.

Achtergrond

Ondanks de beperking in de (weinig) klinische studies, bestaan er toch duidelijke richtlijnen voor de behandeling van een acute jichtaanval¹: een NSAID of een corticosteroid² en colchicine indien er geen verbetering optreedt³. Bij recidiverende jichtaanvallen (meer dan 3 per jaar) beveelt men een xanthine-oxidase-inhibitor aan, in de eerste plaats allopurinol. Klassiek wordt aangeraden om allopurinol niet te starten tijdens de acute jichtaanval⁴. Deze waarschuwing leidt wel tot een supplementaire raadpleging na de aanval. Patiënten raadplegen hun arts meestal op het ogenblik van een aanval en zijn op dat moment bijzonder gemotiveerd om trouw een chronische behandeling te volgen⁵. Het is mogelijk dat uitstel van het voorschrift een ongunstig effect heeft op de werkzaamheid en op de globale doelmatigheid van de opvolging. Is de waarschuwing om allopurinol niet voor te schrijven tijdens de aanval, gegrond?

Resultaten

- studie-uitval: 5 patiënten in de allopurinolgroep en 1 patiënt in de placebogroep
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ gemiddelde pijnscore op een VAS-schaal: vermindering van de aanvangswaarden (allopurinol 6,72; placebo 6,28; p=0,37 voor het verschil) naar 0,18 en 0,27 op dag 10 (p=0,54 voor het verschil); gemiddelde verschillen in VAS-scores tussen beide groepen over de dagen 2 tot 10 van -0,16 cm (95% BI van -0,50 tot 0,83; p=0,62) waarmee de non-inferioriteit van een vroegtijdige toediening van allopurinol versus placebo is aangetoond
 - ~ recidiverende jichtaanvallen op dag 30: geen significante verschillen: 2 recidieven in de allopurinolgroep en 3 in de placebogroep (gevolgd door allopurinol) (p=0,61), alle in een ander gewricht
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ urinezuurgehalte: snelle afname in de allopurinolgroep (van gemiddeld 7,8 mg/dl bij de aanvang tot gemiddeld 5,9 mg/dl op dag 3)
 - ~ bezinkingssnelheid van het bloed en CRP: geen verschil tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met allopurinol starten tijdens een acute jichtaanval niet leidt tot een significant verschil in dagelijkse pijn, recidieven of inflammatoire markers.

Financiering van de studie geen externe financiering; expliciete vermelding in de publicatie dat er geen ondersteuning of deelname vanwege de farmaceutische industrie plaatsvond.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs vermelden geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze studie lijkt methodologisch goed opgezet. De auteurs beschrijven duidelijk de aanvangskenmerken van de geïncludeerde populatie en ook de correct uitgevoerde **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**. Ze argumenteren waarom ze kozen voor een per protocolanalyse, wat a priori correct is bij een non-inferioriteitsstudie. Hun uitleg is evenwel moeilijk te begrijpen. De drempel voor non-inferioriteit kan alleen maar vastgelegd worden op basis van andere studies. Vermits er geen studies beschikbaar zijn die de VAS-schaal gebruiken bij acute jichtaanvallen, kozen de auteurs arbitrair voor 2 cm als klinisch relevant gemiddeld verschil over 10 dagen op een VAS-schaal van 10 cm. Deze drempel van 2 cm stemt volgens de auteurs overeen met de reproduceerbaarheid van de VAS-schaal die bij patiënten met reumatoïde artritis vastgelegd werd op 1,5 cm. Indien het om een superioriteitsstudie ging, zouden volgens de auteurs 57 patiënten nodig geweest zijn om met een **power** van 90% een verschil van 1,5 cm te kunnen aantonen ... maar het gaat hier om een non-inferioriteitsstudie en het aantal te includeren patiënten (in theorie meer dan bij een superioriteitsstudie) is niet aangegeven. Slechts bij 51 patiënten zijn de resultaten evalueerbaar.

Voor een studieduur van 11 jaar is het aantal patiënten in ieder geval laag, maar dat is een beperking waar de meeste studies over jicht mee kampen. De populatie bij aanvang is vrij specifiek (mannen, veteranen, strenge exclusiecriteria) wat de externe validiteit van de studie kan beperken. De studie is overigens uitgevoerd in 1 centrum. Niettegenstaande het kleine aantal patiënten, zijn er tussen beide groepen geen statistisch significante verschillen in basiskkenmerken, vooral op het vlak van pijnscores. Bij de subgroepanalyse in functie van een eerste jichtaanval of een recidief was er geen statistisch significant verschil, maar de studie had onvoldoende power voor deze analyse die overigens niet betrouwbaar is omdat de auteurs bij de aanvang van de studie niet stratificeerden voor deze uitkomstmaat.

Resultaten in perspectief

Het voornaamste belang van deze studie ligt in de doelstelling, namelijk een procedure optimaliseren eerder dan de intrinsieke waarde van een molecule of een diagnostische test te onderzoeken. De auteurs voeren met deze studie een operationeel onderzoek uit met als vraag "kan het beter met hetzelfde?" en dergelijk onderzoek komt niet dikwijls voor.

Het is evenwel niet de bedoeling van deze studie om alleen maar de deur open te zetten voor een vroegtijdige toediening van allopurinol op grote schaal. De therapietrouw, de kosten op het vlak van gezondheid en de morbiditeit zijn bij deze vorm van behandeling nog niet onderzocht.

Alle patiënten kregen onmiddellijk de therapeutische dosis allopurinol toegediend (niet progressief opgedreven, zoals klassiek aanbevolen), terwijl de eindpunten niet fundamenteel verschillen van wat algemeen geldt bij de aanpak van een jichtaanval. De tweede reden om terughoudend te zijn bij deze vorm van behandeling is dus de vraag of we altijd onmiddellijk met deze dosis kunnen starten.

Naast allopurinol werd aan alle patiënten in deze studie ook gedurende 10 dagen een NSAID (indometacine in orale vorm die in België niet meer beschikbaar is) en gedurende 90 dagen colchicine toegediend.

Het gemiddelde aantal acute jichtaanvallen bij de aanvang van de studie bedroeg 3,6 (globaal cijfer, zonder aantal per jaar). Toch kregen 13 patiënten allopurinol (of placebo) voor een eerste acute jichtaanval. Deze werkwijze kunnen we in vraag stellen

aangezien er in onze algemene medische praktijk een consensus bestaat om allopurinol alleen te starten bij een frequentie van meer dan 3 acute aanvallen per jaar. De subgroepanalyse in functie van een eerste jichtaanval of een recidief gaf geen statistisch significant verschil in de vooropgestelde uitkomstmaten, maar deze analyse is niet betrouwbaar zoals vermeld in de vorige paragraaf.

Ongewenste effecten

De hier toegepaste behandeling van een acute jichtaanval is relatief zwaar: indometacine 3 x 50 mg per dag en colchicine 2 x 0,6 mg per dag gedurende 10 dagen, en is zeker niet zonder risico's bij ouderen, vooral bij een verminderde nierfunctie. Bij een creatinineklaring <50 ml/min (wat kan dalen door de inname van een NSAID), mag de dosis colchicine niet hoger zijn dan 0,5 mg per dag (1/2 compr. van 1 mg in België)¹ en moet de dosis allopurinol aangepast worden (zie *samenvatting van de productkenmerken*).

De auteurs vermelden de ongewenste effecten niet als te onderzoeken uitkomstmaat, maar rapporteren toch de ongewenste effecten die ze vaststelden ondanks het geringe aantal patiënten. Het gaat hoofdzakelijk om ongewenste effecten die reeds bekend zijn voor colchicine en een overgevoeligheidsreactie bij 1 patiënt in de placebogroep op dag 30 waardoor men de behandeling met allopurinol stopzette. Zowel colchicine als allopurinol kunnen aanleiding geven tot agranulocytose⁶ en allopurinol kan gingivostomatitis met aftose veroorzaken⁷. Aantasting van de mucosa kan in sommige gevallen één van de tekenen zijn van Lyell-syndroom en Stevens-Johnson syndroom, waarvan bekend is dat allopurinol deze syndromen kan veroorzaken⁷. Onderzoek in de VSA heeft aangetoond dat de mortaliteit door ernstige cutane reacties hoger is bij gebruik van allopurinol (27%) dan bij gebruik van een ander geneesmiddel (10%)⁸.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze studie bij een zorgvuldig geselecteerde populatie met een acute jichtaanval suggereren dat onmiddellijk starten met allopurinol (samen met een profylactische dosis colchicine en een oraal NSAID als behandeling) bij de eerste consultatie niet méér risico's inhoudt op het vlak van pijnintensiteit en recidieven in de daaropvolgende maand, dan allopurinol starten 10 dagen na de aanval.

Voor de praktijk

De huidige aanbevelingen raden aan om bij hyperuricemie een chronische behandeling met allopurinol alleen in overweging te nemen bij meer dan 3 acute jichtaanvallen per jaar¹ en om de behandeling best niet te starten tijdens de jichtaanval⁴. Deze studie lijkt erop te wijzen dat de initiatie van allopurinol ook mogelijk is tijdens de jichtaanval. Of men nu al dan niet vroegtijdig start, het voorschrijven van allopurinol op grotere schaal bij een minder streng geselecteerde populatie brengt wel grote risico's met zich mee.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Oefenprogramma's in de thuissituatie voor valpreventie bij ouderen: werkzaamheid en therapietrouw

Klinische vraag

Welke is de therapietrouw en de werkzaamheid (en is er een relatie tussen beiden) van verschillende oefenprogramma's in de thuissituatie voor de preventie van vallen bij ouderen?

Referentie Simek EM, McPhate L, Haines TP. Adherence to and efficacy of home exercise programs to prevent falls: a systematic review and meta-analysis of the impact of exercise program characteristics. *Prev Med* 2012;55:262-75.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Ceraadpleegde bronnen

- databanken Ovid, MEDLINE, CINAHL plus, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, EMBASE op 23 november 2011
- alleen Engelstalige publicaties
- contact met auteurs van de geselecteerde studies in het geval van ontbrekende gegevens over therapietrouw.

Geselecteerde studies

- RCT's met interventies voor valpreventie die toepasbaar zijn op een brede populatie, minstens 80% 60-plussers, met gegevens over therapietrouw aan de interventie
- exclusiecriteria: interventie niet opgestart in de thuissituatie, RCT's waarin ouderen gelijktijdig deelnemen aan verschillende oefenprogramma's, afwijkende interventieduur onder de deelnemers, RCT's met gegevens over therapietrouw van deelnemers die al in andere studies van de review opgenomen zijn
- uiteindelijke selectie van 23 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 60-plussers, al dan niet recent gevallen
- klassificatie van de interventie op basis van de volgende kenmerken: kracht, evenwicht, componenten van Tai Chi of lenigheidsoefeningen, stappen, oefenprogramma in groep, evaluatie van de risicofactoren thuis, educatie over valpreventie, andere multifactoriële interventie met specifieke gegevens over aantal, frequentie en duur van de sessies
- extractie van gegevens over de ondersteuning van de deelnemers (aantal huisbezoeken, telefonisch contact): een lage mate van ondersteuning indien minder dan 1 bezoek of 1 telefoongesprek per maand en minder dan 2 bezoeken in het totaal; een hoge mate van ondersteuning indien meer dan 1 bezoek of 1 telefoongesprek per maand en meer dan 2 bezoeken in het totaal.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: de relatie tussen elementen van het oefenprogramma en de therapietrouw van ouderen aan de oefeninterventie met het oog op valpreventie; volledige therapietrouw gedefinieerd als afwerking van het volledige oefenprogramma thuis en gedeeltelijke therapietrouw als afwerking van ongeveer 50% van de sessies
- secundaire uitkomstmaten: therapietrouw van ouderen aan de oefensessies voor de preventie van vallen en de relatie tussen therapietrouw en werkzaamheid van de interventie voor de preventie van vallen
- analyse met het random effects model.

Achtergrond

Verskillende interventies bij thuiswonende ouderen hebben een preventief effect op vallen¹⁻³, vooral programma's die fysieke oefeningen bevatten zoals het Otago-programma^{4,5}.

De therapietrouw van 60-plussers aan dergelijke oefenprogramma's kan variëren naargelang het soort oefening. Tot nu toe is er nog geen enkele publicatie verschenen die het effect van verschillende interventies nagaat in functie van meer of minder therapietrouw aan de oefeningen.

Resultaten

- volledige therapietrouw van de deelnemers: 21% met 95% BI van 15 tot 29% (range 0 tot 68%) en $I^2=94%$; in een **sensitiviteitsanalyse** waarbij de deelnemers die de studie stopzetten als therapietrouw werden geklasseerd, verhoogde de therapietrouw tot 26% met 95% BI van 17 tot 35%
- statistisch significante toename van de proportie deelnemers met volledige therapietrouw bij programma's met evenwichtsoefeningen of stappen, met een matig niveau van ondersteuning en met de hulp van een kinesitherapeut; significant minder therapietrouw bij lenigheidsoefeningen
- statistisch significante toename van de proportie deelnemers met gedeeltelijke therapietrouw bij huisbezoek of telefonische ondersteuning en bij rekrutering van de deelnemers via een gezondheidscentrum; significant minder therapietrouw bij programma's die elementen van oefeningen in groep bevatten
- werkzaamheid in functie van de therapietrouw: geen relatie tussen werkzaamheid en therapietrouw, noch voor volledige therapietrouw (**OR** 1,22; 95% BI van 0,32 tot 2,73), noch voor gedeeltelijke therapietrouw (**OR** 1,02; 95% BI van 0,27 tot 3,82).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de therapietrouw aan oefeningen thuis voor de preventie van vallen bij ouderen laag is en kan beïnvloed worden door de kenmerken van het programma. Er is geen bewijs van een relatie tussen de therapietrouw en de werkzaamheid van de interventie.

Financiering van de studie geen externe financiering

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur is directeur van een centrum dat preventieprogramma's ontwikkelt voor ziekenhuizen, en kreeg vergoedingen als spreker voor de Australian New Zealand Falls Prevention Society. Hij geeft statistisch advies aan een bedrijf dat onderzoek doet naar rugpijn en getuigde als expert bij valincidenten in ziekenhuizen; de auteurs verklaren verder geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Methodologisch gezien is deze systematische review goed opgezet: raadpleging van verschillende valide databanken door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Eigenaardig genoeg evalueerden de auteurs het risico van bias aan de hand van de QUADAS-richtlijnen voor diagnostische studies, terwijl het hier om interventiestudies gaat. De auteurs stellen dat de QUADAS-criteria relevanter zijn voor het onderwerp van hun review. De studiekenmerken zijn goed omschreven, in tegenstelling tot de deelnemerskenmerken, die volgens de auteurs in 8 van de 23 originele studies niet adequaat gerapporteerd zijn. Verder stellen ze ook dat slechts 1 studie een onafhankelijke verificatie van de therapietrouw vermeldt. De 3 auteurs (o.a. 1 statisticus) gebruiken de klassieke statistische analyses (metaregressie, sensitiviteitsanalyse, I^2 -test), maar ook vrij ongebruikelijke toetsen (toetsen waardoor de betrouwbaarheidsintervallen asymmetrisch worden en geen waarden tussen 0 en 1 kunnen bevatten).

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Bij de aanvang van hun discussiegedeelte bevestigen de auteurs dat er betrouwbaar bewijs is dat de aard van het fysieke oefenprogramma thuis een invloed kan hebben op de therapietrouw. Voor sommige interventievormen zijn de resultaten statistisch inderdaad gunstig, bv. voor evenwichtsoefeningen. Lenigheidsoefeningen echter bevorderen de therapietrouw niet. De auteurs verwijzen voor een verklaring van deze verschillen naar het 'Health belief model'⁶ waarbij het voordeel dat de deelnemer verwacht van een interventie een essentiële factor is voor deelname eraan (in dit geval therapietrouw). Dit model zou de verschillen in resultaten kunnen verklaren als ouderen denken dat evenwichtsoefeningen effectief zijn voor valpreventie terwijl ze van lenigheidsoefeningen geen effect zouden verwachten (de auteurs geven voor deze stelling geen referentie naar een onderzoek of een publicatie). Wanneer we zoeken naar bewijs voor een bepaalde interventie, lijkt het ons weinig aanvaardbaar om tevreden te zijn met een dergelijke stelling bij het verklaren van de resultaten ...

De auteurs stellen een gunstig effect vast van de interventie wanneer deze gesuperviseerd of uitgevoerd wordt door een kinesitherapeut. Uit de publicatie kunnen we niet opmaken in hoeverre de vorm van kinesitherapie die toegepast werd in de studies overeenkomt met de kinesitherapie zoals deze in België uitgeoefend wordt. Oefeningen in groep bovenop de individuele oefeningen thuis leiden in deze studie tot een verminderde gedeeltelijke therapietrouw. Ook hier wagen de auteurs zich aan een aantal verklaringen... evenwel opnieuw zonder maar één referentie te geven als onderbouwing van hun hypotheses.

Het verschil tussen de statistische nauwkeurigheid van het onderzoek en de klinische interpretatie van de resultaten is flagrant.

De auteurs konden geen verband aantonen tussen therapietrouw aan de interventie en het effect van de interventie op de preventie van vallen. Dat heeft waarschijnlijk te maken met de lage therapietrouw in het algemeen: 21% volledige therapietrouw, gebaseerd op zelfrapportage van de deelnemers zonder een onafhankelijke verificatie. De auteurs verwijzen naar de hogere therapietrouw met het Otago-programma in een systematische review van Thomas et al. die we in Minerva besproken hebben^{5,4}. In deze systematische review van 6 RCT's bedroeg de therapietrouw na 12 maanden 36,7% (berekend op dezelfde wijze als in de hier besproken review). In de 12 maanden na de initiatie van het Otago-programma was het aantal valpartijen significant verminderd (RR 0,68; 95% BI van 0,56 tot 0,79) evenals het sterfterisico, maar er was geen significante daling van het

aantal ernstige letsels.

Behalve de opmerkingen die we hierboven al formuleerden, zijn er nog talrijke beperkingen aan deze systematische review die vooral te maken hebben met de beperkingen van de geïncludeerde studies (gepubliceerd tussen 1997 en 2011): geen onafhankelijke verificatie van de therapietrouw (behalve in 1 studie over 15 weken), ontbreken van gegevens over therapietrouw (in 1 studie ontbrak na 10 maanden 45% van de gegevens en waren de gegevens na 12 maanden niet vermeld), risico van recall bias bij het invullen van een vragenlijst op het einde van de studie, werkelijke duur van de oefensessies zelden vermeld, zeer weinig (of geen) gegevens vermeld over de deelnemerskenmerken met het risico van belangrijke klinische heterogeniteit, enz...

In het systematische literatuuroverzicht van de U.S. Preventive Services Task Force (2010) groepeerden Michael et al. de resultaten van 16 RCT's en stelden vast dat het valrisico daalde door oefeningen of fysieke therapie: RR 0,87 met 95% BI van 0,81 tot 0,94³. Een metaregressie-analyse voor het aantal uren fysieke activiteit suggereerde dat interventies met intensere fysieke activiteit gepaard gaan met een geringe maar statistisch significante vermindering van het valrisico.

Het hogervermelde, meer recente Otago-programma lijkt ook meer effect te hebben op klinisch relevante uitkomstmaten.

Besluit van Minerva

Deze systematische review kan de talrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies niet verdoezelen.

De review toont aan dat de globale therapietrouw aan fysieke oefenprogramma's in de thuissituatie voor de preventie van vallen bij 60-plussers, laag is. De therapietrouw aan de interventie varieert naargelang het soort voorgestelde oefeningen, maar er is geen relatie aangetoond tussen de therapietrouw aan de interventie en de preventie van vallen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over de preventie van vallen, adviseert voor thuiswonende ouderen een standaardbehandeling of bepaalde multidisciplinaire, multifactoriële interventies, samen met een evaluatie van de risicofactoren op het vlak van gezondheid en in de leefomgeving, en met interventieprogramma's die afgestemd zijn op deze factoren^{1,2}. De meest complete interventies lijken ook het meest effectief te zijn. Sommige programma's met spierversterkende oefeningen en evenwichtsoefeningen zijn eveneens werkzaam.

Deze systematische review toont aan dat de therapietrouw aan oefenprogramma's in de thuissituatie voor de preventie van vallen bij ouderen laag is en brengt geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is bij zwangere vrouwen met een hoog risico van pre-eclampsie en met een abnormaal Dopplersonderzoek van de arteria uterina, de werkzaamheid van aspirine, gestart tussen de 84^e en de 97^e dag van de zwangerschap, voor de vermindering van het risico van pre-eclampsie?

Referentie Villa P, Kajantie E, Raiikkönen K, et al; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2012;120:164-74.

Analyse Sophie Leconte en Emilie Dumontier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Pre-eclampsie blijft een belangrijke aandoening in de verloskunde en wordt omschreven als een nieuwe hypertensie met proteïnurie na de 20^e week van de zwangerschap. Pre-eclampsie komt voor bij 3 tot 5% van de zwangerschappen en gaat gepaard met een hoge morbi-mortaliteit bij moeder en kind. Pre-eclampsie en de complicaties ervan veroorzaken wereldwijd per jaar 63 000 sterfgevallen bij de moeder. In 2005 kwam ernstige pre-eclampsie in de Brusselse ziekenhuizen voor bij 5 op 1 000 bevallingen¹. In een meta-analyse (2007) op individuele patiëntgegevens van 27 studies is er een effect vastgesteld van aspirine, maar dat was onvoldoende om een systematische toediening van aspirine aan te bevelen². Aspirine vroegtijdig voorschrijven aan hoogrisicovrouwen is nog weinig geëvalueerd en de resultaten van deze onderzoeken zijn niet eensluidend. De publicatie van een nieuwe RCT over dit onderwerp vormt de aanleiding voor deze Minervabespreking.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 2005 en 2009 van 947 zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie in 10 ziekenhuismaterniteiten (Finland); randomisatie van 152 vrouwen; inclusie op basis van tweedegraads diastolische notch bij transvaginaal Dopplersonderzoek van de a. uterina tussen het begin van de 12^e en het einde van de 13^e zwangerschapsweek, ter gelegenheid van de echo in het eerste trimester
- risicofactoren voor pre-eclampsie bij de geïncludeerde vrouwen (vermelding van het percentage bij de risicofactoren die meest aanwezig zijn): leeftijd (minder dan 20 jaar en ouder dan 40 jaar), obesitas (43%), chronische arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mmHg, 17%), syndroom van Sjörgen, antecedenten van zwangerschapsdiabetes (12%), pre-eclampsie (31%), te kleine baby of baby met laag geboortegewicht in verhouding tot de zwangerschapsduur (12%) of sterfte van de foetus
- exclusiecriteria: aspirine-allergie, roken (tijdens deze zwangerschap), meerlingenzwangerschap, antecedenten van astma, ulcus pepticum, verwijdering van de placenta, inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis, hemofilie of trombofilie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter studie
- interventie: aspirine 100 mg per dag (n=61) versus placebo (n=60) tot aan de 35^e zwangerschapsweek
- de vrouwen zonder tweedegraads notch (n=795) zijn opgevolgd met (n=208) of zonder (n=587) dezelfde controle-onderzoeken als de gerandomiseerde vrouwen: Doppler, bloed- en urinestalen op 18 tot 20 en 26 tot 28 weken, later bloedstalen bij moeder, vader en navelstreng en ten slotte evaluatie van de zwangerschapsduur en het geboortegewicht bij de geboorte
- controlegroep: 117 zwangere vrouwen zonder risico van pre-eclampsie
- meta-analyse die de resultaten van de hier besproken RCT combineert met de resultaten van andere RCT's bij vrouwen met abnormaal Dopplersonderzoek van de a. uterina; uiteindelijk meta-analyse met 3 RCT's en 346 vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - pre-eclampsie (arteriële bloeddruk >140 en/of 90 mmHg bij 2 opeenvolgende metingen en proteïnurie $>0,3$ g per 24 uur)

- zwangerschapshypertensie (nieuwe hypertensie na 20 weken zwangerschap)
- gemiddeld geboortegewicht (**SD**), berekend op basis van Finse standaarden
- secundaire uitkomstmaten: pre-eclampsie vóór de 34^e zwangerschapsweek, ernstige pre-eclampsie (systolische bloeddruk ≥ 160 en/of diastolische ≥ 110 mmHg en/of proteïnurie ≥ 5 g per 24 u), pre-eclampsie vóór de 37^e zwangerschapsweek, te kleine of te lichte baby voor de duur van de zwangerschap, duur van de zwangerschap
- **per protocolanalyse** en **intention to treat analyse**.

Resultaten

- 31 vrouwen (20%) geëxcludeerd uit de analyse (geen therapietrouw aan de behandeling, medische of andere redenen)
- primaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen de aspirine- en de placebogroep voor de 3 gerapporteerde primaire uitkomstmaten
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil
- meta-analyse: aspirine leidt in vergelijking met placebo tot een significante vermindering van het risico van pre-eclampsie (RR 0,6; 95% BI van 0,37 tot 0,83) en van ernstige pre-eclampsie (RR 0,3; 95% BI van 0,11 tot 0,69).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun studie geen statistisch significant effect aantoonde voor de werkzaamheid van aspirine als preventie van pre-eclampsie bij hoogrisicovrouwen. Hun meta-analyse suggereert wel dat aspirine de incidentie van pre-eclampsie kan verminderen.

Financiering van de studie Academy of Finland, Clinical Graduate School in Paediatrics and Obstetrics/Gynaecology (University of Helsinki), Finnish Medical Society Duodecim Government Special Subsidy for Health Sciences at Helsinki and Uusimaa Hospital District, en diverse stichtingen.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De eerste beperking van deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie is het geringe aantal geïncludeerde vrouwen. Om een power van 80% te bekomen (wat niet veel is) vermelden de auteurs in deze publicatie dat ze in iedere studiegroep minstens 80 vrouwen moesten kunnen includeren. Met respectievelijk 60 en 61 vrouwen in elke studie-arm bereikten ze maar een power van 62%. Volgens het registratiedocument van hun studie was er een steekproef van 1 000 vrouwen voorzien.

De initiële kenmerken van de vrouwen in beide onderzoeksgroepen zijn niet gelijk op het vlak van hypertensie en zwangerschapsdiabetes. Dat verschil is bijna onvermijdelijk door het grote aantal risicofactoren voor pre-eclampsie in verhouding tot het geringe aantal deelnemers en dit kan de mate van werkzaamheid van aspirine beïnvloed hebben. In het registratiedocument van de studie vermelden de auteurs 43 primaire uitkomstmaten! Van de 3 gerapporteerde primaire uitkomstmaten in deze publicatie, is er slechts 1 vermeld in het oorspronkelijk geregistreerde protocol.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie includeren de auteurs vrouwen met risico van pre-eclampsie, dus een risicopopulatie. Zou dat risico nog toenemen bij een abnormale Doppler velocimetrie (een inclusie criterium in deze studie)? Is dit wel een valabel criterium om het risico van pre-eclampsie in te schatten, meer bepaald wat zijn de sensitiviteit van het criterium om de globale risicogroep te bepalen en de specificiteit zo vroeg in de zwangerschap? De WGO raadt aan om hoogrisicovrouwen te behandelen vóór de 20^e week van de zwangerschap³ (aanbeveling met zwakke bewijskracht). Fysiologisch gezien kan er in het begin van de zwangerschap een protodiastolische beschadiging optreden gelieerd aan een blijvende weerstand van de bloedvatwand met als gevolg een beperkte bloedstroom. Dat is een beschadiging die in de loop van de zwangerschap verdwijnt. Het nut van velocimetrie voor het voorspellen van pre-eclampsie wordt dus in vraag gesteld⁴.

In de hier besproken studie is er geen statistisch significant effect aangetoond van aspirine als preventie van al dan niet ernstige pre-eclampsie. Toch leidde aspirine in de meta-analyse met inclusie van de hier besproken RCT, tot een significante daling van het relatieve risico voor pre-eclampsie bij vrouwen met een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina. In hun meta-analyse includeerden de auteurs 2 studies waarin aspirine ten laatste na 16 weken zwangerschapsduur gestart werd bij vrouwen met een Doppleronderzoek dat wees op een (mogelijk) verhoogd risico. De auteurs vermelden dat ze de methodologische kwaliteit van deze 2 studies niet geëvalueerd hebben. Het gewicht van deze meta-analyse blijft dus zwak in verhouding tot de al gepubliceerde studies met een veel groter patiëntenaantal.

Andere studies

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2007 een update van een meta-analyse (dus na de start van de hier besproken studie)⁵. Deze meta-analyse (59 RCT's, 37 560 vrouwen) onderzocht de werkzaamheid van plaatjesaggregatieremmers in de preventie van pre-eclampsie en de complicaties ervan. De werkzaamheid was matig, maar statistisch significant (RR 0,83; 95% BI van 0,77 tot 0,89), onafgezien van het initiële risico. De NNT bij vrouwen met een laag risico was kleiner (19; 95% BI van 13 tot 34) dan bij vrouwen met een matig risico (119; 95% BI van 73 tot 333). De bepaling van het risico gebeurde in deze me-

ta-analyse op een heel andere manier en de validiteit van deze classificatie is niet onderbouwd. Vrouwen met antecedenten van ernstige pre-eclampsie, diabetes, chronische hypertensie, nier- en auto-immuunziekte werden beschouwd als hoogrisicovrouwen, terwijl vrouwen met (alleen) een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina werden onderverdeeld bij de groep met matig risico.

De auteurs van deze Cochrane meta-analyse besluiten dat verdere evaluatie nodig is om uit te maken welke vrouwen het meeste voordeel kunnen halen uit deze behandeling, op welk tijdstip de behandeling moet gestart worden, en aan welke dosis.

In hun meta-analyse op individuele patiëntgegevens (2007) probeerden Askie et al. via subgroepanalyses (diabetes, hypertensie, antecedenten van kleine baby's of baby's met een laag geboortegewicht in verhouding tot de zwangerschapsduur, leeftijd van de moeder) te bepalen bij welke vrouwen aspirine het meest werkzaam zou zijn. Voor de preventie van pre-eclampsie bedroeg het globale RR 0,90 met 95% BI van 0,84 tot 0,97. De auteurs konden geen enkele subgroep bepalen waarbij aspirine meer werkzaam was.

Besluit van Minerva

Deze studie heeft onvoldoende power en laat niet toe om de werkzaamheid van aspirine te bevestigen voor de preventie van pre-eclampsie bij vrouwen met risico van pre-eclampsie en met een abnormaal Doppleronderzoek van de a. uterina.

Voor de praktijk

De Wereldgezondheidsorganisatie beveelt 75 mg aspirine aan bij vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie³. Het nut van deze behandeling is aangetoond in verschillende meta-analyses, maar zonder te kunnen aanwijzen welke subgroepen van vrouwen (naargelang de criteria voor risico van pre-eclampsie) hier het meeste voordeel bij kunnen hebben. De hier besproken studie met veel te weinig power stelt deze aanbevelingen niet in vraag en laat ook niet toe om deze aanbevelingen beter te onderbouwen.

Referenties

1. Haelterman E. Une nouvelle approche des déterminants de prééclampsie sévère. *Hospitals.be* 2005;3:26-34.
2. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
3. OMS. Prévention et traitement de la prééclampsie et de l'éclampsie, WHO/RHR/11.30 2011.
4. Myatt L, Clifton RC, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012;120:815-22.
5. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

De waarde van een predictief model voor vroegtijdige diagnostiek van longkanker?

Klinische vraag

Welke gegevens uit de huisartsdossiers van patiënten bij wie naderhand longkanker is vastgesteld, kunnen gebruikt worden om een predictief model uit te werken voor vroegtijdige diagnostiek van longkanker?

Referentie Iyen-Omofoman B, Tata LJ, Baldwin DR et al. Using socio-demographic and early clinical features in general practice to identify people with lung cancer earlier. *Thorax* 2013;68:451-9.

Duiding Alain Van Meerhaeghe, pneumologue, Hôpital Vésale Charleroi

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- gegevens van 40-plussers uit «The Health Improvement Network» (THIN), een representatieve databank van huisartspraktijkgegevens in het V.K.
- voor de uitwerking van het predictieve model: alle patiënten gediagnosticeerd met longkanker tussen januari 2000 en juli 2009 en die al meer dan 1 jaar opgenomen waren in de databank (n=12074) versus 120731 gematchte controlepatiënten, retrospectief onderzocht
- voor de prospectieve validatie van het predictieve model: cohort van 1826293 patiënten ouder dan 39 jaar op 29 juli 2009; diagnose van longkanker bij 1728 patiënten over 1 jaar.

Onderzoekopzet

- case-control studie om het predictieve model te ontwikkelen en prospectieve studie om het predictieve model te valideren
- geanalyseerde predictieve variabelen: leeftijd (in leeftijdsgroepen van 5 jaar), geslacht, socio-economische status (Townsend deprivatiescore, per kwintiel) en antecedenten van tabaksgebruik
- geanalyseerde symptomen: de symptomen opgenomen in de NICE-richtlijn³: hemoptoë en alle andere persisterende en onverklaarbare symptomen (hoest, thoracale- of schouderpijn, dyspnoe, gewichtsverlies, heesheid) samen met de 6 symptomen en diagnoses die het meest voorkwamen in de patiëntendossiers (bovenste en lage luchtweginfecties, niet-specifieke longinfectie, obstipatie, depressie, COPD)
- gegevens over thorax radiografieën, bloedtesten en aantal consultaties; identificatie van alle symptomen, diagnostische onderzoeken en andere huisartsconsultaties in de periode van 4 tot 24 maanden vóór de diagnose van longkanker.

Uitkomstmeting

- opbouw van het predictieve model aan de hand van een multivariate, logistische regressie-analyse met alleen de variabelen die in een univariate analyse verband hielden met de diagnose van longkanker ($p < 0,05$)
- validatie van het predictieve model: vergelijking van de sensitiviteit en de specificiteit bij verschillende cut-off waarden; evaluatie van het discriminerende vermogen van het model door het berekenen van de **ROC-curve** en de **'area under**

Achtergrond

De vijfjaarsoverleving bij longkanker is sterk afhankelijk van het stadium van de aandoening, dat aangegeven is door de TNM-classificatie ('Tumour Nodules Metastases'). Bij een niet-kleincellig longcarcinoom varieert de overleving van 73% voor de stadia pT1a naar 13% voor de stadia pT4¹. Of er al dan niet een curatieve behandeling mogelijk is, is sterk afhankelijk van het stadium op het ogenblik van de diagnose. In het V.K. liggen de overlevingskansen lager dan in andere, vergelijkbare landen. Daarom hebben epidemiologen uit Nottingham een predictief model uitgewerkt en gevalideerd dat een diagnose in een vroeger stadium moet mogelijk maken. In tegenstelling tot een eerder ontwikkeld predictiemodel², excluderen deze auteurs de symptomen die zich voordoen in de periode die onmiddellijk voorafgaat aan de diagnose, en trachten ze op die manier predictieve variabelen te valideren om de diagnose eerder te kunnen stellen.

the curve' (AUC); vergelijking van het predictiemodel met de sensitiviteit en de specificiteit van het model dat NICE aanbeveelt en dat alleen op symptomen gebaseerd is³.

Resultaten

Case-control studie

- gemiddelde follow-up vóór de diagnose: 9,5 jaar in de gevalengroep en 9,1 jaar in de controlegroep
- variabelen geïnccludeerd in de finale, multivariate regressie-analyse: leeftijd, geslacht, Townsend deprivatiescore in kwintielen, tabaksgebruik (status en hoogste dagelijkse sigarettengebruik (>40 sigaretten per dag)), aantal huisartsconsultaties voor andere redenen; behouden symptomen en diagnoses: hoest, hemoptoë, dyspnoe, gewichtsverlies, lage luchtweginfecties, niet-specifieke longinfecties, COPD, thoracale- of schouderpijn, heesheid en bovenste luchtweginfecties (=verklarende variabelen)
- ontwikkeling van het predictieve model: de kans op longkanker verhoogt met de leeftijd, met een grotere socio-economische deprivatie, een hoger sigarettengebruik (vooral bij actieve rokers) en mannelijk geslacht

Validatie van het model

- AUC=0,88; bij toepassing van de symptomen uit het NICE-model moeten significant meer patiënten thorax radiografie ondergaan om hetzelfde aantal terecht-positieven te bekomen (AUC=0,64).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun nieuw model substantieel performanter is dan het huidige NICE-model en dan alle andere vergelijkbare modellen. Het model kan vroegtijdig longkanker voorspellen en detectie mogelijk maken in een curatief stadium, omdat huisartsen met dit model beter de risico's kunnen stratifiëren bij hun patiënten. Een klinische studie moet nog het absolute voordeel voor de patiënten en de kosteneffectiviteit van het model onderzoeken in de praktijk.

Financiering van de studie doctoraatsbeurs van het Economic and Social Research Council (V.K.)

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze observationele studie is eerst retrospectief opgezet (case-control) en nadien prospectief (validatiecohort). De auteurs onderzochten welke sociodemografische en klinische variabelen een predictieve waarde hebben om voldoende vroeg longkanker te kunnen opsporen.

Zoals in ieder observationeel onderzoek kunnen onbekende versturende factoren en bepaalde vormen van bias methodologisch een beperking zijn. De case-control studie voor de ontwikkeling van het predictieve model heeft verschillende pluspunten, onder meer een snelle en goedkope uitvoering, aangepast aan onderzoek bij aandoeningen met een lange latentieperiode en met een lage prevalentie, en de mogelijkheid om tegelijkertijd meerdere risicofactoren te evalueren.

Om bias en het effect van versturende factoren te beperken moet observationeel onderzoek voldoen aan enkele essentiële methodologische aspecten. Vooreerst moet de definitie van de 'gevallen' exact en nauwkeurig zijn; voor longkanker is de geloofwaardigheid van de diagnose zeer groot en betrouwbaar. De in- en exclusiecriteria moeten dezelfde zijn in de gevallengroep en in de controlegroep, wat in deze studie correct gebeurde. Bij ieder epidemiologisch onderzoek is de generaliseerbaarheid van de resultaten een permanente zorg. In deze studie rekruteerden de auteurs de gevallen uit een gerenommeerde, patiëntengegevensbank die representatief is voor de huisartspraktijken in het Verenigd Koninkrijk, terwijl de controlepatiënten at random geselecteerd werden uit dezelfde praktijk als de cases. Dit zijn vereisten van observationeel onderzoek waaraan dus in deze studie voldaan is.

Bij een pathologie met een relatief lage incidentie raadt men aan om per geval het aantal controlepatiënten te verhogen zodat de power van de studie toeneemt. Meer dan 4 controlepatiënten per geval verhoogt de **power** maar in beperkte mate, en we weten niet goed waarom de auteurs kozen voor 10 controlepatiënten per geval.

De validatie en de globale inschatting van de discriminerende waarde van een model aan de hand van een ROC-curve in prospectief cohortonderzoek komen tegemoet aan de kwaliteitsvereisten van het vooropgestelde doel.

De auteurs splitsten de periode voorafgaand aan de definitieve diagnose op in 2 afzonderlijke tijdsvakken (4-12 maanden en 13-24 maanden). De analyse van de symptomen, bloedtesten en huisartsconsultaties wees op een hogere odds ratio voor het risico van longkanker in de periode van 4 tot 12 maanden dan in de periode van 13-24 maanden. Alle analyses van de bovenvermelde resultaten gebeurden dus correct op de periode van 4 tot 12 maanden voorafgaand aan de diagnosestelling.

Door een methodologie toe te passen naar analogie met de ontwikkeling van de thoracscore in het 'Thoracic Surgery Scoring System'⁴, konden de auteurs voor elke patiënt het risico van kanker voorspellen.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten suggereren dat een combinatie van variabelen uit huisartspraktijkgegevens toelaat om de diagnose van longkanker vroeger te stellen bij deze populatie.

De predictieve waarde van een model dat gebruik maakt van variabelen uit de dagelijkse praktijk is potentieel waardevol en de toepassing is kosteloos.

Toch is het nodig om de meerwaarde van deze aanpak te vergelijken met het effect van screening. De National Lung Screening Trial (NLST) includeerde 53 454 rokers met meer dan 30 pakja-

ren⁵. Een lage-dosis-CT-scan gaf in vergelijking met een röntgenfoto van de thorax een absoluut verschil in mortaliteit van 0,28%. De **Number Needed to Screen (NNS)** om met deze techniek over 6,5 jaar 1 extra sterfgeval door longkanker te vermijden, bedraagt 353 (95% BI van 198 tot 1 612). Voor de globale mortaliteit is de NNS om 1 extra sterfgeval te vermijden berekend op 219 (95% BI van 112 tot 5 626).

Het aantal onderzoeken met een vals-positieve uitslag, resulterend in nutteloze diagnostische en therapeutische ingrepen, laat de vraag naar de kosteneffectiviteit- en de kostenbatenverhouding van deze strategie open. Daarnaast moeten we ook rekening houden met het risico van secundaire kanker door de bestraling.

Momenteel loopt er onderzoek om na te gaan in hoeverre er sprake is van overdiagnostiek (ontdekken van kanker die zonder invloed blijft op iemands verdere leven). In de NLST-studie leidde een lage-dosis-CT-scan in vergelijking met thoraxradiografie tot overdiagnose bij 120 patiënten. We kunnen evenwel alleen conclusies trekken na een opvolging op lange termijn.

De recente systematische review van Bach et al. (2012) geeft hier geen duidelijker antwoord op⁶.

Gerandomiseerde studies zoals de lopende PCLO-studie (prostate, lung, colorectal, ovarian cancer screening) zullen misschien meer licht werpen op de waarde van screening.

Een vroegtijdige diagnostiek zoals geëvalueerd in de hier besproken studie, heeft als meerwaarde dat het aantal vals-positieve testresultaten en het aantal overdiagnoses verminderen. Bovendien is de risico-inschatting met dit model kosteloos. Een prospectieve, gerandomiseerde studie zal moeten uitmaken of de voordelen van deze aanpak opwegen tegen de risico's: weegt een vermindering in diagnostische ingrepen en in aantal overdiagnoses op tegen de gevolgen van een eventuele laattijdige diagnose bij sommige van deze patiënten?

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette observationele studie suggereert dat het mogelijk is om aan de hand van eenvoudige patiëntgegevens uit de huisartspraktijk, een model te ontwikkelen om het risico van longkanker te voorspellen.

Voor de praktijk

Om vroegtijdig longkanker op te sporen in de huisartspraktijk raadt de NICE-richtlijn een predictiemodel aan dat gebaseerd is op symptomen³. Met het model van NICE moeten 421 patiënten een thorax radiografie ondergaan om bij 1 extra patiënt longkanker te detecteren. Het predictiemodel in de hier besproken studie is ontwikkeld en gevalideerd bij een Britse populatie op basis van sociodemografische en klinische gegevens in de huisartspraktijk en zou het aantal vals-positieve testresultaten kunnen verminderen, en dus ook het aantal vereiste radiografieën om bij 1 patiënt longkanker te kunnen detecteren.

Twee problemen vragen verdere opvolging: een evaluatie van dit predictief model in gerandomiseerd onderzoek en een vergelijking van het model met screeningsmethododes waarover op dit moment nog geen definitieve conclusies mogelijk zijn.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban voor de acute behandeling van een gedocumenteerde veneuze trombo-embolie en voor de vroegtijdige preventie (6 maanden) van recidief bij volwassenen?

Referentie Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 5395 volwassenen met bevestigde, acute, symptomatische, proximale trombo-embolie of longembolus (met of zonder DVT); proximale trombo-embolie is gedefinieerd als trombose in minstens de vena poplitea of meer proximaal; gemiddelde leeftijd 57 (± 16) jaar; 59% mannen; 64,5% van de deelnemers met een creatinineklaring >80 ml/min.; rekrutering in 358 centra (28 landen)
- exclusiecriteria: actieve bloeding; hoog risico van bloedingen; kanker met planning van een langdurige behandeling met een LMGH; uitgelokte veneuze trombo-embolie (VTE) zonder aanwezigheid van een persisterende risicofactor voor een recidief; minder dan 6 maanden anticoagulerende behandeling voorzien; andere indicatie voor een langdurige anticoagulatietherapie; een bitherapie met 2 soorten plaatjesremmers; een behandeling met aspirine >165 mg per dag of met een krachtige inhibitor van CYP3A4; behandeling gedurende >2 dagen met een LMGH of warfarine; hemoglobinegehalte <9 mg/dl; bloedplaatjes <100000 /mm³, creatinine $>2,5$ mg/dl of creatinineklaring <25 ml/min.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde (versus actieve behandeling), **non-inferioriteitsstudie**
- behandeling: apixaban (initiële dosis van 10 mg 2 maal per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2 maal per dag gedurende 6 maanden) (n=2691) versus enoxaparine 1 mg/kg/12 uur gedurende minstens 5 dagen en warfarine getitreerd en nadien verdergezet en aangepast gedurende 6 maanden (n=2704)
- minstens 1 maal per maand INR-bepaling (werkelijke waarde of sham-waarde)
- **drempel voor non-inferioriteit** vastgelegd op $<1,80$ voor het relatieve risico (wat betekent dat apixaban minstens 70% van het effect met de conventionele behandeling moet behouden), en op $<3,5$ voor het verschil in risico.

Uitkomstmeting

- primaire, samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: recidief van symptomatische veneuze trombo-embolie (fataal of niet-fataal longembolus, DVT) of overlijden gerelateerd aan veneuze trombo-embolie (**centrale toewijzing** van alle gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: iedere component van de primaire uitkomstmaat; samengestelde uitkomstmaten van recidiverende symptomatische trombo-embolie en sterfte door een cardiovasculaire oorzaak, van recidiverende

Achtergrond

Voor de behandeling van proximale diepe veneuze trombose (DVT) of longembolus wordt klassiek eerder een heparine met laag moleculair gewicht (LMGH) in subcutane vorm aanbevolen (of fondaparinux dat in België alleen in een ziekenhuis terugbetaald is) dan subcutane of intraveneuze toediening van een niet-gefractioneerd heparine¹. Meer recent stelt men als alternatief een anticoagulerende behandeling voor met de nieuwe orale niet-vitamine K-antagonisten. Apixaban is (na rivaroxaban en dabigatran) het derde nieuwe orale anticoagulans waarvan de werkzaamheid is onderzocht voor de acute behandeling en voor de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie.

symptomatische trombo-embolie en sterfte door eender welke oorzaak en ten slotte van recidiverende symptomatische trombo-embolie, sterfte gerelateerd aan VTE en majeure bloeding

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen (centrale toewijzing)
- secundaire, samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen, niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen
- studieduur: 6 maanden behandeling met opvolging gedurende 30 dagen na het einde van de behandelingsperiode
- modified intention to treat analyse (patiënten waarvan de resultaten bekend waren na 6 maanden).

Resultaten

- studie-uitval: 14% in de apixaban- en 15% in de warfarinegroep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,3% in de apixaban- versus 2,7% in de warfarinegroep; risicoverschil van $-0,4$ met 95% BI van $-1,3$ tot $0,4$ en $p<0,001$ voor non-inferioriteit; een sensitiviteitsanalyse waarbij alle patiënten met ontbrekende gegevens verondersteld werden een VTE door te maken, wijzigde de resultaten voor de non-inferioriteit niet (worst-case analyse)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: alleen een significant verschil voor de samengestelde uitkomstmaat van VTE en sterfte gerelateerd aan VTE met majeure bloeding (RR 0,62; 95% BI van 0,47 tot 0,83; $p=0,001$)
- primaire uitkomstmaat van veiligheid: 0,6% van de patiënten in de apixaban- versus 1,8% in de warfarinegroep; verschil in risico van 1,1% (95% BI van $-1,7$ tot $-0,6$) in het voordeel van apixaban.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vast doseringsschema met alleen apixaban niet inferieur is aan een conventionele therapie voor de behandeling van acute veneuze trombo-embolie, en tot significant minder bloedingen leidt.

Financiering van de studie de firma's Pfizer en Bristol-Myers Squibb

Belangenconflicten van de auteurs 5 auteurs zijn werknemer bij Pfizer; 1 auteur deed consultancy voor verschillende farmaceutische firma's (o.a. Pfizer en Bristol-Myers Squibb); 5 andere auteurs verklaren belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's (o.a. Pfizer en Bristol-Myers Squibb); daarnaast werd de eerste auteur ook vergoed door Pfizer voor de voorbereiding van het manuscript.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze non-inferioriteitsstudie is correct. De randomisatie gebeurde centraal (computergestuurd via telefoontoetsen of stem) met stratificatie op basis van de initiële diagnose. De toewijzing van de gebeurtenissen was gebaseerd op duidelijk vastgelegde definities en gebeurde ook centraal. Of de analyse van de resultaten blind gebeurde, weten we niet. De auteurs kozen voor een non-inferioriteitsdrempel die overeenkomt met een behoud van minstens 70% van het effect van de behandeling waarmee vergeleken is, wat ons correct lijkt. Het effect van warfarine komt overeen met het effect dat vastgesteld is in andere studies bij patiënten met dezelfde indicatie, wat ook correct is². De belangrijkste beperking op het methodologische vlak is een beperking die we ook al signaleerden bij de andere studies met de nieuwe orale anticoagulantia³. De analyse van de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid bv. includeerde 2609 patiënten uit de apixabangroep (op 2691 gerandomiseerde patiënten), wat niet overeenkomt met de vermelde getallen (niet-behandelde patiënten, studie-uitval). Het is dus zeker **per protocolanalyse**, die nochtans vereist is bij een non-inferioriteitsstudie.

Resultaten in perspectief

In de hier besproken AMPLIFY-studie duurde de behandeling met enoxaparine mediaan 6,5 dagen (IQR van 5,0 tot 8,0). De INR bleef gedurende 61% van de tijd binnen de therapeutische streefwaarde (van 2 tot 3) (INR <2 gedurende 23% van de tijd). In de apixabangroep bedroeg de therapietrouw bij 96% van de patiënten 80% of meer. In vergelijking met de conventionele behandeling met LMGH gevolgd door warfarine, had apixaban alleen een meerwaarde op het vlak van veiligheid. Al zijn de resultaten van deze studie gunstiger zijn voor een preventieve, initiële, langdurige behandeling (6 maanden) met apixaban dan voor LMGH gevolgd door warfarine, toch moeten we wijzen op de talrijke exclusiecriteria. De populatie is een zeer geselecteerde groep patiënten met symptomatische, proximale DVT of longembool, niet gerelateerd aan kanker (waarbij LMGH zijn aanbevolen⁴). Patiënten met uitgelokte DVT of LE werden alleen geïncludeerd bij persisterende risicofactoren voor herval (10% van de geïncludeerde patiënten). Per centrum waren er slechts 15 patiënten gerekruteerd (range 118 tot 1) en dat illustreert waarschijnlijk de (zeer) strenge patiëntselectie.

In de bespreking van hun studie stellen de auteurs dat bijkomende informatie nodig is over de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban bij patiënten met kanker, met een laag lichaamsgewicht of met een creatinineklaring <50 ml/min.

Een groot aantal centra includeerde minder dan 5 patiënten en dat doet ons eerder denken aan een 'seeding trial'⁵.

Bij een analyse in functie van de tijd binnen de therapeutische streefwaarde bleven in de centra met een gemiddelde van minstens 68% behoud van de INR tussen 2 en 3, de resultaten ongewijzigd.

Tijdens de follow-up van 30 dagen na het einde van de behandeling trad een recidief op van veneuze trombo-embolie bij 0,2%

van de patiënten in de apixabangroep en bij 0,3% van de patiënten in de warfarinegroep.

Ook 2 andere nieuwe orale anticoagulantia, dabigatran en rivaroxaban, zijn geëvalueerd voor de indicatie veneuze trombo-embolie. Een behandeling met dabigatran gedurende 6 maanden was niet inferieur aan warfarine (voorafgegaan door een LMGH), zonder verschil in incidentie van bloedingen^{6,7}. Een behandeling met rivaroxaban gedurende 3, 6 of 12 maanden was evenmin inferieur aan warfarine, zonder verschil in incidentie van majeure of niet-majeure, maar klinisch relevante bloedingen (open-label studie)^{8,9}.

Ongewenste effecten

In de hier besproken studie is er geen verschil in aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten: 15,6% in de apixabangroep en 15,2% in de warfarinegroep. Respectievelijk stopte 6,1 en 7,4% van de patiënten met de behandeling omwille van ongewenste effecten. Het risico van bloedingen is beschreven in de samenvatting van de resultaten (zie blz. 114).

Belangrijk is het verschil tussen de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in het kader van een studie en de incidenten die zich voordoen in de dagelijkse praktijk. Dat verschil wordt o.m. duidelijk in een meta-analyse die de geregistreerde meldingen van ongewenste effecten met de nieuwe orale anticoagulantia rapporteert^{10,11}.

Besluit van Minerva

Uit deze RCT met belangrijke methodologische beperkingen en een sterke inmenging van de financierende farmaceutische firma, blijkt dat apixaban niet inferieur is aan LMGH gevolgd door warfarine voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (proximale diepe veneuze trombose en/of longembool) en voor de preventie van een recidief binnen de behandelingsperiode van 6 maanden.

Voor de praktijk

De meest recente richtlijn (V.S.) beveelt bij proximale diepe veneuze trombose of bij longembool eerder een subcutaan toegediend LMGH aan dan een intraveneus toegediend niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2C) of een subcutaan toegediend niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2B)¹⁴. Voor de preventieve behandeling op lange termijn is een vitamine K-antagonist de eerste keuze boven een LMGH indien er geen sprake is van kanker (GRADE 2C). Indien een behandeling met een vitamine K-antagonist niet mogelijk is, geven de auteurs van deze richtlijn de voorkeur aan een LMGH boven dabigatran en boven rivaroxaban (GRADE 2C, op basis van de gegevens beschikbaar in oktober 2011). Omwille van de belangrijke methodologische beperkingen brengt de AMPLIFY-studie onvoldoende argumenten aan om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Nieuwe leestestmodule beschikbaar online

Op de website is een nieuwe leestestmodule beschikbaar (module 11) over de Minervanummers van september en november 2013. Het afwerken van de module voor continue medische opleiding geeft recht op 2 CP. Het attest wordt afgeleverd bij de finale bevestiging van de antwoorden. Inschrijving en deelname aan de modules zijn gratis. URL: <http://www.minerva-ebm.be/accreditation/home.asp>

Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat)

In een RCT bij patiënten met COPD onderzochten Anzueto et al. het effect van de associatie fluticason/salmeterol versus alleen salmeterol gedurende 52 weken¹. Ze besluiten dat de associatie met een inhalatiecorticosteroid (ICS) een gunstiger effect heeft op de vermindering van het aantal exacerbaties en berekenen hiervoor een NNT van 2. Een andere auteur (Suissa) berekende met dezelfde studiegegevens de NNT opnieuw en komt tot het besluit dat het voordeel van de associatie minder groot is: een NNT van 14².

Wat loopt hier fout?

De NNT geeft aan hoeveel patiënten we moeten behandelen gedurende een bepaalde periode (de studieduur) om één gunstige uitkomst extra te bereiken of één ongunstige uitkomst extra te voorkomen. De NNT is feitelijk het verschil in cumulatieve incidentie van de onderzochte uitkomstmaat gedurende een bepaalde opvolgingsperiode tussen de interventiegroep en de controlegroep (in het voorbeeld van Anzueto et al.: resp. de associatie fluticason/salmeterol en alleen salmeterol). In de studie van Anzueto et al. bedraagt de incidentie van exacerbaties 1,59/patiënt/jaar in de salmeterolgroep en 1,10/patiënt/jaar in de associatiegroep. Op deze basis berekenen ze hun NNT: $1/(1,59 - 1,10) = 2,04$ en afgerond = 2. De TORCH-studie (besproken in Minerva) onderzocht eveneens de meerwaarde van de associatie salmeterol/fluticason ten opzichte van alleen salmeterol bij COPD-patiënten, maar dan over een periode van 3 jaar^{3,4}. In deze RCT komen de auteurs tot een NNT van $1/(1,13 - 0,85) = 3,6$ of afgerond = 4 over 1 jaar.

De berekening van deze beide NNT's is niet correct. Vooreerst worden niet alle patiënten exact gedurende 1 jaar (of 3 jaar) opgevolgd. Verder kunnen bij sommige uitkomstmaten (bv. COPD-exacerbaties) meerdere gebeurtenissen optreden bij dezelfde patiënt. Deze NNT's zijn dus berekend op het aantal gebeurtenissen en niet op het aantal patiënten met minstens 1 gebeurtenis.

Het zou mogelijk zijn om te corrigeren voor de kleinste meetbare tijdseenheid in de studie, bv. per dag (of per uur). De incidentie van exacerbaties per patiënt en per dag bedraagt in de studie van Anzueto et al. 0,0030 voor de associatie salmeterol/fluticason en 0,0044 voor salmeterol alleen. Dat komt overeen met een momentane NNT van 714. In de TORCH-studie liggen de incidentiecijfers per patiënt en per dag resp. op 0,0031 en 0,0023 wat neerkomt op een momentane NNT van 1 250.

Een dergelijke berekening van de NNT is misschien wel correct, maar is weinig waardevol omdat men een momentane NNT niet gewoon kan delen door een aantal dagen (bv. 30 dagen) om een NNT te bekomen over een langere periode (bv. 1 maand). En deze correctie blijft nog steeds gebaseerd op het aantal gebeurtenissen en niet op het aantal patiënten.

Het is veel zinvoller om op gebeurtenissen gebaseerde NNT's om te zetten naar NNT's op basis van de gegevens over een bepaalde gebeurtenis per patiënt. Deze methode is ook correcter wanneer bij eenzelfde patiënt meerdere gebeurtenissen geregistreerd zijn (bv. COPD-exacerbaties). Men kan hiervoor complexe berekeningswijzen gebruiken, waarvan de betrouwbaarheid niet altijd gegarandeerd is als de gebeurtenissen afwijken van de Poisson-verdeling. De voorkeur gaat evenwel naar een berekeningswijze op basis van de Kaplan-Meier curves voor de tijd tot het optreden van de eerste exacerbatie voor iedere patiënt².

Suissa past deze berekeningswijze toe op de studie van Anzueto et al. De cumulatieve incidentie volgens de Kaplan-Meier curves bedraagt in deze studie 0,60 in de fluticason/salmeterolgroep en

0,67 in de salmeterolgroep, waardoor Suissa tot een NNT komt van 14, in tegenstelling tot de NNT van 2 die Anzueto et al. zelf berekenden op basis van alleen gebeurtenissen.

De publicatie van de TORCH-studie bevat geen Kaplan-Meier curves. Suissa berekent (op basis van een benadering van de cumulatieve incidentie) een NNT van 44 over 3 jaar, terwijl de auteurs van de TORCH-studie een op gebeurtenissen gebaseerde NNT bekomen van 4. Eveneens op basis van een benadering van de cumulatieve incidentie kwam Suissa voor de INSPIRE-studie⁶ die in Minerva besproken is⁷, op een NNT van 83.

In deze reeks 'EBM-begrippen' wees Minerva in een eerdere publicatie over de NNT⁵ op de wenselijkheid om voor klinische beslissingen de NNT te combineren met de NNH (Number Needed to Harm). Bij de behandeling van COPD met ICS gaat het o.m. over het risico van pneumonie.

Suissa berekent de NNH's voor pneumonie net zoals de NNT's ook op basis van de cumulatieve incidentie per patiënt en niet op basis van het aantal gebeurtenissen: 20 in de studie van Anzueto et al, 16 in de TORCH-studie en 22 in de INSPIRE-studie. Hij plaatst de correcte NNT's en NNH's naast elkaar voor een complete vergelijking van de associatie fluticason/salmeterol versus alleen salmeterol:

Studie	Duur	NNT voor de preventie van COPD-exacerbatie/gegevens per patiënt	NNH voor pneumonie
TORCH ³	3 jaar	44	16
INSPIRE ⁶	2 jaar	83	22
Anzueto et coll. ¹	1 jaar	14	20

In de studies op langere termijn (TORCH, INSPIRE), is het risico van pneumonie groter dan de winst die bekomen wordt door de vermindering van het aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie minder.

Referenties

- Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. *COPD* 2009;6:320-9.
- Suissa S. Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013;68:540-3.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- Sturtewagen J-P. Combinatie van salmeterol en fluticason: geen reductie van mortaliteit bij COPD. *Minerva* 2007;6(5):72-4.
- Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
- Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:19-26.
- Chevalier P. COPD: LABA plus inhalatiecorticosteroiden of tiotropium? *Minerva* 2008;7(2):20-1.

AUC - area under the curve

De 'area under the curve' van een ROC-curve geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test en 0,5 is een waar-deloze test.

Centrale toewijzing

Tijdens het verloop van een klinische studie kunnen de gebeurtenissen die zich voordoen, door de verschillende onderzoekers anders worden geïnterpreteerd. De bevestiging dat een gebeurtenis overeenkomt met de oorspronkelijke definitie in het protocol wordt betrouwbaarder wanneer een comité van onafhankelijke experts (los van de onderzoekers) de gebeurtenissen registreert.

Drempel voor non-inferioriteit

De drempel voor non-inferioriteit (ΔC) is de hoogst mogelijke waarde van de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het effect van een nieuwe behandeling versus een vergelijkingsproduct, om zeker te zijn dat de nieuwe behandeling niet minder effectief is.

Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: concealment of allocation]

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

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. Bij benadering is bij een I² van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

Intention to treat analyse

[Eng: intention-to-treat analysis]

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

NNS - Number Needed to Screen

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gescreend om één extra geval van een bepaalde ziekte op te sporen.

Non-inferioriteitsstudie

In een non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlebehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

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.

Per protocolanalyse

[Eng: per protocol analysis]

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens 'intention to treat' waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Power

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

ROC-curve

[Eng: ROC Curve, Receiver Operating Characteristic Curve]

De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische testen onderling te vergelijken (bijvoorbeeld in een meta-analyse).

Sequentie van toewijzing

[Eng: attribution sequence]

De randomisatieprocedure is een techniek om op toevallige wijze een steekproef te selecteren en te verdelen. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT), moeten de deelnemers door het toeval verdeeld worden over de verschillende studie-armen, bv. een nieuw geneesmiddel versus een placebo. De sequentie van de toewijzing is de verplichte opeenvolging die voorzien is in het studieprotocol om deelnemers in een studie toe te wijzen aan een bepaalde studie-arm.

Sensitiviteitsanalyse

[Eng: sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

Standaarddeviatie

[Eng: standard deviation - SD]

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een verdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

Visueel analoge schaal - VAS

[Eng: visual analogue scale - VAS]

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

Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

● Lokale toepassing van ivermectine voor de behandeling van hoofdluis?

Pariser DM, Meinking TL, Bell M, Ryan WC. Topical 0,5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med* 2012;367:1687-93.

Duiding: Catherine Veys, médecin généraliste, Ottignies-Louvain-la-Neuve

Besluit

Bij pooling van 2 studies met een aanvaardbare methodologische kwaliteit, blijkt dat een eenmalige applicatie van 0,5% ivermectine lotion statistisch significant effectiever is dan placebo voor de eradicatie van hoofdluis, maar de werkzaamheid is niet 100%. De studies vergelijken deze lotion niet met andere gebruikelijke bestrijdingsmiddelen. De plaats van ivermectine voor de behandeling van hoofdluis moet nog nader onderzocht worden.

● Omgekeerde epidemiologie bij ouderen bevestigd voor arteriële bloeddruk

Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-Plus study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2014-9.

Besluit

Dit observationeel onderzoek toont aan dat een hogere systolische bloeddruk en een hoger drukverschil bij 85-plussers een betere weerstand bieden tegen fysieke en cognitieve achteruitgang; ouderen met al bestaande fysieke beperkingen behouden bij een hogere bloeddruk betere cognitieve capaciteiten.

● Probiotica effectief voor de preventie van diarree door Clostridium difficile na een antibioticumbehandeling?

Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:878-88.

Duiding: Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Besluit

Deze meta-analyse toont een mogelijk gunstig effect aan van probiotica voor de preventie van diarree door Clostridium difficile na toediening van antibiotica. De werkelijke klinische impact van deze behandelingsoptie is nog niet duidelijk. Er is nog onvoldoende bewijs om aan patiënten in de eerste lijn systematisch probiotica aan te bevelen bij inname van antibiotica.

● Warfarine: frequentie van bloedingen in de dagelijkse praktijk en optimale ladingsdosis?

Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185:E121-7.

Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.

Besluit

De frequentie van bloedingen bij een anticoagulatetherapie ligt hoger in de praktijk dan in studies, en zeker bij 75-plussers. Vanaf 51 jaar zou een startdosis in functie van de leeftijd kunnen leiden tot minder hoge INR-waarden.

● Urineweginfecties bij mannen: maximum 7 dagen antimicrobiële therapie?

Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, et al. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8.

Besluit

Dit observationeel onderzoek includeert ongeveer 33 000 mannen met een episode van lage urineweginfecties. In vergelijking met een kortdurende behandeling, neemt bij een 7 dagen durende antibioticabehandeling het aantal recidieven niet af, noch binnen de 30 dagen, noch na 30 dagen. Het aantal recidieven na 30 dagen neemt echter toe en misschien ook het aantal Clostridium difficile-infecties. Deze resultaten vragen om bevestiging in een RCT.

● Hypercholesterolemie bij veteranen: fysieke oefeningen, statines of beide?

Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet* 2013;381:394-9.

Besluit

In primaire cardiovasculaire preventie hebben statines een gunstig effect voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. De effectgrootte is duidelijk geringer dan bij patiënten met antecedenten van een cardiovasculaire gebeurtenis. Dit observationeel onderzoek toont aan dat intense fysieke training zonder statinegebruik ook een gunstig effect heeft en dat het effect nog gunstiger wordt door intense fysieke oefeningen te combineren met statines bij patiënten met hypercholesterolemie (primaire en secundaire preventie) die aanvankelijk geen oefeningen deden.

● Levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor menorrhagiën: het nut bevestigd

Cupta J, Kai J, Middleton L, et al; ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med* 2013;368:128-37.

Besluit

Deze pragmatische RCT van goede methodologische kwaliteit bij vrouwen van gemiddeld 42 jaar met menorrhagiën toont aan dat een levonorgestrel-bevattend spiraaltje effectiever is dan de gebruikelijke zorg om de negatieve invloed van hevige menstruele bloedingen op de kwaliteit van leven te verminderen.

● Preventie en behandeling van een verkoudheid met vitamine C?

Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 1.

Besluit

In deze systematische review vinden we onvoldoende bewijs om een regelmatig gebruik van vitamine C (1 g per dag) aan te bevelen voor de preventie van een verkoudheid, behalve eventueel tijdens een periode van intense fysieke inspanning. De inname van een therapeutische dosis tijdens een verkoudheid is evenmin voldoende bewezen noch aanbevolen.

● Verhoogd bloedingsrisico bij de associatie van dabigatran of warfarine met anti-aggregantia

Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.

Besluit

De resultaten van deze subgroepanalyse van de RE-LY-studie die dabigatran vergelijkt met warfarine bij voorkamerfibrillatie, toont aan dat de associatie met aspirine en/of clopidogrel het risico van bloedingen verhoogt zowel in de dabigatrangroep als in de warfarinegroep. In absolute cijfers neemt het risico toe naarmate de dosis van dabigatran verhoogt. Deze toename van het bloedingsrisico is een element om in overweging te nemen bij de start van een anticoagulerende behandeling.

● Amitriptyline voor de behandeling van majeure depressie

Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.

Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit includeert oude studies en studies van korte duur (zoals meestal het geval is bij studies over antidepressiva). Amitriptyline is in deze meta-analyse effectief voor de behandeling van depressie. De werkzaamheid van amitriptyline neemt toe naarmate de initiële depressie ernstiger is en vermindert als de placeborespons verhoogt.