



# Minerva

9

november 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

## EDITORIAAL

**Medische fouten: een kans om de praktijk te verbeteren, een uitdaging voor EBM** 105

Gilles Henrard

## MINERVA

**Duloxetine voor neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie?** 106

Jean-Marc Feron

**Ideaal gewicht, overgewicht en obesitas: de klinische impact van het metabool syndroom** 108

Michel de Jonghe, Bénédicte Fraipont

**Acute cholecystitis: onmiddellijke of uitgestelde laparoscopische cholecystectomie?** 110

Jan Lerut

**Gabapentine voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid: resultaten te bevestigen** 112

Michel De Jonghe, Dominique Lamy

**Prehypertensie: risico van CVA?** 114

Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont

## EBM-BEGRIPPEN

**Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: verschil in effectgrootte?** 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](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle 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

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactie: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

### 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:  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

### MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles  
~ 02 764 53 44 ~ [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

HDD Graphics, 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.



### Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

### 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, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

### Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in 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.

## Medische fouten: een kans om de praktijk te verbeteren, een uitdaging voor EBM

“Eigen aan het werk van artsen is het onherstelbare van sommige dingen”<sup>1</sup>

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

De New England Journal of Medicine publiceerde in 2013 een artikel over medische fouten waarin de auteurs discreet de discussie aanboren over de communicatie met patiënten over medische fouten van collega-artsen<sup>2</sup>. In de medische literatuur is hier weinig over terug te vinden. In tegenstelling tot andere risicodomeinen zoals de nucleaire industrie en het vliegwezen<sup>3</sup>, doet de geneeskunde blijkbaar zeer weinig aan opsporing, preventie en herstel van fouten. Nochtans staat de patiënt tijdens de zorg enorm bloot aan risico's, en vergissingen zijn een onderdeel van deze risico's. De stilzwijgendheid hierover roept veel vragen op.

Niet alle medische fouten leiden tot ongewenste gevolgen en nog minder tot schade. Sommige fouten blijven zonder gevolgen of worden later ontdekt en hersteld. In het Engels spreekt men in dit geval over 'near miss', wat betekent dat de eventuele nadelige gevolgen op tijd werden onderkend en gecorrigeerd. Daartegenover vinden niet alle ongewenste gebeurtenissen hun oorsprong in een fout. Door het ontbreken van gegevens over de incidentie van fouten, kunnen we aannemen dat de zorggerelateerde ongewenste gebeurtenissen bij benadering een beeld kunnen geven: ze komen frequent voor<sup>4</sup>, de incidentie blijft stabiel in de tijd<sup>5</sup> en ze kunnen ernstige gevolgen hebben<sup>6</sup>.

Het kwantitatieve aspect is één element. Het lijkt ook moeilijk om te communiceren over medische fouten en dat zegt heel wat over ons beroep<sup>7</sup>. In de zorgverlening zien we vaak individualisme, bureaucratie en versnippering van de zorg. Daarnaast heerst er soms een cultuur van onfeilbaarheid. Volgens Eric Galam<sup>8</sup> zijn zorgverleners opgeleid met het beeld van perfectie waarbij fouten eerder aanzien worden als een schande. Daarom zijn ze totaal niet voorbereid op eventueel dramatische omstandigheden waarbij volgens Christensen<sup>9</sup> schuldgevoel, angst en isolement een grote rol spelen. Taboe? Voor de patiënt leidt de vraag naar erkenning van schade door een mogelijke fout soms tot een regelrechte strijd. Zelfs initiatieven zoals het Fonds voor Medische Ongevallen<sup>10</sup> die zorgen dat de patiënt de medische fout niet meer moet bewijzen om schadeloosstelling te verkrijgen (en de arts niet moet erkennen dat hij verantwoordelijk is), blijven marginaal.

### De rol van EBM?

Zorg verstrekken op basis van evidentie is één van de criteria voor de kwaliteit van de zorg. Is het verstrekken van EBM (doelstelling van Minerva) een hulpmiddel om fouten te vermijden? Dat is weinig onderzocht. De meeste fouten zijn niet te wijten aan inadequate kennis, maar eerder aan de kwetsbaarheid van ons menselijk redeneren onder complexe, onzekere omstandigheden, en zeker onder tijdsdruk<sup>11</sup>. Sinds de publicatie einde jaren 90 van het beroemde rapport 'To err is Human – Building a safer health system'<sup>4</sup> weten we ook dat zorggebonden medische fouten kunnen verband houden met de orga-

nisatie van de zorg, met te weinig veiligheidscultuur. We moeten afstappen van individuele stigmatisatie (fout betekent incompetentie) en evolueren naar een zorgverlening waar men fouten bespreekbaar maakt en er lessen uit trekt.

Om de zorgkwaliteit te verbeteren volstaat het dus waarschijnlijk niet om wat we vinden aan EBM door te geven aan zorgverleners. Betekent dit dat EBM maar een miniem onderdeel is van de zorgkwaliteit? Of ligt er hier juist een uitdaging? Naast de elementaire, noodzakelijke evaluatie van de werkzaamheid van moleculen, is er nog meer EBM-onderzoek wenselijk naar het effect van interventies die rekening houden met belangrijke aspecten van klinische beslisgeving: bv. onderzoek naar het effect van een herorganisatie van het werk door het invoeren van een procedure of een checklist<sup>12</sup> of naar het invoeren van hulpmiddelen voor klinische, bij voorkeur patiëntgerichte besluitvorming<sup>13,14</sup>. De implementatie is dus een tweede belangrijke stap en dat is ook een doelstelling van EBMPracticeNet. Ten slotte is er nog meer aangepast onderzoek nodig (bv. kwalitatief) naar de kwaliteit van het klinisch denken en naar de factoren die een rol spelen bij het volgen van richtlijnen, twee belangrijke maar soms verwaarloosde elementen. Kortom EBM kan zich verder toeleggen op nog meer pedagogisch en operationeel onderzoek.

De uiteindelijke doelstelling van EBM is kwaliteitsverbetering van de praktijk. Voor een goede inbedding zal EBM dieper moeten ingaan op de enorme complexiteit van de praktijk. Het aspect medische fouten kan hier een goede ingangspoor zijn.

### Referenties

- Hilfiker D. Facing our mistakes. *N Engl J Med* 1984;310:118-22.
- Gallagher TH, Mello MM, Levinson W, et al. Talking with patients about other clinicians' errors. *N Engl J Med* 2013;369:1752-7.
- Croskeny P, Cosby KS, Schenkel SM, Wears RL. Patient safety in emergency medicine. Wolters Kluwer Health. August 2008.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. 'To err is Human: Building a safer health system', Consensus Report of Institute of Medicine (USA), Nov. 1999; Free Brief report.
- de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008;17:216-23.
- Michel P, Lathelize M, Domeco S, et al. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé: fréquence, évitabilité et acceptabilité. Etudes et Résultats n° 761. La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), mai 2011.
- L'erreur en médecine. *Pratiques* N° 59, décembre 2012.
- Galam E. Annoncer un dommage: pas si simple. *Pratiques* 2012;59:67.
- Christensen JF, Levinson W, Dunn PM. The heart of darkness: the impact of perceived mistakes on physicians. *J Gen Intern Med* 1992;7:424-31.
- Fonds voor Medische Ongevallen. <http://www.fmo.fgov.be/nl/about-us/foundation/index.html>
- Scott IA. Errors in clinical reasoning: causes and remedial strategies. *BMJ* 2009;338:b1860.
- Gawande A. The Checklist Manifesto: how to get things right. Profile Books, Jan 2011.
- La Rédaction Minerva. Patiëntgerichte besluitvorming: betere gezondheidsuitkomsten? Minerva online 15/04/2014.
- Weiner SJ, Schwartz A, Sharma C, et al. Patient-centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Ann Intern Med* 2013;158:573-9.

# Duloxetine voor neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie?

## Klinische vraag

### Achtergrond

Duloxetine remt de heropname van serotonine en noradrenaline en is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressie, perifere diabetische neuropathie en stressincontinentie<sup>1</sup>. In verschillende RCT's is de werkzaamheid onderzocht van duloxetine voor niet-diabetische neuropathie en voor chronische pijn zonder duidelijke oorzaak zoals bij fibromyalgie. Het werkingsmechanisme bij deze indicaties lijkt te verschillen van het antidepressieve effect, gezien het snelle effect en de werkzaamheid op pijn bij patiënten zonder depressie<sup>1</sup>.

Wat is de werkzaamheid van duloxetine voor de medicamenteuze behandeling van perifere neuropathische pijn, chronische pijn of fibromyalgie?

### Samenvatting

#### Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

#### Referentie

Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 1.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

• MEDLINE, EMBASE (tot november 2013); Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register; CENTRAL; DARE; HTA; NHSEED; ClinicalTrials.gov tot april 2013, zonder taalrestrictie.

#### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzoeken van duloxetine bij perifere chronische neuropathie en bij andere vormen van chronische pijn waaronder fibromyalgie; toedieningsduur van minstens 8 weken
- exclusie van studies bij patiënten met acute of niet-neuropathische pijn (zoals bv. artrose)
- inclusie van 18 RCT's: 8 RCT's bij diabetische neuropathie (6 met duloxetine versus placebo, 1 versus amitriptyline en 1 versus pregabaline); 6 placebogecontroleerde RCT's bij fibromyalgie, 3 placebogecontroleerde RCT's bij niet-specifieke pijn bij patiënten met ernstige depressie, 1 placebogecontroleerde RCT bij centrale neuropathie.

#### Bestudeerde populatie

- 6407 volwassenen ouder dan 18 jaar (2728 met diabetische neuropathie, 2249 met fibromyalgie volgens de criteria van de American College of Rheumatology, 1382 met niet-specifieke pijn en ernstige depressie, 48 met centrale neuropathie van de werkelkolom of van cerebrovasculaire oorsprong).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:  $\geq 50\%$  verbetering van de pijn tot en met 12 weken in vergelijking met de pijn bij aanvang gemeten met gevalideerde meetinstrumenten
- secundaire uitkomstmaten: verbetering van de pijn op lange termijn ( $>12$  weken) in vergelijking met de aanvang; minstens 30% verbetering in pijn op korte en lange termijn; minstens 30% verbetering in kwaliteit van leven gemeten met een gevalideerde score; ongewenste effecten tijdens de behandeling.

### Resultaten

- verbetering van pijn met duloxetine 60 mg per dag versus placebo: zie tabel
- vergelijking van verschillende doses duloxetine: 40 mg

per dag is niet effectief en 120 mg per dag is niet superieur aan 60 mg per dag

- duloxetine versus andere geneesmiddelen bij diabetische neuropathie: duloxetine 60 mg significant beter dan pregabaline 300 mg ( $n=804$ ) voor het bereiken van  $\geq 50\%$  pijnverbetering (RR 1,46 met 95% BI van 1,19 tot 1,80); de response rate voor  $\geq 50\%$  pijnreductie is groter met duloxetine (38%) dan met pregabaline (26%), wat ongeveer overeenkomt met de response rate van duloxetine versus placebo in andere studies; duloxetine 60 mg versus amitriptyline 50 mg per dag ( $n=62$ ): resultaten niet interpreteerbaar wegens te weinig gegevens
- ongewenste effecten: hoge incidentie van minder ernstige ongewenste effecten (nausea, slaperigheid, vermoeidheid, slaapproblemen, constipatie, verminderde eetlust, duizeligheid) in alle studies; incidentie van ernstige ongewenste effecten minder en niet frequenter in de duloxetinesgroep versus de placebogroep; studie-uitval omwille van ongewenste effecten: 15,6% in de duloxetinesgroepen versus 8,3% in de placebogroepen (RR 1,85 met 95% BI van 1,52 tot 2,26) met een **NNH**=14.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in deze 8 door de producent uitgevoerde studies duloxetine 60 en 120 mg werkzaam zijn voor de behandeling van diabetische neuropathie. De kwaliteit van de bewijskracht is matig. Voor deze indicatie zijn geen verdere studies nodig. Bij fibromyalgie zijn dezelfde doses duloxetine even werkzaam als bij diabetische neuropathie, maar de bewijskracht is geringer. Het effect bij fibromyalgie zou eerder kunnen te wijten zijn aan een verbetering in mentale symptomen dan in fysieke pijn. Voor pijn gerelateerd aan depressieve symptomen is er geringe tot matige bewijskracht voor pijnresolutie met duloxetine, maar de NNT van 8 voor fibromyalgie en depressie wijst niet op een substantieel effect. Voor deze indicaties zijn meer industrie-onafhankelijke studies nodig. Duloxetine gaat frequent gepaard met ongewenste effecten die meer voorkomen met de hogere doses (120 mg  $>$  60 mg  $>$  20 mg), maar die zelden ernstig zijn. Verder onderzoek met middelen zoals pregabaline die hun werkzaamheid aangetoond hebben bij neuropathische pijn, is wenselijk.

Tabel. Verbetering van pijn met duloxetine 60 mg per dag versus placebo.	Primaire uitkomstmaat		Secundaire uitkomstmaat
	$\geq 50\%$ verbetering in pijn na maximum 12 weken	$\geq 30\%$ verbetering in pijn na maximum 12 weken	
	RR (95% BI)	NNT (95% BI)	RR (95% BI)
Diabetische neuropathie	1,73 (1,44 tot 2,08)	5 (4 tot 7)	1,53 (1,33 tot 1,75)
Fibromyalgie	1,57 (1,20 tot 2,06)	8 (4 tot 21)	1,52 (1,24 tot 1,85)
Pijn bij patiënten met ernstige depressie	1,37 (1,19 tot 1,59)	8 (5 tot 14)	1,27 (1,15 tot 1,40)
Centrale neuropathie	geen effect		



## Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is zorgvuldig uitgevoerd. De data-extractie gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Toch moeten we de resultaten met een zekere terughoudendheid bekijken. De onderzoekers brachten in deze ene review een heel aantal indicaties samen voor één en dezelfde molecule. Vermits op één na alle geïncludeerde studies gefinancierd zijn door de producent van duloxetine, kan men zich afvragen of de auteurs hier misschien een maximum aan therapeutische indicaties wilden uithalen. Daarom is het wenselijk om de resultaten te bekijken per indicatie.

- Diabetische neuropathische pijn: placebo blijft hier de belangrijkste vergelijking, vermits voor de andere moleculen al een zekere werkzaamheid is aangetoond. In de enige studie die duloxetine vergelijkt met pregabaline komen de resultaten niet overeen met wat we in de literatuur vinden. De studie die duloxetine vergelijkt met amitriptyline bevat weinig patiënten (n=62) en voldoet niet aan de inclusiecriteria, maar volgens de auteurs was dit de enige studie die de 2 moleculen met elkaar vergelijkt voor deze indicatie.
- Fibromyalgie: naast pijn is het verlies van functionele capaciteiten even belangrijk voor de patiënt. De evaluatie van de functionele capaciteiten zou dus een relevant secundair eindpunt kunnen zijn.
- Pijnlijke fysieke symptomen bij ernstige depressie: deze indicatie is een te vage klinische entiteit, zonder duidelijke inclusiecriteria voor de patiënten op het vlak van soort pijn, intensiteit en lokalisatie.
- Centrale neuropathische pijn: aangezien er slechts 1 (kleine) studie beschikbaar is, kunnen we hier niet spreken van een meta-analyse.

De primaire uitkomstmaat (verbetering van de pijn) is in alle studies geëvalueerd tot maximum 12 weken, terwijl het om chronische pathologieën gaat. We weten dus niets over het langere termijneffect van duloxetine. De studie-uitval is hoog (minstens 20%) en niet alle resultaten van de secundaire eindpunten zijn vermeld voor elke indicatie.

Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebruikten de auteurs de gevalideerde Cochrane methode en deze resultaten zijn goed be-

schreven. Van de 18 geïncludeerde studies zijn er volgens de auteurs slechts 3 zonder risico van bias. In 8 studies was er een risico voor minstens 1 vorm van bias en in 7 studies was er een onduidelijk risico voor minstens 2 vormen van bias. De auteurs merken op dat dezelfde auteurs betrokken zijn bij verschillende studies en dat de methodologie door de producent ontwikkeld is, en dat er desondanks in de studies toch geen verbetering merkbaar is voor de risico's van bias en gegevens blijven ontbreken.

## Resultaten in perspectief

In vergelijking met placebo is er een zekere werkzaamheid vastgesteld van duloxetine voor de behandeling van diabetische neuropathie. Dat gaat wel vaak gepaard met ongewenste effecten en de werkzaamheid is niet rechtstreeks vergeleken met referentiebehandelingen zoals amitriptyline, gabapentine en pregabaline. Ook deze moleculen hebben hun ongewenste effecten, maar duloxetine is voor deze indicatie zeker niet de eerste keuze<sup>2</sup>. Voor de behandeling van fibromyalgie stelden de auteurs een NNT vast van 8 om minstens 50% verbetering in pijn te bekomen, waardoor duloxetine waarschijnlijk ook hier niet de voorkeur geniet. De werkzaamheid van de klassieke pijnstillers is beperkt en er treden vaak ongewenste effecten op o.a. het risico van afhankelijkheid van sommige pijnstillers indien ze niet correct voorgeschreven zijn<sup>3</sup>. De fysiopathologische kennis van fibromyalgie is nog in ontwikkeling en de behandeling blijft dus nog zeer empirisch en beperkt op het vlak van werkzaamheid. De medicamenteuze optie is maar een klein onderdeel van de beschikbare behandelingsopties voor de patiënt. Eerst en vooral heeft de patiënt duidelijke informatie nodig over de evolutie van de aandoening, over haalbare behandelingsopties en over het te verwachten effect van geneesmiddelen. Zoals de auteurs vermelden, is het analgetische effect moeilijk te onderscheiden van het antidepressieve effect. Hun systematisch overzicht toont aan dat duloxetine een optie kan zijn bij fibromyalgie mits goede voorlichting van de patiënt.

De werkzaamheid van duloxetine voor de behandeling van pijnlijke fysieke symptomen bij ernstige depressie kunnen we omwille van de onduidelijke klinische entiteit niet beoordelen.

Voor de evaluatie van de werkzaamheid voor de behandeling van centrale neuropathische pijn zijn meer studies nodig. De auteurs konden hiervoor immers maar 1 kleine studie includeren, waardoor er ook geen meta-analyse mogelijk was.

De ongewenste effecten van duloxetine zijn frequent en vaak dosisgebonden (verhoogde bloeddruk, leveraantasting). Er zijn ook talrijke interacties mogelijk<sup>4</sup>. Deze vaststellingen maken de evaluatie van de risicobatenverhoudingen er niet gemakkelijker op.

Referenties zie *website*

Financiering van de studie Institute of Neurology (U.K.); National Institute for Health Research University College London Biomedical Research Centre (UK); medewerking van onderzoekers van het National Institute for Biomedical Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur verklaart diverse vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en werkte mee aan één van de geïncludeerde studies.

Merknaam: duloxetine: Cymbalta®

## Besluit van Minerva

Deze ambitieus opgezette systematische review met meta-analyse richt zich niet op één klinische entiteit maar op een molecule en toont aan dat duloxetine statistisch significant effectiever is dan placebo voor de behandeling op korte termijn (12 weken) van diabetische neuropathie en pijn door fibromyalgie. De dosis van 60 mg lijkt het meest geschikt. Duloxetine leidt frequent tot ongewenste effecten, maar deze zijn zelden ernstig.

## Voor de praktijk

De richtlijnen vertrekken over het algemeen van één of meerdere klinische entiteiten en niet van een molecule voor verschillende mogelijke indicaties. SIGN beveelt duloxetine aan (60 mg per dag) voor de behandeling op korte termijn (12 weken) van diabetische neuropathie en pijn door fibromyalgie als andere eerstekeuze medicamenteuze behandelingen falen (GRADE A)<sup>5</sup>. Dit systematisch overzicht bevestigt het nut van duloxetine als onderdeel van de weinige medicamenteuze opties die we aan patiënten met deze problemen kunnen voorleggen, op voorwaarde dat we hen zeer goed informeren over de beperkingen en de ongewenste effecten. Andere behandelingsopties zoals fysieke conditietraining en cognitieve gedragstherapie komen ook in aanmerking<sup>5-7</sup>.

# Ideaal gewicht, overgewicht en obesitas: de klinische impact van het metabool syndroom

## Klinische vraag

### Achtergrond

Een verhoogde BMI gaat gepaard met een groter risico van mortaliteit<sup>1</sup>. Anderzijds wezen studies uit dat obesitas met een BMI van 25 tot 30 kg/m<sup>2</sup> tot een lagere globale mortaliteit leidt dan een normaal gewicht<sup>2</sup>. Sommige mensen met overgewicht of obesitas zijn, ondanks meer vetweefsel, metabool gezond, in tegenstelling tot sommige mensen met een normaal gewicht. Tot op heden wisten we niet in welke mate metabole fenotypes de mortaliteit en de morbiditeit door een hogere BMI beïnvloeden. De hier besproken meta-analyse probeert daar een antwoord op te geven.

Is overgewicht of obesitas zonder metabole problemen goedaardig, dus zonder verhoogd risico van morbiditeit en mortaliteit?

### Samenvatting

#### Duiding

Michel de Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale de l'Université catholique de Louvain

#### Referentie

Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:758-69.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Embase, PubMed (1950 tot juni 2013); meeting-abstracts van verenigingen in het domein van de endocrinologie (o.a. Europese) van 2011 en 2012
- handmatige zoektocht in de referentielijsten van belangrijke Engelstalige artikels.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectief, observationeel, **cross-sectioneel onderzoek**; patiënten verdeeld over 3 BMI-categorieën (normaal: BMI  $\geq 18$  en  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, overgewicht: BMI  $\geq 25$  en  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>, obesitas: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>); binnen deze BMI-categorieën was een evaluatie vereist volgens metabole status (gezond/niet gezond); globale mortaliteit, fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen als uitkomstmaten
- exclusiecriteria: retrospectieve studies, studies die verschillende afkapwaarden gebruikten voor het bepalen van de BMI, die binnen de BMI-categorieën niet stratificeerden voor metabole status of die geen cijfers vermeldden over het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen per groep
- 1 143 studies gevonden; 12 voldeden aan de inclusiecriteria (8 prospectieve en 4 cross-sectionele).

#### Bestudeerde populatie

- 67 127 volwassenen (780 tot 17 544 per studie), 11 tot 51% rokers (N=8), met matige fysieke activiteit (N=5), zonder cardiovasculaire aandoeningen (N=6), met voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen van 20 tot 37% (N=2)
- evaluatie van de metabole status volgens de Adult treatment Panel III-criteria (N=8), de International Diabetes Federation-criteria (N=2) of via het opsporen van insulineresistentie en/of inflammatoire markers (N=2)
- verdeling van de deelnemers over 6 groepen:
  - ~ referentiegroep: normaal gewicht zonder metabole problemen
  - ~ 5 blootgestelde groepen: overgewicht zonder metabole problemen, obesitas zonder metabole problemen, normaal gewicht met metabole problemen, overgewicht met metabole problemen, obesitas met metabole problemen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, acuut coronair syndroom, hospitalisatie voor onstabiele

angor of coronarografie met noodzaak van angioplastiek of coronaire overbrugging, congestief hartfalen, CVA, TIA, claudicatio) vergeleken tussen de blootgestelde en de referentiegroep

- secundaire uitkomstmaten: vergelijking van klinische kenmerken in functie van de BMI-categorieën (diastolische en systolische bloeddruk, buikomtrek, HDL-cholesterol, triglyceriden, glucose, LDL-cholesterol en insulineresistentie)
- evaluatie van de statistische heterogeniteit tussen de studies met de **I<sup>2</sup> van Higgins** en analyse volgens het **random effects model** indien noodzakelijk
- metaregressie-analyse en variantie-analyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten: *zie tabel blz. 109*
  - ~ personen met een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> hebben na 10 jaar een verhoogd risico van totale mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met personen met een BMI  $\geq 18$  en  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, onafgezien van de metabole status
  - ~ onafgezien van hun gewicht hebben personen met metabole problemen een verhoogd risico van totale mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met gezonde personen met een BMI  $\geq 18$  en  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>.
- secundaire uitkomstmaten: systolische en diastolische bloeddruk, buikomtrek en insulineresistentie verhogen significant bij toename van de BMI, zowel bij metabool gezonde als niet-gezonde personen; HDL-cholesterol vermindert significant bij toename van de BMI; geen verband tussen BMI en triglyceriden, glucose en LDL-cholesterol.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met metabool gezonde personen met een normaal gewicht, personen met obesitas een verhoogd risico hebben van ongewenste gebeurtenissen op lange termijn, ook al hebben ze geen metabole problemen. Dat suggereert dat er geen gezonde vorm bestaat van overgewicht of obesitas.

Financiering van de studie Leadership Sinai Centre for Diabetes, Canadian Diabetes Association, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Ontario Ministry of Research and Innovation

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

## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten slechts in 2 databanken. Het is een beetje verrassend dat ze supplementair alleen zochten in de congresabstracten van de Endocrine Society en de European Society of Endocrinology. De gebruikte MeSH-termen zijn wel goed omschreven. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies. De derde onderzoeker loste eventuele tegenstrijdigheden op. De in- en exclusiecriteria van de studies zijn duidelijk beschreven. De auteurs evalueerden de kwaliteit van de cohortstudies die werden geïncludeerd in de meta-analyse, aan de hand van The Newcastle-Ottawa Scale. Door de variabele interobserverbetrouwbaarheid van deze scorelijst naargelang de items en door de beperkte validiteit, wordt wel aangedrongen op een revisie van het gebruik van deze schaal<sup>3</sup>. De statistische analyses zijn correct omschreven en de auteurs voerden meerdere analyses uit om goed de variabelen te kunnen opsporen die belangrijk zijn voor het verklaren van de bekomen resultaten. Op basis van een **funnel plot** evalueerden ze het risico van **publicatiebias**.

## Interpretatie van de resultaten

Het eerste probleem is de definitie van metabool syndroom<sup>4</sup>. Voor de definitie van dit concept vinden we min of meer goed omschreven criteria terug: insulineresistentie (naargelang de specialisten kan deze definitie verschillen), glykemiestoornissen (glucose-intolerantie of abnormaal verhoogde postprandiale glykemie of type 2-diabetes), morfologische problemen (obesitas met een BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> of verhoogde buikomtrek, met ook hier verschillende waarden naargelang de groep specialisten), verhoogde bloeddruk (waarden variëren tussen  $\geq 130/85$  mmHg en  $\geq 140/90$  mmHg), dyslipidemie (ook variabele waarden naargelang de specialisten die de criteria bepalen), al of niet micro-albuminurie. De definities van metabool syndroom zijn dus niet eenduidig en vormen een combinatie van morfologische, fysiologische en biochemische problemen die evolueren in functie van de tijd. Deze problemen zouden de betrokken persoon vatbaarder maken voor atherosclerose en/of type 2-diabetes (in dit geval moet diabetes uit de definitie worden verwijderd) en voor de vasculaire complicaties.

Het tweede probleem is de beoordeling van de toename van cardiovasculaire risico's. Kalibratie is de capaciteit van een meetinstrument om een aantal gebeurtenissen

te voorspellen. In een kleine Nederlandse cohortstudie bv. is de SCORE-tabel het meest precies gebleken om het risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis te voorspellen bij personen met een normale glucosetolerantie, terwijl de UKPDS-tabel preciezere resultaten gaf bij personen met intermediaire hyperglykemie<sup>5-6</sup>. Vermits het metabool syndroom verschillende combinaties van criteria bevat, weten we niet of al deze combinaties leiden tot een even groot risico. Het is dus moeilijk om in te schatten in hoeverre de meetinstrumenten voldoende precies zijn.

Een derde opmerking gaat over het ontbreken van een aantal bekende cardiovasculaire risicofactoren zoals tabagisme, geslacht en familiale cardiovasculaire antecedenten, terwijl het concept metabool syndroom wel bedoeld is om patiënten met een verhoogd risico van cardiovasculaire complicaties op te sporen. In de hier besproken studie is de doelstelling wel bereikt, ook al waren de bekende cardiovasculaire risicofactoren niet geïncludeerd in de definitie van metabool syndroom.

Ten slotte het belangrijkste aspect: opsporing van het metabool syndroom zou maar zinvol zijn als hier ook specifieke, klinisch werkzame maatregelen kunnen aan verbonden worden, al dan niet medicamenteus, die verschillend zijn van de courante behandeling van elke component van het metabool syndroom<sup>6</sup>. Een dergelijke therapeutische optie is ons momenteel niet bekend.

**Tabel. Relatief risico van cardiovasculaire gebeurtenissen en/of totale mortaliteit in vergelijking met de referentiegroep (normaal gewicht zonder metabole problemen).**

Groep	RR (95%)	RR (95% BI) na 10 jaar <sup>1</sup>	RR (95% BI) na sensitiviteitsanalyse <sup>2</sup>
Overgewicht + gezond	1,10 (0,90 tot 1,24)	1,21 (0,91 tot 1,61)	
Obesitas + gezond	1,19 (0,98 tot 1,38)	1,24 (1,02 tot 1,55)	
Normaal gewicht + niet gezond	3,14 (2,36 tot 3,93)		3,79 (3,19 tot 4,34)
Overgewicht + niet gezond	2,70 (2,08 tot 3,30)		3,09 (2,80 tot 3,25)
Obesitas + niet gezond	2,65 (2,18 tot 3,12)		2,79 (2,56 tot 3,01)

<sup>1</sup> beperking van de analyses tot studies met minimum 10 jaar opvolging

<sup>2</sup> sensitiviteitsanalyses om de heterogeniteit te beperken

## Referenties

- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
- Hartling L, Milne A, Hamm MP, et al. Testing the Newcastle Ottawa Scale showed low reliability between individual reviewers. *J Clin Epidemiol* 2013;66:982-93.
- Le syndrome métabolique: une construction artificielle inutile aux soins. *Rev Prescrire* 2006;26:444-7.
- van der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, et al. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: the Hoom study. *Diabetes Care* 2009;32:2094-8.
- Chevalier P. Welke cardiovasculaire risicotabel gebruiken? *Minerva online* 27/05/2010.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse heeft, naast de moeilijkheden met de definiëring en de diagnostische criteria van het metabool syndroom, een aantal methodologische beperkingen. Uit de resultaten blijkt dat obesitas op lange termijn een verhoogd risico inhoudt van totale mortaliteit en/of van cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met een normaal gewicht, zelfs als er geen sprake is van metabole problemen. Het concept 'metabool syndroom' is momenteel niet zozeer een klinisch concept dat nuttig is bij de aanpak van patiënten, maar eerder een uitdaging om fysiopathologische mechanismen op te sporen die farmaceutische firma's op het spoor kunnen zetten van nieuwe moleculen.

## Voor de praktijk

Specifieke richtlijnen voor de aanpak van het metabool syndroom zijn ons niet bekend. De combinatie van talrijke criteria en verschillende definities maken dat dit concept klinisch moeilijk bruikbaar is. Er bestaat ook geen specifieke, al dan niet medicamenteuze, aanpak van het metabool syndroom die voor de patiënt klinisch gunstiger zou zijn dan de behandeling van elk van de componenten van het metabool syndroom.



# Acute cholecystitis: onmiddellijke of uitgestelde laparoscopische cholecystectomie?

## Achtergrond

Acute cholecystitis komt veel voor en de socio-economische impact ervan is groot. In sommige landen bedraagt het percentage daghospitalisaties voor laparoscopische cholecystectomie meer dan 50%; in België is dat slechts 3% omwille van een ander financieringssysteem voor daghospitalisatie<sup>1</sup>. Over het optimale tijdstip voor operatie bij een acute cholecystitis is er nog geen eensgezindheid. De klassieke behandeling bestaat uit een chirurgische interventie die pas plaatsvindt na een afkoelingsperiode. Gezien de frequentie van de pathologie was een gerandomiseerde gecontroleerde studie die onmiddellijke cholecystectomie vergelijkt met uitgestelde cholecystectomie wenselijk, zowel voor medische als voor economische redenen.

## Samenvatting

### Duiding

Jan Lerut, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles

### Referentie

Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93.

## Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: 618 volwassenen met symptomen van acute cholecystitis (=minstens 3 van de volgende criteria: pijn rechts boven in de buik, positief teken van Murphy, leucocytose of rectale temperatuur >38°C); laparoscopische cholecystectomie mogelijk binnen de 24 u na opname; cholecystolithiasis of cholecystitis radiologisch bewezen; deelname van 35 ziekenhuizen in Duitsland en Slovenië gedurende over het algemeen 4 jaar
- exclusiecriteria: ASA (American Society of Anesthesiology)-status IV en V, septische shock, galblaasperforatie of -abces, laparoscopische chirurgie niet mogelijk, levensverwachting minder dan 48 uur, zwangerschap of borstvoeding, contra-indicatie voor moxifloxacin.

## Onderzoekopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, multicenter, open-label studie
- 618 patiënten gerandomiseerd over:
  - ~ onmiddellijke laparoscopische cholecystectomie (n=304) binnen de 24 u na hospitalisatie
  - ~ conservatieve behandeling gevolgd door electieve cholecystectomie tussen dag 7 en dag 45 van de studie (n=314)
- in de onmiddellijke operatiegroep bedroeg de gemiddelde leeftijd 55 jaar en was 63% vrouw; in de uitgestelde groep was de gemiddelde leeftijd 56 jaar met 55% vrouwen
- opvolgconsultatie op dag 75 na opname in de studie
- behandeling van alle patiënten met moxifloxacin 400 mg per dag gedurende minstens 48 u, en tot op het moment van klinische respons en van normalisatie van inflammatoire markers.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: morbiditeit binnen de 75 dagen na inclusie, geëvalueerd op dag 75 en gedefinieerd als het optreden van klinisch relevante complicaties (op basis van een morbiditeitscore<sup>2</sup>)
- secundaire uitkomstmaten: morbiditeit over de 75 studiedagen; conversiegraad van laparoscopie naar open chirurgie; verandering van antibioticum wegens intolerantie of geen respons; mortaliteit binnen de 75 studiedagen; kosten en kosteneffectiviteit; totale hospitalisatieduur; hospitalisatieduur na cholecystectomie

## Klinische vraag

Wat is het optimale tijdstip van operatie bij patiënten met acute cholecystitis die daarnaast in goede gezondheid verkeren?

tiviteit; totale hospitalisatieduur; hospitalisatieduur na cholecystectomie

- **per protocol analyse, intention to treat analyse.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: morbiditeit: 12% (n=35) in de onmiddellijke operatiegroep versus 33,3% (n=86) in de uitgestelde groep; meer morbiditeit in beide groepen bij patiënten met een ASA-status >2
- secundaire uitkomstmaten voor onmiddellijke versus uitgestelde groep: conversie van laparoscopie naar open chirurgie: even groot in beide groepen (30% versus 33%); verandering van antibioticum: 7,2% versus 9,9%; mortaliteit op dag 75: 0,3% in beide groepen; totale hospitalisatieduur: 5,4 versus 10 dagen; hospitalisatieduur na cholecystectomie: 4,68 versus 4,89 dagen; kosten: 46% hoger in de uitgestelde groep (4262 € versus 2919 € in de onmiddellijke operatiegroep)
- bijkomende interventies: endoscopische retrograde cholangio-pancreatografie, endoscopie van oesofagus en gastroduodenum, en echografie; onmiddellijke cholecystectomie vond plaats na gemiddeld 0,6 dagen (mediaan 1,0; range van 0,0 tot 4,0) versus na gemiddeld 25,1 dagen in de uitgestelde groep (mediaan 23,0; range van 1,0 tot 99,0); gemiddelde operatietijd van 67 uur en 71 minuten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in deze grote, gerandomiseerde studie, laparoscopische cholecystectomie binnen de 24 u na hospitalisatie superieur is aan een conservatieve behandeling op het vlak van morbiditeit en kosten. De auteurs menen dus dat laparoscopische cholecystectomie de voorkeursbehandeling moet worden voor acute cholecystitis bij patiënten die in aanmerking komen voor chirurgie.

**Financiering van de studie** Bayer Vital GmbH leverde de geneesmiddelen maar kwam in geen enkele fase van de studie tussen; University Hospital of Heidelberg.

**Belangenconflicten van de auteurs** één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van Bayer Vital GmbH voor deze studie en 3 auteurs kregen van Bayer vergoedingen voor diverse redenen; de overige 18 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.



## Methodologische beschouwingen

Zowel de ethische comités van de verschillende deelnemende ziekenhuizen als de Duitse overheid (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) keurden het onderzoeksprotocol goed. De selectie van de ziekenhuizen gebeurde op basis van hun ervaring met laparoscopische cholecystectomie (chirurgen en gastro-enterologen). De gegevens van deze grote, gerandomiseerde, prospectieve studie werden centraal verwerkt. De toewijzing van de patiënten en de in- en exclusiecriteria zijn goed en correct beschreven. De onderzoekers kozen voor moxifloxacin omwille van het brede spectrum en de goede penetratie. De opvolging van de resultaten gebeurde volgens een welbepaald stramien tot 75 dagen na inclusie in de studie. Voor de primaire statistische analyse gebruikten de auteurs per protocol en intention to treat analyses. Voor de steekproefgrootte gingen ze uit van de veronderstelling dat in elke groep 16% van de patiënten complicaties zou ondervinden. Equivalentie tussen beide groepen was bepaald als een verschil in morbiditeit van minder dan 10% tussen de 2 groepen na 75 dagen. De belangenconflicten van sommige auteurs zouden geen rol mogen spelen aangezien het hier om een chirurgische interventie gaat.

## Resultaten in perspectief

De zes inclusiecriteria voor deze studie zijn goed omschreven. Het belangrijkste inclusie criterium was de mogelijkheid van laparoscopische cholecystectomie binnen de 24 uur na hospitalisatie. Om een homogene steekproef te bekomen excludeerden de auteurs patiënten met een operatief risico (ASA IV en V), septische shock, galbaasperforatie of -abces, levensverwachting minder dan 48 uur, zwangerschap of borstvoeding, en

patiënten met contra-indicatie voor moxifloxacin. De resultaten van deze grote studie bevestigen wat eerder was aangetoond in een kostenbatenanalyse van Wilson et al. in 2010<sup>3</sup>. Deze auteurs stelden vast dat bij acute cholecystitis vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie goedkoper is voor de patiënt dan uitgestelde electieve chirurgie (besparing van 820 pond per patiënt) en leidt tot een betere kwaliteit van leven. Deze analyse was grotendeels gebaseerd op een meta-analyse van de Cochrane Collaboration<sup>4</sup>, die aantoonde dat vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie (binnen de 24 uur na de diagnose van galkoliek) de morbiditeit vermindert in vergelijking met uitgestelde electieve laparoscopische cholecystectomie (gemiddelde wachttijd van 4,2 maanden). De resultaten van deze meta-analyse zijn gebaseerd op 1 studie met hoog risico van bias en de auteurs pleitten als besluit voor verdere gerandomiseerde klinische studies. In een retrospectieve analyse (2011) bij 4 113 Zwitserse patiënten die een cholecystectomie ondergingen, was onmiddellijke chirurgie gunstiger op het vlak van postoperatieve complicaties, hospitalisatieduur en noodzaak aan nieuwe operatie<sup>5</sup>.

## Referenties

1. Van de Sande S, Swartenbroekx N, Van de Voorde C, et al. Evolutie van daghospitalisatie: impact van de financiering en regelgeving. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Reports 192A. D/2012/10.273/89.
2. Weigand K, Koninger J, Encke J, et al. Acute cholecystitis - early laparoscopic surgery versus antibiotic therapy and delayed elective cholecystectomy: ACDC-study. *Trials* 2007;8:29.
3. Wilson E, Gurusamy K, Cluud C, Davidson BR. Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2010;97:210-9.
4. Gurusamy KS, Koti R, Fusai C, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for uncomplicated biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.
5. Banz V, Gsponer T, Candinas D, Güller U. Population-based analysis of 4113 patients with acute cholecystitis: defining the optimal timepoint for laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 2011;254:964-70.
6. SAGES. Guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, January 2010.
7. HAS. Quand faut-il faire...une cholécystectomie ? Haute Autorité de Santé, janvier 2013.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte studie toont aan dat bij volwassenen met een acute, ongecompliceerde cholecystitis en zonder majeure co-morbiditeit (ASA I en II), een vroegtijdige laparoscopische interventie (binnen de 24 uur na hospitalisatie) medisch en economisch verantwoord is. Deze resultaten bevestigen wat al eerder was vastgesteld. De interventie uitstellen verhoogt het risico van complicaties en de kosten.

## Voor de praktijk

De richtlijnen van de Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) pleiten al sinds 2010 voor vroegtijdige laparoscopische cholecystectomie in het geval van acute cholecystitis, vooral omdat het risico van complicaties niet toeneemt, en de kosten en de hospitalisatieduur verminderen (niveau van bewijskracht I, GRADE A)<sup>6</sup>. De Franse HAS beveelt een interventie aan binnen de 72 uur (zonder referenties of niveau van bewijskracht)<sup>7</sup>. De hier besproken studie bevestigt dat een snelle laparoscopische chirurgie (ideaal gezien binnen de 24 uur) gunstig is voor alle patiënten met acute cholecystitis, tenminste als hun gezondheidstoestand dit toelaat. Deze aanbeveling vraagt wel een belangrijke organisatie binnen de ziekenhuizen en de diensten voor interne geneeskunde en gastro-enterologie en chirurgie voor de aanpak van acute cholecystitis. Omdat deze pathologie frequent voorkomt zou deze aanbeveling een (zeer) gunstig economisch effect kunnen hebben door de vermindering van de hospitalisatieduur en van het aantal herhospitalisaties.

# Gabapentine voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid: resultaten nog te bevestigen

## Achtergrond

Volgens de WHO is wereldwijd 5,9% van de mortaliteit en 5,1% van de ziekte last en de ongevallen (gemeten in DALY of 'disability-adjusted life-years') te wijten aan problematisch alcoholgebruik<sup>1</sup>. In landen met een gemiddeld tot hoog inkomen schat men de kosten door alcoholproblemen op meer dan 1% van het BNP. Problematisch alcoholgebruik is dus een belangrijke vermijdbare risicofactor voor ziekte. Alcoholisme is een cyclische chronische aandoening, gekenmerkt door een compulsief gebruik, de onmogelijkheid om te stoppen niettegenstaande de negatieve gevolgen, en ontwenningssverschijnselen bij het stoppen met drinken. Voor de medicamenteuze behandeling van alcoholafhankelijkheid zijn er relatief weinig geneesmiddelen beschikbaar. In de hier besproken studie onderzoeken de auteurs het effect van gabapentine, een geneesmiddel dat structureel gerelateerd is aan de neurotransmitter GABA (gamma-aminoboterzuur).

## Samenvatting

### Duiding

Michel de Jonghe,  
Dominique Lamy,  
Centre Académique de  
Médecine Générale de  
l'Université catholique  
de Louvain

### Referentie

Mason BJ, Quello S, Goodell V, et al. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:70-7.

## Bestudeerde populatie

- rekrutering van 150 ambulante patiënten via publieke aankondigingen of internet, door een Californisch onderzoeksinstituut tussen 2004 en 2010
- inclusiecriteria: ouder dan 18 jaar en voldoen aan de DSM-IV-criteria voor alcoholafhankelijkheid, geen alcoholgebruik gedurende minstens 3 dagen vóór inclusie
- exclusiecriteria: risico van ernstige ontwenningssverschijnselen (CIWA-Ar-score: Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised), langer dan 1 maand zonder alcoholgebruik, afhankelijk van andere producten dan alcohol of tabak, positieve urinetest voor o.m. benzodiazepines, cocaïne, tetrahydrocannabinol, methamfetamine, methadon of opioïden, klinisch relevante medische of psychiatrische aandoening.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, unicenter, dubbelblinde studie:
  - ~ gabapentine 900 mg (n=54)
  - ~ gabapentine 1 800 mg (n=47)
  - ~ placebo (n=54)
- studieduur: 12 weken
- wekelijkse counseling; follow-up na 12 weken bij alle deelnemers; exploratieve follow-up voor 65 patiënten waarvan de gegevens zowel na 12 als na 24 weken beschikbaar waren
- maandelijkse urinetesten en bepaling van  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT)-waarden voor het opsporen van middelenmisbruik.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: complete abstinentie en mate van niet-excessieve alcoholinname tijdens de 12 weken studieduur
- secundaire uitkomstmaten: alcohol craving (Alcohol Craving Questionnaire Short Form), slaapproblemen (Pittsburgh Sleep Quality Index), stemming (Beck Depression Inventory II) en GGT-waarden
- **intention to treat analyse**
- analyse met het **fixed effects model**.

## Resultaten

- 150 deelnemers geïncludeerd; gemiddelde studieduur: 9,1 weken (SD 3,8); geen verschil tussen beide studiegroepen ( $p=0,52$ )

## Klinische vraag

Heeft gabapentine bij alcoholafhankelijkheid een gunstig effect op de totale abstinentiegraad, de vermindering van excessief drinken, alcoholgerelateerde slaapproblemen, dysforie en craving, en hebben hogere doses meer effect?

- studie-uitval: 65/150; 60 hiervan werden beschouwd als 'non-responders' vermits ze alcohol gebruikten vooraleer de studie gestopt was
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ complete abstinentie na 12 weken: 4,1% (95% BI van 1,1% tot 13,7%) in de placebogroep; 11,1% (95% BI van 5,2% tot 22,2%) in de gabapentine 900 mg groep en 17% (95% BI van 8,9% tot 30,1%) in de gabapentine 1 800 mg groep; significant lineair dosisgerelateerd effect voor gabapentine versus placebo ( $p=0,04$ ); grootste effect voor gabapentine 1 800 mg met een **NNT** van 8
  - ~ niet-excessief drinken: 22,5% (95% BI van 13,6% tot 37,2%) in de placebogroep; 29,6% (95% BI van 19,1% tot 42,8%) in de gabapentinegroep 900 mg en 44,7% (95% BI van 31,4% tot 58,8%) in de gabapentinegroep 1 800 mg; significant lineair dosisgerelateerd effect voor gabapentine versus placebo ( $p=0,02$ ); NNT voor gabapentine 1 800 mg van 5
- secundaire uitkomstmaten: lineair dosiseffect voor craving ( $F_2=3,56$ ;  $p=0,03$ ), slaapproblemen ( $F_2=136$ ;  $p<0,001$ ) en stemmingsstoornissen ( $F_2=7,37$ ;  $p=0,001$ )
- exploratieve analyse bij 65 deelnemers met follow-up na 12 én na 24 weken: gabapentine behoudt een significant lineair dosiseffect voor complete abstinentie, aantal alcoholinnames per week en aantal dagen met excessief drinken per week
- geen ernstige, geneesmiddelgerelateerde ongewenste effecten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gabapentine (in het bijzonder de dosis van 1 800 mg per dag) effectief is voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid en symptomen zoals slaapproblemen, stemmingsstoornissen en craving en een gunstig veiligheidsprofiel heeft. Gabapentine kan een belangrijke therapeutische optie zijn bij de medicamenteuze aanpak van alcoholafhankelijkheid.

Financiering van de studie NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) en Pfizer Pharmaceuticals Inc. die gabapentine en placebo leverden; beide sponsors zijn in geen enkele fase van de studie tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur kreeg vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's voor diverse redenen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Voor de definitie van alcoholafhankelijkheid baseerden de auteurs zich op de DSM-IV<sup>2</sup>. Zowel voor de beoordeling van afhankelijkheid als voor de evaluatie van slaapproblemen, stemmingsstoornissen en craving, gebruikten ze gestandaardiseerde en internationaal erkende meetinstrumenten. Deze resultaten werden gevalideerd door systematische bloed- en urinetesten tijdens de follow-up. De randomisatieprocedure is correct beschreven. De actieve geneesmiddelen en de placebo's hadden dezelfde vorm, kleur, smaak en dezelfde posologie. Therapietrouw werd wekelijks gecontroleerd door de blisters manueel te tellen. Alle deelnemers kregen psychosociale begeleiding volgens de aanbevelingen van een handboek geschreven door één van de auteurs. De graad van complete abstinentie en van niet-excessief drinken zijn duidelijke primaire uitkomstmaten die niet voor verschillende interpretaties vatbaar zijn. De demografische en de klinische kenmerken bij aanvang verschilden niet tussen de 3 groepen en de studieresultaten zijn duidelijk weergegeven. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat principe, berekenden de NNT's en registreerden correct alle ongewenste effecten. De studie heeft ook enkele methodologische beperkingen. Ze is uitgevoerd in 1 centrum bij een vrij selectieve populatie: patiënten die gemiddeld 5 dagen per week dronken, die in staat waren om 3 dagen vóór de aanvang van de studie te stoppen en zonder misbruik van andere middelen (behalve roken). Het betekent dat in de praktijk veel patiënten uitgesloten waren. Ten slotte was de studie-uitval vrij groot (44%).

## Resultaten in perspectief

Psychosociale begeleiding van de patiënt en zijn omgeving zijn primordiaal bij de behandeling van alcoholafhankelijkheid<sup>3</sup>. Slechts weinig geneesmiddelen zijn erkend voor dit probleem. In België hadden alleen acamprosaat en disulfiram de indicatie voor ondersteuning bij het stoppen met drinken. In 2014 is ook nalmefeen goedgekeurd

als middel om het alcoholgebruik te helpen verminderen<sup>5</sup>. In de V.S. keurde de FDA naltrexon goed voor het behoud van alcoholabstinentie in gespecialiseerd milieu. In de hier besproken studie kregen alle deelnemers psychosociale begeleiding om de motivatie, abstinentie en therapietrouw te verhogen en werden ze aangemoedigd om deel te nemen aan zelfhulpgroepen of om een andere psychosociale therapie te zoeken.

Naast de beperkingen door de selecte onderzoekspopulatie is de studie-uitval zo groot dat de interpretatie van de resultaten zeer moeilijk wordt. De eerste auteur van de hier besproken studie publiceerde in 2012 een meta-analyse over het effect van acamprosaat voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid<sup>6</sup>. De studie-uitval was ook hier hoog: op 6 111 patiënten beëindigde 57,8% van de vrouwen (n=1 317) in de acamprosaatgroep en 52,7% in de placebogroep de studie; bij de mannen (n=4 794) beëindigde 55,9% in de acamprosaatgroep en 51,9% in de placebogroep de studie.

De plaats op de markt van farmaceutische middelen was potentieel aanzienlijk en de financiële belangen evenzo. In een editoriaal van Minerva wezen we op de veroordeling indertijd van Pfizer voor het promoten van gabapentine voor niet-officieel erkende indicaties<sup>7</sup>. Momenteel is gabapentine niet erkend voor de behandeling van alcoholafhankelijke patiënten.

De resultaten van de hier besproken studie vragen om bevestiging in andere zorgcontexten en indien mogelijk in de eerste lijn.

## Referenties

1. WHO. Alcohol. Fact sheet, Updated May 2014.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE clinical guideline 115, February 2011.
4. Middelen bij alcoholisme. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, BCFI augustus 2014.
5. Alcoholverslaving: nalmefeen (Selincro®) is geen wondermiddel. Goed om weten. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, BCFI april 2014.
6. Mason BJ, Lehart P. Acamprosaat for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:497-508.
7. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(3):35.
8. Pour aider les patients alcoolodépendants à mieux vivre après le sevrage. *Rev Prescr* 2009;29:367.

## Besluit van Minerva

Deze unicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 150 ambulante, vrijwillige, recent gestopte alcoholafhankelijke patiënten, toont aan dat gabapentine, vooral de dosis van 1 800 mg, versus placebo een gunstig (mogelijk dosisgerelateerd) effect heeft op de behandeling van alcoholafhankelijkheid. Gezien de methodologische beperkingen van deze studie en omdat de medicamenteuze aanpak een beperkte rol heeft (niettegenstaande de gunstige resultaten van deze studie), kan gabapentine niet aanbevolen worden in de praktijk. Psychosociale begeleiding blijft de belangrijkste therapeutische optie.

## Voor de praktijk

Volgens NICE is psychosociale begeleiding van de patiënt en de omgeving van primordiaal belang bij de aanpak van alcoholafhankelijkheid<sup>3</sup>. De therapeutische doelstelling is langdurige abstinentie of gecontroleerd alcoholgebruik voor sommige patiënten. Bij de aanvang van de therapeutische begeleiding moet dit geverifieerd worden<sup>8</sup>. Indien een medicamenteuze ondersteuning wenselijk is in de eerste lijn, houdt men zich best aan de moleculen die behandeling van alcoholafhankelijkheid als indicatie hebben (acamprosaat, disulfiram). Als clinicus moet men alert blijven voor de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen.

Is er een verband tussen prehypertensie en de incidentie van CVA?

### Achtergrond

Prehypertensie (bloeddrukwaarde van 120-139/80-89 mm Hg) is een concept dat voor discussie vatbaar is, zowel wat betreft de definitie als de klinische consequenties. Al in 2007 beweerden auteurs dat het risico van hypertensie en het cardiovasculaire risico verschilden tussen personen met een bloeddruk van 120-129/80-84 mm Hg (laag-normaal) en deze met een bloeddruk van 130-139/85-89 mm Hg (hoog-normaal)<sup>1</sup>. De auteurs van een meta-analyse stelden vast dat hoog-normale prehypertensie het risico van CVA deed toenemen, maar laag-normale prehypertensie niet<sup>2</sup>. In één studie was er een verband tussen prehypertensie en een verhoogd risico van CVA, zelfs bij personen met een laag-normale prehypertensie<sup>3</sup> terwijl dit in een andere studie niet het geval was<sup>4</sup>. De auteurs van de hier besproken meta-analyse wilden meer duidelijkheid.

### Samenvatting

#### Duiding

Michel de Jonghe, Bénédicte Fraipont, Centre Académique de Médecine Générale de l'Université catholique de Louvain

#### Referentie

Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014;82:1153-61.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- PubMed en EMBASE tot en met mei 2013; geen taalrestrictie of restricties voor soort publicatie
- referentielijsten van mogelijk relevante studies.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
  - ~ prospectieve cohortstudies bij personen van minstens 18 jaar oud
  - ~ bloeddrukmeting en evaluatie van andere cardiovasculaire risicofactoren bij aanvang
  - ~ follow-up minstens 1 jaar met evaluatie van CVA
  - ~ studies die een RR (gecorrigeerd voor meerdere variabelen) of een HR met 95% BI rapporteren voor gebeurtenissen gerelateerd aan prehypertensie in vergelijking met de referentiegroep (<120/80 mm Hg) of studies die een RR of HR rapporteren voor laag-normale of hoog-normale prehypertensie versus de referentiegroep
- exclusiecriteria
  - ~ studies waarbij de patiënteninclusie afhankelijk was van de aanwezigheid van specifieke aandoeningen die een risicofactor kunnen vormen (bv. diabetes of andere chronische aandoening)
  - ~ studies met niet-gecorrigeerde RR of alleen gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht
  - ~ studies met gegevens afkomstig van dezelfde cohort of meta-analyse van andere cohortstudies
- inclusie van 19 prospectieve cohortstudies (13 in Azië en 6 in de V.S. en Europa) op 25 901 gevonden publicaties
- methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies: 14 van goede en 5 van redelijke kwaliteit.

#### Bestudeerde populatie

- 762 393 volwassenen; 80,4% van Aziatische afkomst
- prevalentie van prehypertensie: van 25,2 tot 54,2%; follow-up van 4 tot 36 jaar; 3 studies includeerden alleen vrouwen, 5 studies includeerden patiënten met cardiovasculaire aandoeningen bij aanvang van de studie en 2 studies patiënten met CVA.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: relatief risico van CVA bij personen met prehypertensie
- secundaire uitkomstmaten: RR van CVA bij personen met laag-normale of hoog-normale prehypertensie

- subgroepanalyses van de primaire uitkomstmaat in functie van specifieke eindpunten (fataal versus niet-fataal CVA, ischemisch of hemorragisch CVA, geslacht, gemiddelde leeftijd < 55 versus ≥55, Aziatische versus niet-Aziatische afkomst, follow-up <10 versus ≥10 jaar, al dan niet exclusie van deelnemers met een cardiovasculaire aandoening, al dan niet gecorrigeerd voor risicofactoren, goede tot redelijke studiekwaliteit)
- resultaten uitgedrukt in RR met 95% BI, heterogeniteit getoetst met  $\chi^2$  en  $I^2$  ( $I^2 >50\%$  betekent belangrijke heterogeniteit)
- analyse volgens het **fixed effects model**; bij belangrijke heterogeniteit gebruikten de auteurs het **random effects model**
- berekening van **PAR** (population attributable risk) van CVA voor prehypertensie op basis van de gepoolde RR
- opsporen van **publicatiebias** via **funnel plots**
- 11 studies met afzonderlijke gegevens voor laag-normale en hoog-normale prehypertensie.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: verhoogd risico van CVA bij patiënten met prehypertensie (RR 1,66 met 95% BI van 1,51 tot 1,81) versus patiënten met optimale bloeddruk (<120/80 mm Hg); PAR van CVA voor prehypertensie: 19,6%
- secundaire uitkomstmaten: verhoogd risico van CVA bij patiënten met laag-normale prehypertensie (RR 1,44 met 95% BI van 1,27 tot 1,63); het risico neemt nog toe bij patiënten met hoog-normale hypertensie (RR 1,95 met 95% van 1,73 tot 2,21 en  $p < 0,001$ )
- subgroepanalyses: geen significante verschillen (alle p-waarden zijn groter dan 0,05).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na correctie voor meerdere cardiovasculaire risicofactoren, personen met prehypertensie een verhoogd risico hebben van CVA. Ook al is het risico duidelijk hoger bij de populatie met hoog-normale prehypertensie, toch is er ook een toename van het risico bij personen met laag-normale hypertensie.

Financiering van de studie: geen specifieke financiering vermeld  
Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze studie.



## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten in 2 gegevensbanken, terwijl het momenteel aanbevolen is om minstens 3 databanken te raadplegen. Aan de hand van aangepaste MeSH-terminen vonden ze toch 25 901 publicaties om er uiteindelijk 19 te includeren op basis van correct beschreven in- en exclusiecriteria. De evaluatie van de methodologische kwaliteit was gebaseerd op de richtlijnen van de US Preventive Services Task Force en een lijst met aangepaste criteria<sup>5</sup>. Twee onderzoekers deden onafhankelijk van elkaar de selectie van de studies en de evaluatie van de kwaliteit. De kwaliteit was goed in 14 studies en redelijk in 5 studies. Indien nodig contacteerden de onderzoekers de oorspronkelijke auteurs van de studies. Publicatiebias werd opgespoord met funnel plots. Alle statistische analyses waren correct en de resultaten zijn helder gepresenteerd. De auteurs vermelden geen belangenconflicten.

## Interpretatie van de resultaten

13 van de 19 studies includeerden personen uit Azië en 6 studies deelnemers uit de V.S. en Europa. De extrapolatie van de resultaten is zeer beperkt aangezien 80,4% van de populatie van Aziatische oorsprong was. De follow-up van de studies was zeer variabel, 3 studies includeerden alleen vrouwen en 5 studies includeerden patiënten die bij aanvang een cardiovasculaire aandoening hadden. Al deze elementen verklaren gedeeltelijk de heterogeniteit tussen de studies. Door de aangepaste zoekstrategie konden de auteurs meer studies opnemen dan in vorige meta-analyses. En dat verklaart volgens hen waarom ze in de hier besproken meta-analyse duidelijk kunnen aantonen dat prehypertensie gepaard gaat met een verhoogd risico van CVA. Lee et al. waren in een meta-analyse van 2011 al tot dezelfde vaststelling gekomen, maar alleen voor personen met hoog-normale prehypertensie<sup>2</sup>.

Na lezing van deze resultaten is de belangrijkste vraag of we alle patiënten met een bloeddruk  $\geq 120/80$  mm Hg medicamenteus moeten behandelen? We zijn hier zeer voorzichtig: een toegenomen risico vaststellen eigen aan een specifieke situatie bewijst niet dat het risico een medicamenteuze aanpak vereist. We hebben deze problematiek al aangekaart in een editoriaal<sup>6</sup>. Anderzijds is er tot op heden geen gunstig effect aangetoond van een medicamenteuze aanpak in studies van goede methodologische kwaliteit bij een populatie met prehypertensie.

In studies met geringere methodologische kwaliteit was dat wel het geval<sup>7,8</sup>.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2011 een systematisch overzicht van goede methodologische kwaliteit over het effect van farmacotherapie bij milde hypertensie<sup>9</sup>. De auteurs includeerden 4 RCT's (8912 patiënten) over het effect van antihypertensiva versus placebo bij patiënten met een bloeddruk tussen 140/90 en 160/95 mm Hg zonder andere risicofactoren. Na 4 tot 5 jaar follow-up was de risicobatenverhouding niet gunstig voor totale mortaliteit, coronaire hartaandoeningen, CVA of totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen. In de antihypertensivagroep stopten ongeveer 5 maal meer patiënten de studie omwille van ongewenste effecten dan in de placebogroep. De populatie van deze Cochrane review is uiteraard niet dezelfde als de populatie van de hier besproken studie, maar de resultaten zetten toch aan tot nadenken vooraleer blindelings aan alle patiënten met een bloeddruk  $>120/80$  mm Hg een medicamenteuze behandeling voor te stellen.

## Referenties

1. Elliott WJ, Black HR. Prehypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:538-48.
2. Lee M, Saver JL, Chang B, et al. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1330-7.
3. Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens* 2012;30:893-900.
4. Thomas F, Blacher J, Benetos A, et al. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European Blood Pressure Classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008;26:1072-7.
5. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20:21-35.
6. Chevalier P, Debauche M. Voorkomen of creëren van ziekte? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(6):81.
7. Lüders S, Schrader J, Berger J, et al; PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487-96.
8. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, et al. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:432-40.
9. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 8.
10. Traiter une PA entre 140/90 et 160/95 mm Hg: pas de bénéfice prouvé. *Rev Prescr* 2013;33:929.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont een significant verband aan tussen prehypertensie (zowel laag-normale als hoog-normale) en het risico van CVA, maar de resultaten zijn moeilijk extrapolatiebaar.

## Voor de praktijk

Bij ons weten bestaat er geen enkele richtlijn die een medicamenteuze aanpak aanbeveelt bij patiënten met arteriële prehypertensie (120-139/80-89 mm Hg). Ook al is er geen hard bewijs voor een gunstige risicobaten verhouding van niet-medicamenteuze maatregelen om het cardiovasculaire risico te verminderen, toch verdienen deze de voorkeur: regelmatige fysieke activiteiten, beperkte zoutinname, en eventueel gewichtsverlies en beperking van excessief alcoholgebruik<sup>10</sup>.

## Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: een verschil in effectgrootte?

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

In het septembernummer van 2014 wezen we in een methodologische bijdrage op de geringe betrouwbaarheid van de resultaten, wanneer men in studies gebruik maakt van intermediaire eindpunten (surrogaateindpunten)<sup>1</sup>. Dat geldt zowel in het geval de intermediaire uitkomstmaat een oorzakelijke factor is, een subklinische factor of een factor die verband houdt met de klinische uitkomstmaat.

### Intermediaire versus klinisch relevante uitkomstmaten: hoe groot is het verschil in therapeutisch effect?

De BMJ publiceerde in 2013 een studie van Ciani et al. die enkele bijkomende elementen aanbrengt<sup>2</sup>. Deze onderzoekers wilden het therapeutische effect en het risico van bias kwantificeren en vergelijken tussen studies die biomarkers of intermediaire uitkomstmaten hanteerden en studies die klinisch relevante primaire eindpunten bij de patiënt hanteerden. In deze 'meta-epidemiologische studie' gebruikten de auteurs de metaregressietechniek, een techniek die bedoeld is om het verband te onderzoeken tussen de studiekenmerken en de vastgestelde effectgrootte (bv. het tijdschrift dat de studie publiceert versus effectgrootte). Op basis van random effects logistische metaregressiemodellen probeerden ze een inschatting te maken van de verhouding van de odds ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen voor de studies met intermediaire eindpunten versus de studies met klinische relevante eindpunten bij de patiënt. Een ratio van de OR (ROR) >1 betekent een beter therapeutisch effect in de studies die intermediaire eindpunten gebruiken. Om rekening te houden met eventuele **confounders**, includeerden de auteurs in hun primaire analyse verschillende co-variabelen: zorgcontext, patiëntenpopulatie, soort interventie, sponsor, tijdschrift, steekproefgrootte en gemiddelde opvolgingsduur. Ze voerden ook verschillende sensitiviteitsanalyses uit en onderzochten het 'small study effect' (studies met een kleine onderzoekspopulatie leiden tot een groter effect) en het risico van **publicatiebias**. In hun meta-analyse includeerden ze de RCT's gepubliceerd in 2005 en 2006 in 6 tijdschriften met een hoge Impact Factor: de klassieke 5 grote tijdschriften (Annals of Internal Medicine, BMJ), Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Lancet) en PLoS Medicine. 511 publicaties kwamen in aanmerking voor hun onderzoek. 27% van deze publicaties gebruikte intermediaire uitkomstmaten. Uiteindelijk konden de auteurs een kwantitatieve analyse uitvoeren met 185 studies. Studies met relevante patiëntuitkomsten hadden gemiddeld meer patiënten, waren frequenter multicen-

ter studies en hadden bij chronische aandoeningen een langere gemiddelde opvolgingsduur.

Voor de primaire analyse kwamen 134 studies in aanmerking die binaire uitkomsten rapporteerden. De gepoolde OR van deze 134 studies bedroeg voor de primaire uitkomstmaat 0,51 (95% BI van 0,42 tot 0,60 met  $I^2$  91,2% en  $p < 0,001$ ) in de studies met intermediaire uitkomstmaten en 0,76 (95% BI van 0,70 tot 0,82 met  $I^2$  89,8% en  $p < 0,001$ ) in de studies met relevante patiëntuitkomsten. Het geschatte therapeutische effect lag gemiddeld 47% hoger in studies met intermediaire uitkomstmaten dan in studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt (ratio van de OR = 1,47; 95% BI van 1,07 tot 2,01;  $p = 0,02$ ). Dat verschil bleef overeind na correctie voor de studiekenmerken. Bij studies met intermediaire uitkomstmaten is de kans op de rapportering van een positief therapeutisch effect dus 2 maal hoger dan bij studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt.

Dit verschil is vergelijkbaar met het verschil in effectschatting dat is vastgesteld tussen studies met inadequate toewijzing en studies met een adequate toewijzing<sup>3</sup>.

Ridker et al. publiceerden in 2006 een onderzoek in de JAMA waarin ze eveneens vaststelden dat studies met intermediaire uitkomstmaten frequenter (67%) een positief effect rapporteerden dan studies met klinisch relevante uitkomstmaten (54%,  $p = 0,02$  voor het verschil)<sup>4</sup>. Deze auteurs zochten hiervoor in 3 klassieke hoofd tijdschriften en beperkten zich tot het cardiovasculaire domein.

### Mogelijke verklaring

In het onderzoek van de BMJ vonden Ciani et al. geen significante verschillen in risico's voor bias tussen studies met intermediaire uitkomstmaten en studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt. Het verschil in effect dat ze vaststelden is dus niet te wijten aan verschillen in risico's voor bias of aan andere studiekenmerken (bv. steekproefgrootte, publicatiebias). De auteurs menen dat het verschil in therapeutisch effect fundamenteel groter is in studies met intermediaire uitkomstmaten dan in studies met relevante uitkomstmaten bij de patiënt. Intermediaire uitkomstmaten bevinden zich op het oorzakelijke traject tussen het ontstaan van een pathologie en een relevante klinische gebeurtenis bij de patiënt, liggen dus dicht bij de pathologie en zijn daarom over het algemeen gevoeliger voor het effect van interventies met een therapeutische doelstelling.

Referenties zie website

### Attributief risico voor een populatie

Eng: Population Attributable Risk PAR

Het attributief risico voor een populatie geeft aan hoeveel extra kans op een ziekte of andere uitkomst er bestaat in een populatie als gevolg van blootstelling aan een bepaalde risicofactor. Het PAR wordt meestal als percentage weergegeven. PAR wordt als volgt berekend: incidentie van de ziekte in de totale populatie ( $I_{\text{tot}}$ ) verminderd met de incidentie in de groep die niet aan een risicofactor blootgesteld is ( $I_o$ ) gedeeld door de incidentie in de totale populatie ( $I_{\text{tot}}$ ) vermenigvuldigd met 100.

### Cross-sectioneel onderzoek

Eng: cross sectional study

Dit is een vorm van observationeel onderzoek waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden van cross-sectioneel onderzoek zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

### Fixed effects model

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

### Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe 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 te vertonen, waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord). In een funnel plot volgens de methode van Begg wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen de standaard fout (standard error) van het gestandaardiseerde gemiddelde verschil.

### $I^2$ van Higgins

De  $I^2$  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  $I^2$  is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de  $I^2$  niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een  $I^2$  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

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.

### Number needed to harm - NNH

De number needed to harm geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie.

### Number needed to treat - NNT

De number needed to treat geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

### Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

### Per protocolanalyse

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.

### Publicatiebias

Publicatiebias is een vorm van vertekening die een belangrijke rol speelt bij meta-analyses. Publicatiebias heeft te maken met de selectieve publicatie van studies, namelijk wanneer de publicatie afhankelijk is van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncledeerd.

### Verstorende factor

Eng: confounder

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

## NIEUWE KORTE BESPREKINGEN OP DE WEBSITE



### Klinische, metabole en psychologische effecten van educatieprogramma's bij diabetici

#### Referentie

Cagliardino JJ, Lapertosa S, Pfirter C, et al. Clinical, metabolic and psychological outcomes and treatment costs of a prospective randomized trial based on different educational strategies to improve diabetes care (PRODIACOR). *Diabet Med* 2013;30:1102-11.

#### Duiding

Thibault Richard, Gerhpac, CHU Charleroi-Hopital Vésale

#### Besluit

Deze studie toont aan dat bij type 2-diabetes een interventie met educatie van zowel de patiënt als de huisarts na 42 maanden een consistente verbetering geeft van de HbA1c. Het effect van deze interventie op harde eindpunten zoals morbiditeit of kwaliteit van leven is niet onderzocht.

### Geen dabigatran bij patiënten met mechanische hartkleppen

#### Referentie

Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.

#### Duiding

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

#### Besluit

Deze studie toont aan dat dabigatran bij patiënten met mechanische hartkleppen (met of zonder voorkamerfibrilleren) minder werkzaam is dan warfarine en daarentegen potentieel gevaarlijker. Wanneer anticoagulatie vereist is bij patiënten met valvulaire voorkamerfibrillatie blijven de vitamine K-antagonisten de aanbevolen behandeling.

### Barrett-oesofagus: al of niet een PPI voorschrijven?

#### Referentie

Singh, Garg SK, Singh PP, et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Cut* 2014;63:1229-37.

#### Duiding

Marc Van de Castele, Dienst Hepatologie, Universitair Ziekenhuis, KU Leuven

#### Besluit

Deze meta-analyse van observationele studies toont aan dat maagzuursecretie-inhibitoren een preventief effect hebben op de verdere maligne ontaarding bij patiënten met Barrett-oesofagus. In afwachting van de bevestiging van de resultaten in een RCT, worden deze geneesmiddelen bij patiënten met Barrett-oesofagus best alleen gebruikt voor de onderbouwde indicaties (refluxklachten, ulcusgerelateerde problemen).

### Rookstop bij COPD-patiënten: effect van gedragsinterventies

#### Referentie

Lou P, Zhu Y, Chen P, et al. Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013, 14:91.

#### Duiding

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

#### Besluit

Deze RCT bij Chinese COPD-patiënten toont het belang aan van gedragsinterventies door een team van huisarts, assistent en verpleegkundige gedurende 2 jaar voor het slagen van rookstop zonder bijkomende medicamenteuze ondersteuning. Gedragsinterventies zouden effectiever kunnen zijn dan medicamenteuze ondersteuning, maar dat is niet onderzocht in deze studie.

### Voorkamerfibrillatie en anticoagulatie: het bleedingsrisico inschatten

#### Referentie

Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than the CHADS<sub>2</sub> or CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2199-204.

#### Duiding

La Rédaction Minerva

#### Besluit

Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een stabiele INR onder antistolling met acenocoumarol in de afgelopen 6 maanden, HAS-BLED performanter is dan CHADS<sub>2</sub> en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc om het risico van majeure bloedingen te voorspellen, maar dat de predictieve waarde bescheiden blijft.