

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

Pata-analyse
P. Chevalier

1

MINERVA

Geen bèta-2-mimetica voor acute bronchitis
P. Chevalier

2

Vorkomt verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekte?
P. De Cort

4

Minstens één antihypertensivum 's avonds innemen?
G. Laekeman

6

Opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met
chronische, niet-maligne pijn: is methylnaltrexon nuttig?
P. Chevalier, G. Hans

8

Recidiverende urineweginfecties te voorkomen
met veenbessensap?
S. Heytens, T. Christiaens

10

EBM-BEGRIPPEN

Geloofwaardigheid en inflatie van de effectgrootte
in meta-analyses
P. Chevalier

12

VERKLARENDE WOORDENLIJST

13

1

februari 2012 volume 11

Maandblad - verschijnt niet in de maanden januari en augustus
P. 309115 - Afgiftekantoor Kortrijk

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.

Medewerkers

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Vertaling: Pierre Chevalier, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

Financiering

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



Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.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.

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: contactname met 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.

door P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

In het theaterstuk *Koning Ubu*¹, geschreven in 1911 door de Franse schrijver Alfred Jarry, definieert de fictieve Dokter Faustroll patafysica als 'de wetenschap van de denkbeeldige oplossingen, die op symbolische wijze aan schetsen de eigenschappen toekent van de door hun schijn beschreven objecten'. Deze definitie was het resultaat van een reflectie over het principe van inductie in de moderne wetenschap: 'Wanneer mensen zien of vaststellen dat een bepaald fenomeen meestal volgt op of voorafgaat aan een ander fenomeen, besluiten ze dat het wel altijd zo zal zijn'.

Dat is juist in de meeste gevallen en hangt dan nog af van de plaats van de waarnemer, het gemak van de codificatie en nog meerdere andere elementen. In plaats van de zwaartekracht te definiëren als de kracht waarbij een voorwerp zich verplaatst naar het centrum, had men ook een wet kunnen maken die de verplaatsing van het luchtledige naar de periferie beschrijft. Of men had het luchtledige kunnen voorstellen als eenheid van niet-densiteit. Misschien een minder arbitraire keuze dan de keuze voor water aan nul graden Celsius als concrete eenheid van densiteit.

Meta

In 1976 introduceerde Glass de term meta-analyse². De meta-analytische techniek vond zijn oorsprong in de sociale en pedagogische wetenschappen. Vanaf de jaren 1980 raakte deze techniek ook meer en meer ingeburgerd in de medische wereld (cardiologie, oncologie en perinatale problematiek)³.

In 1990 ontstond de Cochrane Collaboration. Dat netwerk stelde geleidelijk aan de methodologie van systematische reviews op punt, wat nodig was om meta-analyses te maken.

Sedert 1991 nam het aantal systematische reviews (met of zonder meta-analyse) van de Cochrane Collaboration alleen maar toe. In november 2011 waren er niet minder dan 4600 reviews beschikbaar. Daarnaast bevat de bibliotheek van de Cochrane Collaboration ook verwijzingen naar en samenvattingen van talrijke externe reviews.

Het doel van een meta-analyse is de kennis in een bepaald domein samen te vatten. Dat laat toe om medische beslissingen en specifiek therapeutische keuzes te maken op basis van het beste beschikbare bewijs.

Enkele belangrijke principes van een meta-analyse zijn⁴:

- ~ nauwkeurig uitvlooiën van de literatuur naar alle studies in het betreffende domein moet toelaten om op een objectieve manier alle beschikbare informatie in de analyse op te nemen
- ~ nauwkeurig vooraf vastleggen van het protocol van de meta-analyse, zodat de keuze van de eindpunten niet beïnvloed wordt door de resultaten
- ~ gebruik maken van adequate statistische technieken, ten einde rekening te houden met het waarschijnlijkheidskarakter van de resultaten van de verschillende studies.

In Minerva kwamen de methodologische aspecten van meta-analyses reeds herhaaldelijk ter sprake. We legden vooral de nadruk op de noodzaak van een uitgebreid en nauwkeurig literatuuronderzoek⁵⁻⁸.

Men aanziet de meta-analyse meer en meer als de publicatie met de hoogste bewijskracht, op voorwaarde dat de methodologie correct is en de geïncludeerde studies van goede kwaliteit zijn. Een valide meta-analyse berust op grote, valide RCT's en dat is niet altijd het geval...

Pata

Minerva publiceerde in 2009 een duiding van een Cochrane review over het effect van antiseptische mondspoeling voor de behandeling van halitose^{9,10}. De auteurs van deze Cochrane review besloten dat sommige producten nuttig kunnen zijn. Minerva was echter veel strikter in de beoordeling en besloot dat

deze review niet toelaat om betrouwbare conclusies te formuleren, omdat ze slechts kleine, klinisch niet-homogene studies includeerde.

In 2011 verschenen nog twee Cochrane reviews waarbij de besluiten nog meer aantoonde dat we iedere meta-analyse zeer kritisch moeten bekijken.

De eerste review was een update van een vroeger systematisch literatuuroverzicht over het nut van antibiotica bij bronchiolitis¹¹. De auteurs zochten nauwgezet in de literatuur en analyseerden de resultaten op een correcte manier. Ze vonden slechts (zeer) kleine RCT's, waarvan de resultaten zeer weinig of helemaal niet wezen op een voordeel van antibiotica. Nochtans besloten ze dat er een beperkt bewijs is voor het nut van antibiotica bij de behandeling van bronchiolitis. Deze uitspraak lijkt ons niet helemaal correct¹².

De tweede Cochrane review was eveneens een update van een vroeger systematisch literatuuroverzicht over het effect van bèta-2-mimetica op de hoestscore, de verschillende kenmerken van hoest en de arbeidsgeschiktheid bij acute bronchitis¹³ (zie *bespreking in dit nummer op blz. 2*). De auteurs vonden alleen maar studies die meer dan tien jaar oud waren. De resultaten van deze studies wezen niet op een voordeel van een behandeling met bèta-2-mimetica. In hun conclusies vermelden de auteurs dat er weinig bewijs bestaat voor een routinematig gebruik van bèta-2-mimetica bij volwassenen met acute hoest. Dat besluit is gebaseerd op de resultaten van een subgroep-analyse (35 personen) en lijkt ons niet erg aanvaardbaar¹⁴. Met andere woorden, in beide voorbeelden gaat het meer om een pata-analyse (het is maar hoe je het bekijkt) dan om een meta-analyse.

Besluit

Wanneer de literatuur enerzijds zeer omvangrijk en anderzijds tegenstrijdig is, kan een meta-analyse argumenten aanbrengen om te kiezen tussen de verschillende therapeutische opties. Meta-analyses die gebaseerd zijn op (zeer) kleine studies met bedenkelijke validiteit, brengen onvoldoende sterke argumenten aan om de zorgverlening te optimaliseren. Ook bij meta-analyses van goede methodologische kwaliteit en met inclusie van grote, valide RCT's, moeten we voorzichtig blijven wanneer we de resultaten en vooral de vermelde effectgrootte interpreteren¹⁵.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Geen bèta-2-mimetica voor acute bronchitis

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 7.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van bèta-2-mimetica bij kinderen of volwassenen met acute hoest of acute bronchitis?

Achtergrond

Een acute (tracheo)bronchitis veroorzaakt hoest, samen met andere symptomen van een luchtweginfectie die de bronchitis kunnen voorafgaan. Bij auscultatie zijn soms tekenen van luchtweg-obstructie aanwezig (wheezing) als gevolg van luchtwegreactiviteit door bepaalde pathogenen (virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*)^{1,2}. Anderzijds is hoest ook een symptoom van astma. Omwille van deze twee redenen schrijft men bij een acute bronchitis met hoest (met of zonder wheezing) dikwijls bèta-2-mimetica voor. Deze meta-analyse (een update van een vroegere Cochrane review) onderzoekt de bewijskracht van bèta-2-mimetica voor deze indicatie.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databanken: CENTRAL 2011 Issue 1, MEDLINE en EMBASE (november 2005 - februari 2011)
- studies gepresenteerd op conferenties
- referentielijsten van gevonden artikels
- Science Citation Index
- vorige systematische review van de Cochrane Collaboration over dit onderwerp en de updates ervan³
- raadpleging van firma's die bèta-2-mimetica op de markt brengen.

Geselecteerde studies

- RCT's die een behandeling met bèta-2-mimetica (oraal of inhalatie) vergeleken met een behandeling zonder bèta-2-mimetica
- inclusie van zeven RCT's: twee bij kinderen (n=109) en vijf bij volwassenen (n=418); zes RCT's vergeleken bèta-2-mimetica met placebo en één met erythromycine (volwassenen)
- bèta-2-mimetica: oraal salbutamol in vijf studies (waaronder de vergelijking met erythromycine), salbutamol via inhalatie in één studie en fenoterol via inhalatie in één studie, oraal salbutamol in de twee studies bij kinderen
- behandelingsduur: drie tot zeven dagen naargelang de oorspronkelijke studie.

Bestudeerde populatie

- eerstelijnspatiënten met acute hoest of met een klinische diagnose van acute bronchitis (minder dan vier weken)
- ouder dan 24 maanden, gemiddelde leeftijd van 3,3 en 3,8 jaar in de twee studies bij kinderen (<10 jaar), kinderen zonder wheezing
- geen onderliggend longlijden (astma, COPD (emfyseem of chronische bronchitis), mucoviscidose)
- geen andere respiratoire aandoeningen zoals sinusitis, kinkhoest of pneumonie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: dagelijkse hoestscore, aantal patiënten dat nog hoest op het einde van de studie, ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: specifieke hoestkenmerken (nachtelijke hoest, productieve hoest), niet geschikt om te werken of voor andere activiteiten, algemeen welzijn
- patiënten gaven hun resultaten telefonisch door of via een dagboek.

Resultaten

- geen meta-analyse van alle studies mogelijk omwille van klinische heterogeniteit
- kinderen: geen winst voor de verschillende uitkomstmaten, niet-significante trend voor meer tremor bij behandeling met bèta-2-mimetica
- volwassenen:
 - ~ bèta-2-mimetica versus placebo: na pooling van de resultaten (waar mogelijk) zag men na zeven dagen behandeling geen verschil in aantal patiënten met persisterende hoest, nachtelijke hoest, productieve hoest en werkonbekwaamheid
 - ~ bèta-2-mimetica versus erythromycine: na zeven dagen behandeling zag men minder patiënten met hoest of met productieve hoest in de erythromycinegroep, geen verschil voor de andere uitkomstmaten
- ongewenste effecten bij volwassenen: beven, trillen, zenuwachtigheid: RR 7,94 (95% BI van 1,17 tot 53,94), NNH 2,3.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bèta-2-mimetica geen zin hebben bij kinderen met acute hoest zonder aantoonbare luchtwegobstructie. Voor volwassenen met acute hoest besluiten de auteurs dat er weinig bewijs is voor een routinematige behandeling met bèta-2-mimetica. Bij een bewezen luchtwegobstructie kunnen deze geneesmiddelen de symptomen (o.a. hoest) doen afnemen. Dit mogelijke voordeel is echter niet goed onderbouwd door de beschikbare gegevens en moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen.

Financiering van de studie: Center for Evidence-Based Practice, Upstate Medical University, Syracuse, New York, USA.

Belangenconflicten: geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers controleerden onafhankelijk van elkaar het oorspronkelijke literatuuronderzoek en de vorige updates van deze Cochrane review. Niettegenstaande deze uitgebreide zoektocht konden de auteurs geen nieuwe studies vinden. Alle geïncludeerde studies zijn dus meer dan tien jaar oud. Voor de inclusie van studies hanteerden ze nu wel strengere criteria. In de eerste versie van de review gebruikten de auteurs de Jadad-criteria voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit. In de hier besproken update pasten ze de huidige Cochranemethode toe om het risico van bias op te sporen en konden ze niet uitsluiten dat in de meeste studies verschillende vormen van bias aanwezig waren. Omwille van het kleine aantal studies gebruikten de auteurs terecht geen **funnel plot** om publicatiebias op te sporen. Ze benadrukten zelf de beperkte power van hun review. De originele studies kozen als primaire uitkomstmaat verschillende symptomen die voor de patiënt belangrijk zijn. In het huidige literatuuroverzicht selecteerden de auteurs in consensus en zonder voorkennis van de resultaten een aantal uitkomstmaten van de oorspronkelijke studies zoals: persisterende hoest, ernst van de hoest, dagelijkse door de patiënt gerapporteerde hoest-score (geen hoestteller), specifieke hoestkenmerken, functionele beperkingen voor werk of activiteiten, algemeen welzijn... De extractie van de gegevens gebeurde dus zeer nauwkeurig. Naargelang de aan- of afwezigheid van heterogeniteit analyseerden de auteurs de resultaten volgens het fixed of random effects model. Eén van de belangrijkste problemen op het vlak van heterogeniteit was de definitie van bronchitis. De pathofysiologische definitie is helder maar klinisch veel minder duidelijk. Als gevolg hiervan staat de homogeniteit van de geïncludeerde populatie niet vast (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten

In de zeven oorspronkelijke studies van deze review waren patiënten met een klinische diagnose van bronchitis (zonder algemeen geldende criteria) of met hoest (dus niet noodzakelijk gerelateerd aan bronchitis; pneumonie, sinusitis of verkoudheid kunnen ook hoest veroorzaken) geïncludeerd. De medicamenteuze co-interventies (antitussiva, antibiotica) waren al of niet toegelaten en deze keuze is niet steeds gerapporteerd.

De twee studies met kinderen excludeerden zowel kinderen met abnormale longauscultatie als kinderen met luchtwegobstructie waarvoor bronchodilatatie nodig was. In de vier studies bij volwassenen die wheezing rapporteerden, had 20 tot 44% er ook last van. Al deze elementen wijzen op een vrij heterogene populatie.

Een grondige analyse van enkele geïncludeerde studies toont duidelijk de beperkingen aan van deze review. In één studie was salbutamol in siroopvorm superieur aan erythromycine⁴. Deze studie includeerde in het totaal 42 patiënten, waarvan er acht de studieduur van zeven dagen niet voltooiden. Deze patiënten hadden geen pneumonie, maar wheezing kwam bij aanvang frequent voor: 47% in de salbutamolgroep en 41% in de erythromycinegroep. De analyse gebeurde overigens niet volgens intention to treat.

Zowel in hun bespreking als in hun abstract hernemen de auteurs de resultaten van een subgroep (35 patiënten) uit de MELBYE-studie⁵. De MELBYE-studie includeerde slechts 73 patiënten met initieel wheezing, een ESW <80% van de voorspelde waarde of een positieve metacholinetest. Fenoterol was in deze studie superieur aan placebo op het vlak van symptoomvermindering.

Bij 15 patiënten die aanvankelijk alleen last hadden van wheezing, was er echter geen verschil tussen fenoterol en placebo. Naast het kleine aantal geïncludeerde patiënten zijn er nog twee belangrijke bemerkingen te maken bij deze studie: de MELBYE-studie was de studie met het grootste risico van bias en kreeg zelfs een negatieve score voor het onvolledig vermelden van de resultaten. De subgroep bestond hoogstwaarschijnlijk hoofdzakelijk uit astmapatiënten zonder dat de diagnose als dusdanig was gesteld. Op basis van deze studie besluiten dat bèta-2-mimetica een beperkt nut hebben bij volwassenen met acute hoest, is misschien een brug te ver.

Het laatste belangrijke probleem is de toedieningsvorm van de bèta-2-mimetica: de inhalatieve vorm werd slechts in twee studies gebruikt en dan nog zonder voorzetkamer (om de distributie van het geneesmiddel te optimaliseren). Het is helemaal niet zeker dat de risico/batenverhouding dezelfde is bij orale toediening als bij toediening via inhalatie.

Besluit Minerva

De resultaten van deze systematische review tonen geen voordeel aan van kortwerkende bèta-2-mimetica (meestal via orale weg en in zeldzame gevallen via inhalatie) voor de behandeling van acute bronchitis bij volwassenen en kinderen... maar kunnen ook het tegenovergestelde niet bewijzen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over acute hoest besluit dat verschillende patiënten met een luchtweginfectie naast hoest ook tekenen vertonen van luchtwegobstructie⁶. Desalniettemin is de bewijskracht voor het routinematige toedienen van bèta-2-mimetica als behandeling van hoest zwak. Deze conclusie van de aanbeveling is gebaseerd op eerdere versies van de hier besproken Cochrane review. Bij de herziening van de review vonden de auteurs geen enkele nieuwe studie. Behalve bij wheezing is er geen enkel nut aangetoond noch voor kinderen, noch voor volwassenen.

Referenties

1. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30.
2. Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Resp J* 1994;7:1239-45.
3. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Hueston WJ. A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1991;33:476-80.
5. Melbye H, Aasebø U, Straume B. Symptomatic effect of inhaled fenoterol in acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind study. *Fam Pract* 1991;8:216-22.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2002; herziening 2011.

Voorkomt verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekte?

Guiding: P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of RCT's (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-53.

Klinische vraag

Voorkomt een verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekten bij volwassenen in de algemene populatie?

Achtergrond

Het gunstige effect van verminderde zoutconsumptie op de bloeddruk, zowel bij jongeren als bij ouderen en zowel bij normo- als bij hypertensieven is voldoende bewezen^{1,2}. Maar of een verminderde zoutconsumptie op zich ook cardiovasculaire gebeurtenissen op lange termijn kan voorkomen, is nog steeds controversieel. Deze meta-analyse poogt hier een antwoord op te geven.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse, volgens de methode van de Cochrane Collaboration

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsychInfo, Health Technology Assessment (HTA), Abstracts of Reviews of Effects (DARE) en de CRD database; tot oktober 2008
- referentielijsten van reviews en geïncludeerde artikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - ~ RCT's met minstens zes maanden follow-up
 - ~ interventie: zowel strikte dieetmaatregelen als minder strenge dieetadviezen met als doel de consumptie van zout in de voeding te beperken
 - ~ controle: placebodiet of 'geen interventie'
- exclusiecriteria:
 - ~ kinderen jonger dan 18 jaar, zwangere vrouwen
 - ~ geen rapportering van globale mortaliteit of cardiovasculaire gebeurtenissen
 - ~ 3035 studies gevonden waarvan uiteindelijk zeven geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- totale studiepopulatie: n=6491
- drie normotensieve populaties (n=3518) met gezonde blanke Amerikanen van gemiddeld 40 jaar oud met hoognormale bloeddruk
- twee hypertensieve populaties (n=758) met vooral mannen van verschillende etnieën met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar
- één gemengde (normo- en hypertensieve) studiepopulatie (n=1981), uitsluitend bestaande uit mannelijke Aziaten (gemiddelde leeftijd 75 jaar) waarvan 60% normotensief en de overige 40% hypertensief zonder behandeling
- één normotensieve studiepopulatie met Italianen van gemiddeld 73 jaar oud met normale bloeddruk (125-6/82-3 mmHg), maar gehospitaliseerd voor ongecontroleerd hartfalen (n=234).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale en cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit (fataal en niet-fataal AMI, CVA, angina pectoris, hartfalen, PAV, plotse dood, CABG of PTCA) en hospitalisatie
- secundaire uitkomstmaten: systolische en diastolische bloeddruk, urinaire zoutexcretie (of andere methode om de zoutconsumptie in te schatten), levenskwaliteit.

Resultaten

- follow-up: tussen 6 en 71 maanden na randomisatie
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ daling van totale mortaliteit zowel bij normotensieven (RR 0,90; 95% BI 0,58 tot 1,40) als bij hypertensieven (RR 0,96; 95% BI 0,83 tot 1,11)
 - ~ daling van cardiovasculaire morbiditeit zowel bij normotensieven (RR 0,71; 95% BI 0,42 tot 1,20) als bij hypertensieven (RR 0,84; 95% BI 0,57 tot 1,24)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ zowel systolische als diastolische bloeddrukdaling niet-significant gedaald bij normotensieven; systolische bloeddruk significant (gemiddelde daling van 4,1 mmHg; 95% BI 0,7 tot 7,3) en diastolische bloeddruk niet-significant gedaald bij hypertensieven
 - ~ significante verminderde urinaire zoutexcretie in alle subgroepen (gemiddelde daling van 27 tot 39 mmol/24 uur)
 - ~ significante toename van het risico van totale sterfte door zoutrestrictie bij patiënten met hartfalen (RR 2,59; 95% BI 1,04 tot 6,44).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het feit dat deze systematische review van RCT's meer gegevens (665 overlijdens bij 6250 deelnemers) bevat dan vorige systematische reviews, de power nog steeds onvoldoende is om klinisch relevante effecten van verminderde zoutconsumptie op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit uit te sluiten. De geschatte voordelen van zoutrestrictie komen wel overeen met de voorspelde minimale effecten op klinische eindpunten die aan de beperkte bloeddrukdaling kunnen toegeschreven worden.

Financiering van de studie: UK NIHR Cochrane Collaboration Programme grant

Belangenconflicten: geen vermeld.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is gebaseerd op een correcte en objectieve literatuurzoektocht, uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De in- en exclusiecriteria zijn voldoende beschreven en er is een inschatting gebeurd van de kwaliteit van de studies (randomisatie, **concealment of allocation**, beschrijving van dropouts en withdrawals, blinding en volledige rapportering van de resultaten). In alle studies vertrekt men van gelijkaardige onderzoeksgroepen en gebeurt de analyse volgens intention to treat. Er kunnen wel vragen worden gesteld over concealment of allocation in twee studies en over blinding van de uitkomstmaten in drie studies. De auteurs vermelden dat door het geringe aantal geïncludeerde studies het onmogelijk was om een **funnel plot** te maken voor het opsporen van publicatiebias.

Ondanks de poging om via verschillende subgroepanalyses (normotensieven, hypertensieven, hartfalen) klinische homogeniteit te bekomen, werd er bij de meta-analyse toch nog regelmatig statistische heterogeniteit vastgesteld. Slechts in één studie (de Italiaanse) maakte men geen gebruik van urinaire zoutexcretie om de therapietrouw aan een zoutarm dieet objectief te bepalen.

Interpretatie van de resultaten

Volgens eerder onderzoek kan men met een bekomen bloeddrukreductie van 1 tot 4 mmHg een vermindering van cardiovasculaire mortaliteit van respectievelijk 5% en 20% verwachten³. In de hier besproken studie zien we ook deze tendens, maar door het beperkte aantal nieuwe cardiovasculaire gebeurtenissen kon men toch geen statistisch significant resultaat voor de primaire uitkomst noteren. Roept deze vaststelling geen vragen op naar de relevantie van zoutrestrictie in de algemene populatie? Een opvallend resultaat van deze systematische review is dat in één studie bij patiënten met ernstig hartfalen zoutrestrictie de mortaliteit deed toenemen.

Resultaten in perspectief

Een meta-analyse uit 2002 met 11 studies (n=3514) en vijf jaar follow-up had te weinig power om een significant gunstig effect van zoutrestrictie op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit aan te tonen^{4,5}.

Bracht de prospectieve cohortstudie (n=3026 tussen 30 en 54 jaar met een hoognormale bloeddruk en tien tot vijftien jaar follow-up) van Cook et al. uit 2007^{6,7} dan meer duidelijkheid? Deze auteurs registreerden een vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen met 25% (RR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99; p=0,04) door verminderde zoutconsumptie. De totale sterfte bleef onveranderd wat kan betekenen dat zoutrestrictie op lange termijn niet schadelijk is.

Een meta-analyse uit 2009 met 13 prospectieve studies (n=177 000) vond dat een verhoogde zoutconsumptie geassocieerd is met een verhoogd risico van beroerte (RR 1,23; 95% BI 1,06 tot 1,43)⁸. Maar deze observationele studie had veel beperkingen: ontbreken van cijfers over globale mortaliteit, geen correlatie tussen zoutinname en de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen, zoutinname niet altijd gemeten met urinaire zoutexcretie, heterogene samenstelling van de onderzoekspopulaties en de onduidelijke definities van de uitkomstmaten. De belangrijkste confounder was echter dat de deelnemers gemotiveerde vrijwilligers waren die hoogst waarschijnlijk een globale gezonde levensstijl nastreefden.

Een recente prospectieve Amerikaanse cohortstudie bij 12 267 volwassenen die gemiddeld 14,8 jaar werden opgevolgd en waar bij de zout- en kaliumconsumptie alleen werd geschat op basis van dieetanamnese, vond dat een hogere zoutinname geassocieerd is met een hogere totale sterfte (HR 1,20; 95% BI 1,03 tot 1,41 per 1000mg zout/dag) en dat meer kaliuminname geassocieerd is met een lagere totale sterfte (HR 0,80; 95% BI 0,67 tot 0,94 voor 1000 mg/d)⁹.

De meta-analyse van Suckling et al. onderzocht het effect van verminderde zoutconsumptie (dagelijks minstens 2 g zout minder dan vóór de studie) voor de preventie en de behandeling van diabetische nefropathie¹⁰. Van de 13 weerhouden studies (n=254 waarvan 75 met DM type I) bedroeg de mediane interventieduur slechts één week. Een mediane significante vermindering in urinaire zoutexcretie (145 mmol/24 h urine) kwam overeen met een systolische en diastolische bloeddrukdaling van respectievelijk 7,04 mmHg (95% BI 8,71 tot 5,38) en 3,03 mmHg (95% BI 3,95 tot 2,11). Door de beperkte studieduur konden alweer geen klinisch relevante effecten worden vastgesteld, hetgeen nochtans de initiële opzet was van deze meta-analyse.

Boeiend voor de discussie is de recente publicatie van Staessen et al. in de JAMA¹¹. Zij volgden gedurende 7,9 jaar 3 681 personen van gemiddeld 40 jaar zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis waarvan er 2 096 een normale bloeddruk hadden. De 24-uurs natriumexcretie werd in het begin en op het einde van de studie bepaald en op basis hiervan werd de cohorte verdeeld in drie groepen: lage, mediane en hoge zoutexcretie. Verrassend was dat de laagste incidentie van cardiovasculaire sterfte optrad bij de groep met de hoogste urinaire zoutexcretie. Deze associatie bleef significant na multivariate toetsing. Men zag echter wel een significante verhoging van de systolische bloeddruk met 1,71 mmHg (p<0,001) bij elke 100 mmol vermeerdering van urinaire natriumexcretie. Deze studie lijkt dus de aanbeveling voor zoutrestrictie bij de globale bevolking op de helling te zetten.

Uit deze opsomming van de bestaande literatuur blijkt dus dat het dilemma rond zoutarme voeding blijft bestaan. Om uit deze controverse te geraken zal uiteindelijk een grote studie van goede kwaliteit en lange follow-up nodig zijn zodat specifieke groepen gedefinieerd kunnen worden waarbij zoutvermindering in de voeding eventueel wel/niet nuttig is.

Besluit Minerva

Ook deze studie kan een gunstig globaal effect van verminderde zoutconsumptie op cardiovasculaire eindpunten en totale sterfte niet uitsluiten. Het advies van zoutrestrictie voor mensen met hoge bloeddruk blijft van kracht.

Voor de praktijk

Zoutrestrictie in de voeding (van 10 g per dag als modale consumptie naar 5 g per dag) is bij patiënten met hypertensie een belangrijke niet-medicamenteuze maatregel¹². De huidige meta-analyse stelt deze aanbeveling niet in vraag. Op bevolkingsniveau blijft zoutbeperking echter omstreden voor wat betreft de preventie van cardiovasculair lijden.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Minstens één antihypertensivum 's avonds innemen?

Duiding: G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie: Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met hypertensie en type 2-diabetes het effect van minstens één antihypertensivum 's avonds in te nemen in de plaats van 's morgens, op bloeddrukcontrole en vermindering van cardiovasculair risico?

Achtergrond

Onderzoek kon een klinisch relevant verschil aantonen in sterkte van bloeddrukdaaling en preventie van ongewenste effecten tussen een ochtendlijke en avondlijke inname voor verschillende klassen van antihypertensiva¹. Andere studies zagen een verband tussen een hogere bloeddruk 's nachts en een toename van cardiovasculaire gebeurtenissen². Of een avondlijke inname van antihypertensiva tot een betere nachtelijke bloeddrukcontrole én tot minder cardiovasculaire gebeurtenissen aanleiding geeft, wordt onderzocht in de MAPEC-studie³, waarvan de resultaten voor diabetespatiënten in een aparte publicatie gerapporteerd zijn.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 448 patiënten (255 mannen en 193 vrouwen) van gemiddeld 62,5 (SD10,8) jaar oud met hypertensie (gemiddelde BD 133/74 mmHg tijdens 48-uurs ambulante bloeddrukmeting) en type 2-diabetes (gemiddelde HbA1c 6,8-6,9%); de studie is uitgevoerd in Spanje met patiënten die door de huisarts zijn doorgestuurd naar een ambulant tweedelijnscentrum voor vasculaire pathologie
- exclusiecriteria: zwangerschap, werken in ploegen, geneesmiddelen- of alcoholmisbruik, type 1-diabetes, secundaire hypertensie, cardiovasculaire pathologie (onstabiele angor, hartfalen, levensbedreigende ritmestoornissen, nefropathie, retinopathie graad III-IV).

Onderzoekopzet

- unicenter open-label RCT met blinde uitkomstevaluatie
- patiënten verdeeld in twee groepen:
 - ~ ochtendgroep (n=232): nam alle antihypertensiva bij het ontwaken
 - ~ avondgroep (n=216): nam minstens één antihypertensivum bij het slapengaan
- follow-up van bloeddruk minstens eenmaal per jaar of frequenter (na drie maanden bij verandering van therapie) met ambulante 48 uurs-bloeddrukmeting (BD gemeten om de 20 minuten overdag en om de 30 minuten 's nachts) en voorafgegaan door zes conventionele bloeddrukmetingen
- follow-up van cardiovasculaire gebeurtenissen via jaarlijkse opvolging van de medische dossiers.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaten: totale cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (myocardinfarct, angor, coronaire revascularisatie, hartfalen, acute ischemie onderste ledematen, retinale arteriële trombose, ischemisch en hemorragisch CVA, TIA); ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA)
- secundaire uitkomstmaten: afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaten, gebruikte antihypertensiva, evolutie van de bloeddruk
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- mediane follow-up: 5,4 (range 0,5 tot 8,4) jaar
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ totale cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit: 68 gebeurtenissen in de ochtendgroep versus 23 in de avondgroep (HR 0,33; 95% BI 0,21 tot 0,54; p<0,001)
 - ~ ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen: 22 gebeurtenissen in de ochtendgroep versus 6 in de avondgroep (HR 0,25; 95% BI 0,10 tot 0,61; p=0,003)
- secundaire uitkomstmaten: significant minder cardiovasculaire mortaliteit (p=0,038), cardiovasculaire (p=0,008) en cerebrovasculaire (p=0,010) morbiditeit en hartfalen (p=0,020) in de avondgroep; geen verschil in totale mortaliteit
- gemiddelde en nachtelijke bloeddruk bij meer patiënten onder controle in de avondgroep dan in de ochtendgroep (resp. 62,5 vs 50,9% en 70,8 vs 54,7%); geen verschil in bloeddruk overdag.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat wanneer diabetespatiënten minstens één antihypertensivum 's avonds innemen in de plaats van alle antihypertensiva 's morgens, de bloeddrukcontrole verbetert en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit significant verlagen.

Financiering van de studie: verschillende Spaanse overheidsinstellingen en de universiteit van Vigo, Spanje.

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die voor dit artikel relevant zijn.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is over het algemeen goed opgezet. De basiskarakteristieken en de gebruikte medicatie (klassen van antihypertensiva, aantal antihypertensiva per patiënt, gebruik van statines en aspirine) waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Daaruit kunnen we afleiden dat de randomisatie correct verliep. Gezien de aard van de interventie (inname 's morgens versus 's avonds) kozen de onderzoekers voor een open label-studie. Een dubbele dummy onderzoek had theoretisch gekund, maar is moeilijker te organiseren. De uitkomstevaluatie verliep wel geblindeerd, maar het is jammer dat de onderzoekers niet hebben nagekeken in welke mate de effectbeoordelaars via de patiënten op de hoogte waren van het posologieschema. Echter, mocht er voorkennis geweest zijn, verwachten we dat ze de resultaten weinig beïnvloed heeft, gezien de bloeddrukmeting automatisch verliep.

De auteurs geven geen informatie over het vereiste aantal patiënten om met voldoende power een verschil in uitkomst te kunnen aantonen. Het aantal gebeurtenissen blijft immers beperkt en bovendien vallen steeds meer patiënten af naarmate de studie vordert. Na zes jaar blijven nog slechts 153 van de 448 oorspronkelijk geïncludeerde patiënten over. We moeten hier wel bij vermelden dat de resultaten berekend zijn volgens intention to treat en dat het aantal patiënten in beide groepen ook na zes jaar vergelijkbaar bleef (77 en 76). Een andere beperking is het niet rapporteren van therapietrouw. Spreiding over de ochtend en de avond zou theoretisch gezien de kans op therapie-ontrouw in de avondgroep vergroot kunnen hebben. Gezien de weliswaar betere resultaten in de avondgroep zal een verschil in compliantie waarschijnlijk een geringe rol gespeeld hebben.

Interpretatie van de resultaten

Uit deze studie blijkt dat avondlijke inname van antihypertensiva de harde cardiovasculaire uitkomsten bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie verbetert. Uit de resultaten blijkt bovendien dat een betere controle van de nachtelijke bloeddruk hierbij mogelijk een belangrijke rol speelt. Het feit dat de interventie betrekking had op verschillende antihypertensiva met verschillende posologie, werkingsduur en interactieprofiel maakt het echter moeilijk om de resultaten te interpreteren. Uit de resultaten van deze studie kunnen we immers niet afleiden welke klasse van antihypertensiva best naar de avond verschoven wordt. Omdat in deze studie slechts 25% van de patiënten één antihypertensivum innam, kunnen we niet afleiden of deze interventie ook nuttig is in geval van monotherapie. Het aantal patiënten met verhoogde bloeddruk 's nachts (non-dippers) bedroeg in deze studie 70%. De resultaten zijn daarom niet extrapolieerbaar naar hypertensiepatiënten zonder diabetes waarbij nachtelijke verhoogde bloeddruk minder prevalent is⁴.

Andere studies

Chronofarmacologie is de wetenschap die zoekt naar het beste moment tijdens de dag om een bepaald geneesmiddel in te nemen, teneinde het effect ervan te optimaliseren. We kennen het voorbeeld van orale corticosteroïden die bij voorkeur 's morgens worden ingenomen. Sommige auteurs pleiten voor preparaten met trage vrijstelling 's nachts⁵. Methotrexaat éénmaal daags 's avonds ingenomen bij reumatoïde artritis heeft een toegevoegde therapeutische waarde ten opzichte van een meer geconcentreerde wekelijkse inname⁶. Patiënten met hypothyroïdie hebben meer kans op normalisatie van hun schildklierhormoon met een avondlijke inname van thyroxine dan wanneer ze hun dosis 's ochtends innemen⁷. In recent farmacologisch onderzoek wordt

momenteel gezocht naar nieuwe technieken om de vrijgave van geneesmiddelen beter in overeenstemming te brengen met het circadiane ritme van biologische parameters⁸⁻¹⁰.

Besluit Minerva

Deze studie bij patiënten met goed gecontroleerde type 2-diabetes en hypertensie zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, toont aan dat inname van minstens één antihypertensivum 's avonds het aantal ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. De studie laat echter niet toe om te bepalen welk antihypertensivum voor deze interventie in aanmerking komt.

Voor de praktijk

Noch in de Belgische aanbeveling over hypertensie¹¹, noch in de aanbeveling over diabetes¹² wordt iets vermeld over het tijdstip waarop antihypertensiva best ingenomen worden. Ook in de bijsluiters van de meeste antihypertensiva vinden we hierover meestal geen informatie terug. De uitkomsten van deze studie tonen aan dat het nuttig kan zijn om bij patiënten met type 2-diabetes die meerdere antihypertensiva gebruiken, minstens één hiervan 's avonds voor het slapengaan in te nemen. Welk antihypertensivum hiervoor in aanmerking komt, wordt door deze studie niet duidelijk gemaakt. Omwille van praktische redenen zal dat zeker niet het diureticum zijn.

Referenties

- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-80.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.
- Eguchi K, Pickering TC, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
- Alten R, Döring C, Cutolo M, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010;37:2025-31.
- To H, Yoshimatsu H, Tomonari H, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int* 2011;28:267-274.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs. morning levofloxacin intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
- De Ceest BC, Mehuys E, Laekeman C, et al. Pulsed drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:459-462.
- Mandal AS, Biswas N, Karim KM, et al. Drug delivery system based on chronobiology – A review. *J Control Release* 2010;147:314-25.
- Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57:249-56.
- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Hypertensie (herziening). *Huisarts Nu* 2009;9:340-61.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.

Opioid-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn: is methylnaltrexon nuttig?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL en G. Hans, Pijnkliniek, UZ Antwerpen

Referentie: Michna E, Blonsky ER, Schulman S, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study. *J Pain* 2011;12:554-62.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van methylnaltrexon voor de behandeling van opioid-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn?

Achtergrond

Opioidgebruik veroorzaakt over het algemeen obstipatie. In tegenstelling tot de andere ongewenste effecten van opioïden (nausea, braken) treedt tegen obstipatie geen progressieve tolerantie op. Methylnaltrexon is een antagonist van de perifere opiaatreceptoren en heeft in subcutane injectievorm als indicatie de behandeling van opioid-geïnduceerde obstipatie bij patiënten in de palliatieve zorg die onvoldoende reageren op laxativa. De studies voor de registratie-aanvraag van deze indicatie includeerden hoofdzakelijk patiënten in de terminale fase met een beperkte levensverwachting¹. Ondertussen worden opioïden meer en meer voorgeschreven voor de behandeling van chronische, niet-kankergeïnduceerde pijn². Dat is de onderzoekspopulatie van deze nieuwe RCT over het effect van methylnaltrexon.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 460 patiënten ≥ 18 jaar met chronische pijn (≥ 2 maanden), behandeld met opioïden sedert ≥ 1 maand (>50 mg per dag gedurende ≥ 14 dagen), met minder dan drie spontane ontlastingen (=stoelgang zonder een laxativum te gebruiken in de voorbije 24 uur) per week en minstens één van volgende symptomen: harde of keutelvormige ontlasting, hard persen of onvolledige evacuatie
- chronische pijn: rugpijn (60,4%), artrose (8%), fibromyalgie (6,5%) en in mindere mate nekpijn, pijn in de onderste ledematen, hoofdpijn (incl. migraine), neuropathie, enz...
- exclusiecriteria: inflammatoire darmziekte in de voorbije zes maanden, bewezen intestinale occlusie of impactie, rectale bloedingen niet veroorzaakt door hemorroïden of fissuren, kanker tijdens de voorbije vijf jaren, chronische obstipatie vóór de start van opioïden, alcohol- of drugsmisbruik tijdens het voorbije jaar of eerdere behandeling met subcutaan methylnaltrexon.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie: groep A: methylnaltrexon subcutaan 12 mg per dag (n=150); groep B: methylnaltrexon subcutaan 12 mg om de twee dagen afgewisseld met placebo subcutaan (n=148); groep C: iedere dag placebo subcutaan (n=162)
- bij afwezigheid van stoelgang gedurende drie dagen was alleen bisacodyl toegelaten (maximum 4 tabletten in één keer per 24 uur)
- studieduur: vier weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (sequentieel): percentage patiënten met één spontane stoelgang binnen de vier uur na toediening van methylnaltrexon, percentage efficiënte injecties per patiënt resulterend in spontane stoelgang binnen de vier uur
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot de eerste spontane stoelgang na injectie, verandering in het aantal spontane ontlastingen per week, verbetering op de **Bristol Stool Form Scale**-scorelijst, verbetering op het vlak van persen (score van 0 tot 4) en van onvolledige evacuaties (score= 0 of 1)
- andere uitkomstmaten: pijnintensiteit, stopzetten van opioïden, kwaliteit van leven (PAC-QoL)
- **modified intention to treat analyse** (inname van minstens één dosis).

Resultaten

- 388 patiënten behandeld (84%)
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ percentage patiënten met een spontane stoelgang binnen de vier uur na een eerste injectie: 34,2% met methylnaltrexon (gemiddelde van de twee actieve studie-armen groep A en groep B) en 9,9% met placebo (groep C), $p < 0,001$, **NNT 4**
 - ~ percentage injecties per patiënt gevolgd door spontane stoelgang binnen de vier uur: 28,9% na methylnaltrexon in groep A en 9,4% na placebo in groep C ($p < 0,001$), 30,2% na methylnaltrexon en 9,3% na placebo in groep B ($p = < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ tijd tot de eerste spontane stoelgang binnen de 24 uur na injectie: 46% na methylnaltrexon versus 25,3% na placebo
 - ~ aantal spontane ontlastingen per week: 3,1 in groep A ($p < 0,001$ versus placebo), 2,1 in groep B ($p = 0,01$ versus placebo) en 1,5 in de placebogroep
 - ~ aantal patiënten met ≥ 3 spontane ontlastingen per week: 58,7% in groep A (NNT 5), 45,3% in groep B (NNT 14) en 38,3% in de placebogroep
- andere uitkomstmaten: PAC-QoL: gemiddelde verbetering ten opzichte van de aanvangswaarden: 33% bij een dagelijkse dosis methylnaltrexon ($p < 0,001$), 27% in de alternerende groep ($p = 0,14$) en 18% in de placebogroep
- veiligheid: de meest frequente ongewenste effecten met methylnaltrexon: buikpijn (belangrijkste reden om de studie stop te zetten), diarree, nausea, overmatig zweten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de gegevens uit hun studie aantonen dat subcutane toediening van 12 mg methylnaltrexon dagelijks of om de twee dagen, bij patiënten met chronische niet-maligne pijn, significant de opioid-geïnduceerde obstipatie verminderde en over het algemeen goed verdragen werd. De resultaten laten toe om de werkzaamheid van deze behandeling van opioid-geïnduceerde obstipatie uit te breiden van patiënten met vergevorderde ziekte naar een bredere populatie.

Financiering van de studie: Wyeth, in 2009 overgenomen door Pfizer (producent van methylnaltrexon); Pfizer betaalde vergoedingen voor het opstellen en het redigeren van het manuscript.

Belangenconflicten van de auteurs: zes van de acht auteurs zijn werknemer van Pfizer.

Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een aantal goede methodologische kwaliteiten: steekproefberekening om met een power van 95% een verschil te kunnen vaststellen in de twee primaire uitkomstmaten, randomisatie met correcte sequentiële toewijzing en **concealment of allocation**. Over de keuze van de uitkomstmaten 'stoelgang binnen de vier uur na injectie' en 'percentage actieve injecties per patiënt met spontane stoelgang binnen de vier uur' is er echter discussie mogelijk. Deze twee uitkomstmaten zeggen iets over de 'onmiddellijke' werkzaamheid, terwijl het hier gaat om een typisch chronische aandoening. De studieduur (vier weken) is veel te kort voor een (zeer) langdurige aandoening (de mediane duur van de obstipatie in deze studie was immers 58 maanden).

Interpretatie van de resultaten

De studiepopulatie bestond uit patiënten met chronische pijn, behandeld met een gemiddelde equivalente dosis orale morfine van 150 mg per dag (range van 7,2 tot 1 334,3 mg) en met gemiddeld één spontane stoelgang per week. Welke laxativa de patiënten voordien gebruikten en wat het effect hiervan was, is niet beschreven. Deze laxativa zette men ook stop tijdens de studie. De aard van de chronische pijn was zeer uiteenlopend. Het voorschrijven van opioïden leek niet altijd gerechtvaardigd, bv. bij migraine of hoofdpijn. In de vorige paragraaf meldden we reeds dat de evaluatie van het effect in de eerste plaats (voor de primaire uitkomstmaten) betrekking had op het 'onmiddellijke' resultaat van de injectie. De uitkomstmaat 'aantal patiënten met minstens drie spontane ontlastingen per week' is voor de clinicus veel nuttiger. In vergelijking met placebo was dit 20,4% meer voor de patiënten van groep A (NNT 5) en 7% meer voor de patiënten van groep B (NNT 14). Methylnaltrexon heeft slechts een tijdelijk antagonistisch effect op de gastro-intestinale opioïdreceptoren. Opioïden bezetten de receptoren daarna opnieuw met obstipatie als gevolg. Daardoor heeft methylnaltrexon bij iedere toediening steeds opnieuw een effect. Dat effect kan men dus niet 'chronisch' of 'aanhoudend' noemen. Op het vlak van levenskwaliteit was het verschil tussen de begin- en eindwaarden in de methylnaltrexongroep en het verschil tussen methylnaltrexon en placebo klinisch niet relevant. Het algemeen aanvaarde klinisch relevante verschil van 1 punt op de PAC-QoL-vragenlijst was immers niet bereikt. Het grootste probleem van deze studie is echter dat methylnaltrexon niet is vergeleken met een optimale behandeling met laxativa. Daardoor is het niet mogelijk om de klinische relevantie van dit geneesmiddel te beoordelen bij deze populatie.

Andere studies

Momenteel staan verschillende geneesmiddelen op het punt om gecommmercialiseerd te worden voor de behandeling van chronische obstipatie. Methylnaltrexon is echter geregistreerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten met gevorderde ziekte en onvoldoende respons op laxativa. In een studie bij patiënten met terminale pathologie (kanker in 60% van de gevallen) stelde men een beperkt effect vast van methylnaltrexon (studieduur twee weken)³. Ook hier beoogde men het 'onmiddellijke' effect van het geneesmiddel: methylnaltrexon leidde significant meer dan placebo tot stoelgang binnen de vier uur. In de methylnaltrexongroep waren er meer patiënten met minstens drie ontlastingen per week (68%) dan in de placebogroep (45%, $p=0,009$ voor het verschil). Dat verschil was enigszins gunstiger dan in de hier besproken studie, maar het aantal patiënten met een gunstig effect in de placebogroep was ook groot. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration over het effect van laxativa en methylnaltrexon op obstipatie bij pa-

tiënten in de palliatieve zorg, bevestigt dat er geen valide studies beschikbaar zijn die de verschillende laxativa met elkaar vergelijken⁴. Deze meta-analyse bevestigt ook het mogelijke nut van methylnaltrexon versus placebo omwille van het 'onmiddellijke' effect, maar benadrukt dat de veiligheid onvoldoende onderzocht is. Verder is er ook een vaste associatie van een opioïd (oxycodon) met een narcotische antagonist (naloxon) voorgesteld. Het Scottish Medicines Consortium meent dat het klinische voordeel van deze (dure) associatie ten opzichte van een correcte toevoeging van laxativa aan een opioïd, niet vaststaat⁵.

Ongewenste effecten

De meest frequente ongewenste effecten van methylnaltrexon in de studie bij terminaal zieke patiënten waren buikpijn, flatulentie, nausea, koorts en evenwichtsstoornissen³. In de hier besproken studie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn traden vooral buikpijn, diarree, nausea en overvloedig zweten op. De Canadese farmacovigilantie meldde maagdamperforaties bij behandeling met methylnaltrexon⁶. Bij patiënten met aandoeningen van de darmwand (kanker, ulcus), het Ogilvie syndroom (dilatie van het colon zonder mechanische obstructie) en inname van geneesmiddelen met risico van perforatie (bevacizumab, NSAID's), neemt het risico van ongewenste effecten nog toe. De meta-analyse van de Cochrane Collaboration wijst op de mogelijkheid van ernstige ongewenste effecten: buikpijn, ernstige diarree met dehydratie, en cardiovasculaire collaps (1 patiënt)⁴.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat subcutane injectie van methylnaltrexon op korte termijn effectief is voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische, niet-maligne pijn. De studie vergelijkt methylnaltrexon niet met een optimale behandeling met laxativa (vooral dan als preventieve behandeling bij de start van opioïden).

Voor de praktijk

Minerva wees vroeger reeds op een inadequaat of buitensporig gebruik van opioïden bij chronische pijn en op het risico van misbruik². De consensusvergadering van het RIZIV⁷ en de CKS-richtlijnen⁸ bevelen aan om bij het starten van opioïden ook onmiddellijk preventief te behandelen tegen obstipatie. Bij opioïd-geïnduceerde obstipatie kiezen de CKS-richtlijnen voor de associatie van een contactlaxativum en een osmotisch laxativum⁹. Volgens de meta-analyse van de Cochrane Collaboration kan subcutane toediening van methylnaltrexon op korte termijn nuttig zijn bij terminale patiënten onder opioïden, wanneer laxativa niet volstaan⁴. Het effect en de veiligheid op middellange en op lange termijn zijn niet geëvalueerd, evenmin als de eventuele weerslag op de pijnbestrijding. De hier besproken studie toont een eventueel nut aan van methylnaltrexon in subcutane vorm bij opioïd-geïnduceerde obstipatie bij patiënten met chronische pijn, maar dezelfde beperkingen gelden als bij patiënten in de terminale fase. De doenbaarheid van deze behandeling (dagelijkse, subcutane injectie) en de hoge kostprijs (niet terugbetaald bij niet-palliatieve patiënten) vormen een bijkomende belangrijke belemmering.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Recidiverende urineweginfecties te voorkomen met veenbessensap?

Duiding: S. Heytens en T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
Referentie: Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. Arch Intern Med 2011;171:1270-8.

Klinische vraag

Wat is het effect van veenbessensap versus antibiotica ter preventie van recidiverende urineweginfecties bij premenopauzale vrouwen?

Achtergrond

Als medicamenteuze profylaxis voor recidiverende urineweginfecties (meer dan drie UWI's per jaar) kan bij vrouwen een dagelijkse (gedurende ≥ 6 maanden) of een postcoïtale lage dosis nitrofurantoïne of trimethoprim aanbevolen worden^{1,2}. Omdat deze profylactische aanpak tot meer resistentie zou kunnen leiden, niet alleen van het oorzakelijke micro-organisme, maar ook van bacteriën in de normale darmflora^{3,4}, wordt gezocht naar alternatieven zoals veenbessensap. Tot nog toe is deze aanpak alleen vergeleken met placebo of geen interventie⁵ en nog niet met een lage dosis antibiotica.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 221 premenopauzale vrouwen ouder dan 18 jaar (mediane leeftijd 35 jaar) met minstens drie (mediaan zes) zelfgerapporteerde urineweginfecties in het voorbije jaar; gerekruteerd in Nederland via advertenties in tijdschriften, via de huisarts en via ziekenhuizen
- exclusiecriteria: symptomen van UWI op het moment van inclusie, gebruik van antibiotica of veenbessensap in de voorbije twee weken, te verwachten interacties of contra-indicaties voor trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) of veenbessensap (orale anticoagulantia of nierstenen), zwangerschap of zwangerschapswens, borstvoeding, niertransplantatie.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, dubbel dummy, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie gedurende twaalf maanden
- twee studiegroepen:
 - ~ één tablet met 480 mg TMP-SMX (80 mg trimethoprim (TMP) + 400 mg sulfamethoxazol (SMX)) bij het slapengaan + één capsule met placebo, tweemaal per dag (n=110)
 - ~ één capsule met 500 mg veenbessenextract tweemaal per dag + één tablet met placebo bij het slapengaan (n=111)
- follow-up: aan de vrouwen werd gevraagd om maandelijks tot drie maanden na het stoppen van de studiemedicatie een urine- en stoelgangstaal op te vangen en een vragenlijst over UWI-symptomen, ongewenste effecten, andere doorgemaakte infecties en gebruik van antibiotica in te vullen; in het geval van UWI-symptomen werd gevraagd om onmiddellijk een dipslide op te sturen
- resistentie van *E. coli* werd onderzocht bij de start, na twaalf maanden interventie en na één en drie maanden in het geval van vroegtijdig stoppen met de studiemedicatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld aantal symptomatische urineweginfecties (melding van subjectieve symptomen zoals dysurie, frequency en/of urgency) na twaalf maanden, het percentage patiënten met tenminste één symptomatische urineweginfectie tijdens de twaalf maanden, mediane duur tot de eerste UWI, percentage resistente *E. coli* (aan TMP-SMX en andere antibiotica) in faeces en urine van asymptomatische vrouwen

- secundaire uitkomstmaten: gemiddeld aantal microbiologisch ($> 10^3$ CFU/ml) bevestigde symptomatische UWI, percentage vrouwen met minstens één microbiologisch bevestigde UWI, mediane duur tot de eerste microbiologisch bevestigde UWI tijdens de twaalf maanden profylaxis en gedurende de drie maanden volgend op het beëindigen van de profylaxis, aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten
- **modified intention to treat analyse** (minstens één inname van de studiemedicatie).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld 1,8 (95% BI 0,8 tot 2,7) symptomatische UWI's in de TMP-SMX-groep versus 4,0 (95% BI 2,3 tot 5,6) in de veenbessengroep ($p=0,02$ voor het verschil)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ 71,1% (95% BI 57,9% tot 80,2%) in de TMP-SMX-groep versus 78,2% (95% BI 66,7% tot 85,7%) in de veenbessengroep had minstens één symptomatische UWI ($p=0,03$) gedurende 12 maanden
 - ~ mediane duur tot het eerste recidief was acht (95% BI 6 tot 10) maanden in de TMP-SMX-groep versus vier (95% BI 3 tot 9) maanden in de veenbessengroep; geen significante verschillen voor microbiologisch bevestigde UWI
 - ~ percentage resistente stammen voor TMP-SMX, trimethoprim, amoxicilline in urine en faeces en voor ciprofloxacin en norfloxacin in urine was sterk toegenomen in de TMP-SMX-groep; geen toename van resistentie in de veenbessengroep
 - ~ geen verschil in ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij premenopauzale vrouwen TMP-SMX eenmaal per dag effectiever is dan veenbessenextract tweemaal per dag om recidieven van urineweginfecties te voorkomen. Deze winst gaat ten koste van een toename van resistentie voor antibiotica.

Financiering van de studie: de Nederlandse vereniging voor gezondheidsonderzoek en ontwikkeling; Springfield Nutraceuticals BV (Nederland) leverde de capsules met veenbessen en placebo.

Belangenconflicten van de auteurs: geen vermeld.

Methodologische beschouwingen

Het betreft hier een methodologisch goed opgezette, gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie. De basiskenmerken van de patiënten in beide studie-armen waren vergelijkbaar, wat aantoont dat de randomisering correct verliep. Om de doeltreffendheid van de blinding na te gaan werd aan de vrouwen gevraagd om na het stoppen van de studiemedicatie te raden welke behandeling ze hadden ingenomen. 45,5% van de TMP-SMX-groep en 45,2% van de veenbessengroep gaf een juist antwoord, wat onrechtstreeks bewijst dat de blinding correct gebeurde.

Ook de lange interventieperiode van twaalf maanden kan als een sterk punt van deze studie beschouwd worden. Zoals in vroegere studies met veenbessensap⁵ was ook hier de studie-uitval echter zeer hoog (na twaalf maanden: 48% in de TMP-SMX-groep en 52% in de veenbessengroep). De auteurs gebruikten waarschijnlijk daarom een modified intention to treat analyse. In de veenbessengroep was de studie-uitval bovendien groter omdat er meer klinische recidieven waren. Voor deze asymmetrische uitval is echter gecorrigeerd.

Om de steekproefgrootte te berekenen gingen de auteurs uit van de nulhypothese dat er zich na één jaar 30% meer symptomatische UWI's zouden voordoen in de veenbessen- versus de TMP-SMX-groep. We kunnen ons vooreerst vragen stellen bij de keuze van deze brede non-inferioriteitsmarge. Ook moeten we erop wijzen dat de steekproefgrootte te klein is om te kunnen voldoen aan een tweezijdige t-test die door het Europese geneesmiddelenagentschap vanaf 2004 geëist werd.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie zag men na één jaar gemiddeld ongeveer twee klinische recidieven minder in de TMP-SMX-groep (twee) dan in de veenbessengroep (vier). Dat resultaat kan als een klinisch relevante winst beschouwd worden, temeer omdat een recidiverende UWI gedefinieerd wordt als drie of meer UWI's per jaar¹. We willen wel opmerken dat in de TMP-SMX-groep 71% van de recidieven optrad gedurende de laatste vier maanden. Dat kan mogelijk verklaard worden door de snel toenemende resistentiepercentages voor TMP-SMX, amoxicilline en fluoroquinolones in de TMP-SMX-groep. Dat maakt de profylactische winst van TMP-SMX versus veenbessensap op termijn toch enigszins onzeker.

Andere studies

De auteurs van een Cochrane review uit 2008 stellen dat veenbessensap mogelijk effectief is voor de subgroep van vrouwen met recidiverende UWI's, maar dat er geen duidelijkheid bestaat over de juiste dosis die moet toegediend worden⁵. Voortgaande op recente in vitro studies nemen Beerepoot et al. in de hier besproken studie aan dat het veenbessenextract voor hun studie voldoende gedoseerd is. Toch blijven er twijfels bestaan of de dosis hoog genoeg was om effect te kunnen hebben⁶. Een RCT van 2011 kon geen effect aantonen van veenbessensap in vergelijking met fruitsap⁷. Deze studie had echter enkele belangrijke methodologische beperkingen waardoor het onmogelijk was om iets te besluiten over het effect van veenbessensap. Zo bestond de studiepopulatie niet alleen uit vrouwen die bekend waren met recidiverende UWI's, ook de hogere inname van vocht en vitamine C kunnen de resultaten beïnvloed hebben.

Een andere Cochrane review van 2008 toont aan dat een dagelijkse toediening van nitrofurantoïne even effectief is als co-trimoxazol, cefalexine of een fluorochinolone voor de profylactische behandeling van recidiverende urineweginfecties⁸. Nitrofurantoïne zou echter het voordeel hebben dat het geen grote resistentieproblemen veroorzaakt en de coliforme bacteriën in de darmflora vrijwaart⁹. Daarom was nitrofurantoïne in de hier besproken studie van Beerepoot et al. misschien een betere comparator geweest voor veenbessensap dan TMP-SMX. Bij langdurig gebruik kan nitrofurantoïne echter, vooral bij verminderde nierfunctie, aanleiding geven tot zeer zeldzame maar ernstige ongewenste effecten (longfibrose, cholestatische icterus en perifere neuropathie).

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat een profylactische behandeling met TMP-SMX effectiever is dan veenbessensap als preventie van recidiverende UWI's bij premenopauzale vrouwen met een voorgeschiedenis van recidiverende UWI's.

Voor de praktijk

In de aanbeveling cystitis wordt veenbessenextract niet aangeraden voor de preventie van recidiverende urineweginfecties¹. Uit deze studie kunnen we besluiten dat veenbessensap minder effectief is dan TMP-SMX voor de preventie van recidieven bij premenopauzale vrouwen met recidiverende UWI's. Het advies van de Belgische aanbeveling om veenbessensap niet aan te raden als profylactische behandeling van recidiverende UWI's blijft dus van kracht.

Referenties

- Christiaens T, Callewaert L. Cystitis bij de vrouw. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica. BAPCOC, 2001.
- Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, 2008.
- Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim--sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982;306:130-5.
- Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:243-59.
- Jepson RC, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.
- Gurley BJ. Cranberries as antibiotics? *Arch Intern Med* 2011;171:279-80.
- Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:23-30.
- Albert X, Huertas I, Pereiro I, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
- Lichtenberger P, Hooton TM. Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011;suppl:36-41.

Geloofwaardigheid en inflatie van de effectgrootte in meta-analyses

P. Chevalier

NNT (number needed to treat) en ARR (absolute risicoreductie)

Minerva wees reeds eerder op de noodzaak om NNT's voorzichtig te interpreteren¹. Een NNT geeft aan hoeveel personen men gedurende een bepaalde periode (de studieduur) moet behandelen om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen of te genezen.

NNT's op basis van verschillende studies zijn maar valabel als men in de verschillende studies dezelfde behandeling vergelijkt, eenzelfde comparator gebruikt, dezelfde uitkomstmaat hanteert, het effect meet bij patiënten in hetzelfde stadium van de aandoening (met hetzelfde initiële risico) en wanneer men deze patiënten gedurende eenzelfde periode opvolgt. We moeten de NNT's van meta-analyses even omzichtig interpreteren. Een vergelijking van NNT's van verschillende meta-analyses is vanwege de bovenvermelde redenen niet zeer betrouwbaar².

Een NNT wordt berekend op basis van de absolute wijziging van het risico (dikwijls een absolute risicoreductie – ARR) voor de gekozen uitkomstmaat. De absolute risicoreductie geeft een goed beeld van de effectgrootte van de behandeling.

Is de effectgrootte van een behandeling die men vaststelt in een meta-analyse betrouwbaar?

Geloofwaardigheid of inflatie?

Pereira en Ioannidis onderzochten in 2011 de geloofwaardigheid en de omvang van het effect in meta-analyses van de Cochrane Collaboration³. De auteurs selecteerden 461 meta-analyses of systematische reviews in de Cochrane Database of Systematic Reviews van 2005. Inclusiecriteria waren minstens vier geïncludeerde studies, gebruik van dichotome uitkomstmaten en statistisch significante odds ratio's (OR) als resultaat ($p < 0,05$). In 2010 zochten ze in dezelfde databank naar herziene versies en vonden op die manier 80 updates van de oorspronkelijke 461 meta-analyses.

Op basis van deze gegevens onderzochten de auteurs de geloofwaardigheid van de oorspronkelijke 461 meta-analyses, de evolutie van de effectgrootte en de geloofwaardigheid in de updates van 2010.

Geloofwaardigheid is een concept uit de Bayesiaanse statistiek. De geloofwaardigheid is de a posteriori kans op een echt positief effect gebaseerd op een complexe berekening van een Bayesiaanse factor die gebaseerd is op de resultaten van een meta-analyse. Uitgaande van die analyse zou 63 tot 84% van de 461 meta-analyses volgens verschillende vooraf gekozen hypothesen, een terecht positief resultaat hebben terwijl 16 tot 37% ondanks een statistisch significant effect vals positief is. Wanneer men in 2010 kijkt naar de effectgrootte bij de updates, dan stelt men een significante daling vast. De gemiddelde daling is de oorspronkelijke OR x 0,85 (IQR van 0,66 tot 1,06). De wijziging in effectgrootte was omgekeerd gecorreleerd aan

het gewicht van de meta-analyses, het aantal geïncludeerde studies, het aantal patiënten en het aantal gerapporteerde gebeurtenissen. Voor de meta-analyses met een groter gewicht ($N=40$) bedroeg de mediane verandering van de OR in de herziene meta-analyses (2010) x 0,88 ten opzichte van de oorspronkelijke meta-analyses en voor de meta-analyses met lager gewicht was dit x 0,65. Dat is opnieuw een illustratie van inflatie van de effectgrootte bij kleine steekproeven. De auteurs verklaren deze vaststelling o.a. door het fenomeen van 'de vloek van de winnaar' (het winners' curse). Dat fenomeen kan zich voordoen als men de resultaten selecteert op basis van hun superioriteit ten opzichte van een significantiedrempel en men tegelijkertijd poogt een schatting te maken van de effectgrootte. Mathematisch gezien zal dit doorgaans leiden tot inflatie van de resultaten⁴.

Ook andere vormen van bias kunnen inflatie veroorzaken: vroegtijdige resultaten zijn soms meer belovend dan achteraf blijkt, eerdere studies hebben soms meer beperkingen op het methodologische vlak, in eerdere studies zijn soms meer hoogrisicopopulaties opgenomen met een meer uitgesproken effect van de behandeling, kleinere studies met positieve resultaten zetten aan tot het uitvoeren van grotere studies om de resultaten te bevestigen... wat niet altijd het geval is.

Om al deze redenen pleiten de auteurs voor een continue monitoring van de resultaten van meta-analyses door sequentieel nieuwe studies toe te voegen (cumulatieve meta-analyses). Het belang van deze aanpak is in 2004 aangetoond door Juni et al.⁵: de cardiovasculaire risico's van rofecoxib kwamen reeds duidelijk naar voor in een cumulatieve meta-analyse, lang voor men dit risico erkende en men rofecoxib van de markt haalde (*grafieken: zie website*).

In het onderzoek van Pereira en Ioannidis wees de Bayes factor op een betere geloofwaardigheid in 56 van de 80 herziene meta-analyses.

Bayesiaanse onderzoekstechnieken tonen aan dat meta-analyses vals-positieve resultaten en/of resultaten met inflatie van de effectgrootte kunnen weergeven, vooral als het over een klein aantal patiënten gaat. Regelmatige herziening is dus noodzakelijk.

Referenties

1. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
2. Chevalier P. Meta-analyses: hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten... *Minerva* 2008;7(10):156.
3. Pereira TV, Ioannidis JP. Statistically significant meta-analyses of clinical trials have modest credibility and inflated effects. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1060-9.
4. Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* 2008;19:640-8.
5. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.

95% betrouwbaarheidsinterval (BI) (Eng: confidence interval – CI)

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de in de studie gevonden waarden. De onder- en bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval worden de nauwkeurigheidsmarges of betrouwbaarheidsgrenzen genoemd. Hoe dichter die grenzen bij elkaar liggen, dus hoe kleiner het interval, des te nauwkeuriger is de schatting van het werkelijke effect. Het betrouwbaarheidsinterval hangt af van de variabiliteit (in de vorm van de standaarddeviatie) en de grootte van de steekproef (het aantal personen in de onderzoekspopulatie). Hoe groter de steekproef, des te smaller is het betrouwbaarheidsinterval.

Bristol Stool Form Scale

De Bristol Stool Form Scale is een vragenlijst die via grafische afbeeldingen toelaat verschillende stoelgangpatronen correct te registreren.

http://www.bowelcontrol.nih.gov/Bristol_Stool_Form_Scale_508.pdf

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect 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. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is.

Cox proportional hazards model (Syn: Cox regression)

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. In dit model stelt men geen voorwaarden aan de distributie (wat betreft vorm en minimale waarden). Men gaat ervan uit dat de verhouding (ratio) van het risico van overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen (bijvoorbeeld onderverdeeld naar leeftijd of geslacht). Dat wil zeggen dat de invloed van een co-variabele op elk tijdstip hetzelfde is. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Funnel plot

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

HR - hazard ratio

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

Modified intention to treat analyse

In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de intention to treat-populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

NNH - Number Needed to Harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie of behandeling.

NNT - Number Needed to Treat

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

PAC-QoL (patient assessment of constipation – quality of life)

Vragenlijst voor het meten van de levenskwaliteit op het vlak van obstipatie. De vragenlijst bevat 28 items die resulteert in een totaalscore van 0 (nooit) tot 4 punten (in zeer erge mate) voor 4 domeinen (intensiteit van de klachten, weerslag van obstipatie op het dagelijkse leven, perceptie van het ongemak, de klachten en de patiënttevredenheid).

Range

De range geeft de variatie- of de spreidingsbreedte aan en is het verschil tussen de hoogste en de laagste waarde. Wanneer bij resultaten een range vermeld wordt, is dit de weergave van de kleinste en van de hoogste waargenomen waarde voor deze uitkomstmaat.

RR - relatief risico (Eng: relative risk – RR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het relatieve risico RR (Ri/Rc). In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de controlegroep. Een RR heeft geen dimensie.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid (conservatieve behandeling)** P. Chevalier
Bespreking van: Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17.
Besluit van Minerva: de resultaten van deze studie tonen aan dat radicale prostatectomie op langere termijn (15 jaar) gunstiger is dan een afwachtend beleid voor de behandeling van prostaatkanker, zeker bij mannen jonger dan 65 jaar met matig tot goed gedifferentieerde kanker, waarvan de diagnose gebaseerd is op klinische symptomen en niet op screening door bepaling van het PSA.
- **Antipsychotica en dementie: neemt de cognitieve achteruitgang sneller toe?** P. Chevalier
Bespreking van: Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168:831-9.
Besluit van Minerva: uit deze nieuwe analyse van de resultaten van de CATIE-studie blijkt dat de toediening van atypische antipsychotica gedurende minstens twee weken de cognitieve achteruitgang versnelt bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en met psychose, agitatie of agressie... zonder globale klinische verbetering in vergelijking met placebo.
- **Acupunctuur: overzicht van het pijnstillende effect en de veiligheid** P. Chevalier
Bespreking van: Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain* 2011;152:755-64.
Besluit van Minerva: dit overzicht van systematische reviews over de werkzaamheid en veiligheid van acupunctuur voor de behandeling van pijn toont aan dat de resultaten van de verschillende reviews contradictorisch zijn en dat de methodologische kwaliteit van de originele studies vaak zwak is. Bij gebrek aan cijfermateriaal is een conclusie uit deze studie onmogelijk.
- **Neemt het cardiovasculaire risico toe door gebruik van varenicline bij rookstop?** M. Lemiengre
Bespreking van: Singh S, Loke YK, Spangler JC, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66.
Besluit van Minerva: rookstop is wellicht de meest effectieve interventie om het cardiovasculaire risico te laten dalen. Varenicline heeft zijn werkzaamheid om rookstop te ondersteunen bewezen. Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat men bij het voorschrijven van dit geneesmiddel, naast de gekende risico's zoals nausea, slaapstoornissen en een toename van vooral psychiatrische aandoeningen, ook rekening moet houden met het risico van cardiovasculaire aandoeningen, al is de toename in absolute cijfers eerder klein.
- **Diagnostische waarde van klachten en klinische bevindingen voor een acute ongecompliceerde urineweginfectie (UWI)** S. Heytens, T. Christiaens
Bespreking van: Giesen LC, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78.
Besluit van Minerva: de aantoonende kracht van individuele symptomen bij een vermoeden van UWI is vrij zwak. De combinatie van symptomen met een positieve nitriettest is wel een goede aantoner voor een UWI. Noch de afwezigheid van individuele symptomen, noch de combinatie met een negatieve nitriet- en LE-test hebben voldoende uitsluitende kracht.