



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Risico/batenverhouding van geneesmiddelen: blijvende evaluatie noodzakelijk P. Chevalier	1
Minerva	Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie? P. Chevalier	2
	Accurate bepaling van de enkelarmindex met een stethoscoop? K. D'Hollander	4
	Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie? C. Bouüaert	6
	Heeft carbocysteïne invloed op het aantal exacerbaties van COPD? J. Buffels	8
Vervolg op...	<ul style="list-style-type: none">• ADVANCE-studie bij diabetici met voorkamerfibrillatie• Perifeer vaatlijden en aspirine• Stabiele angor: dezelfde aanpak in het geval van diabetes• Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of interventie?	10 10 11 11
EBM- begrippen	Intention to treat analyse	12
Woordenlijst		

Februari 2010
volume 9 ~ nummer 1



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- C. Bouüaert, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège
- J. Buffels, huisarts, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- K. D'Hollander, Projekt Farmaka, Gent

Wat is er nieuw aan oud?

Nabumeton is een NSAID dat reeds in 1985 op de markt was in Ierland en pas in 1999 in Frankrijk. La Revue Prescrire¹ was van mening dat op basis van de gepubliceerde studies (op één na) nabumeton niets nieuws bracht, noch op het vlak van werkzaamheid, noch op het vlak van ongewenste effecten in vergelijking met de toen beschikbare NSAID's. Terwijl het binnen die groep wel een vrij dure specialiteit was. In 2008 kwam ook in België nabumeton als terugbetaalde specialiteit op de markt (Cambaran®). Voldeden alle toen beschikbare wetenschappelijke gegevens (eventueel aangevuld na de commercialisatie) aan de huidige voorwaarden voor de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel? De gegevens die in België aanleiding gaven voor terugbetaling zijn niet toegankelijk. Een publicatie van De Backer et al. in 2009 over een ander 'oud' geneesmiddel, buflomedil, werpt een licht op deze materie².

Een geneesmiddel met een mooie oude dag?

Minerva besprak reeds een artikel over buflomedil voor cardiovasculaire preventie^{3,4}. We verwezen toen naar een meta-analyse over buflomedil⁵ waarvan twee auteurs ook mede-auteur zijn van de publicatie van De Backer et al.². In hun recente publicatie met een nieuwe evaluatie van de risico/batenverhouding van buflomedil, gebruiken De Backer et al. de gegevens van hun meta-analyse. Deze gegevens zijn vrij adequaat (maar met belangrijke publicatiebias) voor de evaluatie van de werkzaamheid maar voldoen niet om de ongewenste effecten te onderzoeken. Zoals voor alle geneesmiddelen volstaan de gegevens uit pilootstudies die dienen om de registratie te bekomen, eventueel aangevuld met deze van implementatiestudies, niet om meer zeldzame ongewenste effecten op te sporen. Deze effecten komen pas aan het licht bij gebruik op grote schaal. Om de ongewenste effecten te evalueren zochten de auteurs niet alleen naar gepubliceerde klinische studies, maar gebruikten ze ook de databanken van de WGO (in het Zweedse monitoringcentrum, Uppsala) en de Periodic Safety Update Reports (PSURs) van de MAH (Market Authorization Holder). De firma's die een geneesmiddel op de markt brengen zijn wettelijk verplicht om alle ernstige ongewenste effecten te melden aan deze instanties. Ten slotte zochten de auteurs uitgebreid in de literatuur.

Zij stellen een duidelijke discrepantie vast tussen de PSURs (aanzien als beste informatiebron) en de andere gegevensbronnen. Zo vinden ze in de literatuur 20 overlijdens gerelateerd aan buflomedil. Deze 20 vindt men ook terug in de WGO-data-

bank, maar slechts 11 in de databank van de MAH. De Backer et al. besluiten dat voor een correcte evaluatie van het ongewenste effectenprofiel andere bronnen moeten geraadpleegd worden dan de PSURs. De auteurs schatten dat ze voor buflomedil ongeveer 250 uren spendeerden aan onderzoekwerk en contacten. Op het ogenblik dat de Europese instanties de mogelijkheid onderzoeken om de rol van de PSURs af te zwakken (de firma's zouden niet meer verplicht zijn alle hen bekende ongewenste effecten op te nemen), spannen de leden van de International Society of Drug Bulletins zich in om een betere farmacovigilantie op te zetten. ISDB stelde onder meer vast dat de ongewenste effecten die de centra voor farmacovigilantie doorgeven aan de verantwoordelijke firma, niet zijn opgenomen in de PSURs.

Welke Belgische of Europese instantie moet deze taak opnemen en wie zal het initiatief nemen voor een grondige herziening van 'oude' geneesmiddelen?

Een doorleefd tintje geven aan nieuw?

De vergunning voor het op de markt brengen van een geneesmiddel zou, zowel op nationaal als op Europees niveau, kunnen verbonden worden aan 'risicomanagement'. Wat neer komt op de verplichting om opvolgstudies (meestal farmacovigilantiestudies) of andere klinische studies uit te voeren. Dergelijk initiatief dient in feite om een onvoldoende of onvolledige evaluatie van een geneesmiddel te vergoelijken vooraleer het gecommmercialiseerd wordt. In de praktijk komt het erop neer dat de verkoop de evaluatie financiert⁶. Het grootste probleem met deze studies is dat de resultaten bijna nooit publiek gemaakt worden⁷. Er is dus geen enkele transparante garantie dat eventuele zwakke elementen bij de registratie van een geneesmiddel, nadien effectief gecorrigeerd worden. Dat hebben we reeds aangehaald in Minerva⁸.

Als arts wil je de beste zorg verlenen aan je patiënt, onder meer op het vlak van medicamenteuze behandeling. We verwachten dan ook hetzelfde van de instanties die verantwoordelijk zijn voor het op de markt brengen van geneesmiddelen, zowel voor de oudere geneesmiddelen als voor de nieuwe geneesmiddelen, vermits deze laatste onvoldoende onderzocht zijn vooraleer ze op de markt komen. We verwachten in alle transparantie meer garanties voor een grondige evaluatie en herziening van de risico/batenverhouding van deze geneesmiddelen.

1. Nabumétone. Un AINS sans originalité. *Rev Prescr* 1999;19:729-32.
2. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283-91.
3. Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-22.
4. Chevalier P. Buflomedil voor cardiovasculaire preventie bij vaatlijden? *Minerva* 2009;8(8):116-7.

5. De Backer TL, Vander Stichele RH, Bogaert MC. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
6. Dérogations à l'AMM "classique": accès plus rapide au marché, au détriment de l'évaluation des médicaments. *Rev Prescr* 2008;28:696-701.
7. Suivi post-AMM: beaucoup d'annonces, mais où sont les résultats? *Rev Prescr* 2007;27:897-8.
8. Chevalier P. Registratie van geneesmiddelen: een verhaal zonder einde... [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(8):119.

Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie?

- **Klinische vraag** Zijn antibiotica een effectieve en veilige eerstekeuzebehandeling voor acute appendicitis bij patiënten ouder dan 18 jaar?
- **Achtergrond** Bij acute appendicitis is een urgente appendectomie de standaardbehandeling. Aan deze interventie zijn echter een aantal risico's verbonden: darmobstructie bij 1,3% van de geopereerde patiënten over 30 jaar en 0,24% mortaliteit over 20 dagen (gegevens uit de jaren 1990)^{1,2}. Het nut van antibiotica als alternatief voor chirurgie was de laatste jaren onderwerp van onderzoek in verschillende kleinere studies. Een RCT met meer deelnemers vergeleek het effect van antibiotica met chirurgie bij mannen tussen 18 en 50 jaar³. De resultaten waren veelbelovend, maar het niveau van bewijskracht (GRADE) was gering. Kunnen we dit mogelijke positieve effect bevestigen voor mannen en vrouwen, ouder dan 18 jaar?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 369 opeenvolgende patiënten, ouder dan 18 jaar
- die zich aanboden in één van drie Zweedse ziekenhuizen (waarvan twee universitaire) in de regio van Göteborg
- met vermoeden van appendicitis (op basis van anamnese, kliniek, labo-onderzoek, en in sommige gevallen ultrasonografie, CT-scan en gynaecologisch onderzoek).

Onderzoeksopzet

- prospectieve, gecontroleerde studie
- randomisatie volgens oneven of even geboortedatum in een groep met antibiotica (n=202) intraveneus en een groep met appendectomie (n=167)
- intraveneuze antibioticumbehandeling: cefotaxim 1 gram tweemaal per dag, plus metronidazol 1,5 gram eenmaal per dag gedurende minstens 24 uur; patiënten die klinisch verbeterden kregen verdere behandeling met orale antibiotica (ciprofloxacin 500 mg tweemaal per dag en metronidazol 400 mg driemaal per dag) gedurende tien dagen
- open of laparoscopische appendectomie met een pre-operatieve monodosis antibioticum en met een postoperatieve antibioticumbehandeling in het geval van gangreneuze of geperforeerde appendicitis
- mogelijkheid voor de patiënt om de andere behandeling te kiezen of voor de chirurg om de voorkeur te geven aan een operatie
- geopereerde patiënten van één van de deelnemende ziekenhuizen dienden als referentiegroep voor de vergelijking met de onderzoeks- en controlegroepen van de twee andere ziekenhuizen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect van de behandeling en majeure complicaties
- effect van de behandeling met een antibioticum: verbetering zonder noodzaak over te gaan tot appendectomie binnen een mediane periode van één jaar

- effect van appendectomie: appendicitis of andere chirurgische indicatie bevestigd tijdens de operatie
- majeure complicaties: heringreep, abscesvorming, darmobstructie, wondbreuk of littekenhernia, ernstig cardiaal of anesthesiegerelateerd probleem
- secundaire uitkomstmaten: mineure complicaties, duur van de antibioticumbehandeling, abdominale pijn na ontslag uit het ziekenhuis, hospitalisatie- en ziekte duur, totale kostprijs van het ziekenhuisverblijf voor iedere patiënt
- analyse volgens **intention to treat** en **per protocol**.

Resultaten

- 52,5% van de patiënten geselecteerd voor antibioticumbehandeling en 92,2% van de patiënten geselecteerd voor appendectomie, kregen effectief de toegewezen behandeling
- resultaten volgens intention to treat analyse met tussen haakjes deze van de per protocolanalyse: tijdens het eerste ziekenhuisverblijf waren antibiotica effectief bij 48% (90,8%) en chirurgie bij 85% (89,2%) van de patiënten; na één jaar was dit respectievelijk 41,1% (78,2%) en 85% (89,2%)
- recidief van appendicitis: 13,9% over een mediane duur van een jaar, waarvan 1/3 zich voordeed binnen de tien dagen en 2/3 binnen de drie tot zestien maanden
- mineure complicaties: evenveel in beide groepen
- majeure complicaties: bij intention to treat analyse tweemaal meer (5,4% versus 10,8%), en bij per protocolanalyse vier maal meer (2,5% versus 10,0%) (p<0,050) voor appendectomie versus antibioticumbehandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica een veilige eerstelijnsbehandeling lijken bij niet-geselecteerde patiënten met acute appendicitis.

Financiering: Regio Västra Götaland

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Andersson RE. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:1387-91.
2. Blomqvist PC, Andersson RE, Cranath F, et al. Mortality after appendectomy in Sweden 1987-1996. *Ann Surg* 2001;233:455-60.
3. Styrd J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.

4. Humes D, Speake W, Simpson J. Appendicitis. *Clinical Evidence online*. Search date November 2006.
5. Eriksson S, Cranstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-9.

Methodologische beschouwingen

In deze RCT waren voldoende patiënten opgenomen om met een gekozen power van 80% een verschil van 10 tot 15% aan te tonen tussen antibiotica en chirurgie op het vlak van werkzaamheid en complicaties. **Concealment of allocation** was onvoldoende gegarandeerd omdat de toewijzing gebeurde op basis van een even of oneven geboortedatum. De studie is evenmin dubbelblind uitgevoerd en patiënten konden wisselen van onderzoeksgroep indien ze dit wensten of indien de chirurg besliste te opereren ook als de patiënt tot de antibioticagroep behoorde. De auteurs voerden een per protocolanalyse en een intention to treat analyse uit, wat toeliet om de resultaten nauwkeuriger te interpreteren. De resultaten verschilden nogal naargelang de toegepaste analyse. Gezien veel factoren de resultaten konden beïnvloeden, hadden de resultaten van een regressie-analyse hier verheldering kunnen brengen.

Interpretatie van de resultaten

In het abstract vermelden de auteurs alleen de resultaten van de per protocolanalyse. Deze resultaten waren iets gunstiger maar niet significant voor antibiotica (90,8% versus 89,2%) tijdens de eerste ziekenhuisopname. Na één jaar was er zowel in de per protocolanalyse als in de intention to treat analyse een voordeel voor chirurgie (resp. 78,2% versus 89,2% en 41,1% versus 85%). Dit verschil in resultaten illustreert goed het verschil in analysetechniek: enerzijds de werkzaamheid van een interventie 'op zich' (per protocolanalyse) en anderzijds de werkzaamheid van een interventie in studiecontext (intention to treat analyse), die dan ook nog verschilt met de dagelijkse praktijk. De rol van de chirurgen in deze studie was belangrijk. Bij 32% van de patiënten in de antibioticagroep beslisten zij om de patiënt toch te opereren. Dertien procent van de patiënten in deze groep koos zelf voor operatie. Bij 70% van de patiënten motiveerde de chirurg zijn beslissing om toch te opereren niet. Door deze vaststelling kunnen we ons afvragen of het voor patiënten wel mogelijk is om buiten een onderzoeksetting dergelijke therapeutische keuzes te maken. De complicaties van een noodzakelijke latere operatie zijn niet in rekening genomen. Om het effect (baten/risico's) van een therapeutische interventie te meten, hadden de auteurs deze eventuele latere complicaties wel moeten opnemen in de evaluatie. Nu beschikken we enkel over informatie op korte termijn.

Al deze opmerkingen zetten aan tot terughoudendheid bij de besluiten van de auteurs. Op korte termijn kan een antibioticumbehandeling in het ziekenhuis, initieel intraveneus bij 91% van de patiënten, een chirurgische interventie vermijden gedurende minstens één jaar. Over welke patiënten het hier precies gaat, is slecht beschreven. Daarom is het ook moeilijk richtlijnen te geven voor de praktijk. Chirurgie onmiddellijk uitgevoerd of uitgesteld, leidde tot meer risico's van majeure complicaties bij 9% van de patiënten die

aanvankelijk antibiotica kregen. Het eindpunt voor chirurgie, nl. bevestigde appendicitis bij operatie, kon men in iets meer dan 10% van de chirurgische interventies niet aantonen. In dit geval liep de patiënt nutteloze risico's. Een antibioticumtherapie initieel intraveneus gestart in het ziekenhuis, kan dus voorgesteld worden wetende dat in deze streng gecontroleerde onderzoeksetting deze behandeling maar bij de helft van de patiënten toegepast kon worden en er na één jaar minder winst was dan met chirurgie.

Andere studies

Clinical Evidence geeft een overzicht van de literatuur tot november 2006⁴. Twee RCT's vergelijken antibiotica met chirurgie. In de eerste RCT⁵ bij 40 patiënten vergeleken de onderzoekers open appendectomie met 2 gram cefotaxim tweemaal per dag plus tinidazol 800 mg eenmaal per dag intraveneus gedurende twee dagen en nadien twee dagen ofloxacin 200 mg tweemaal per dag plus tinidazol 500 mg tweemaal per dag oraal gedurende acht dagen. De antibiotica hadden meer effect op de pijn. 35% van de patiënten werd heropgenomen voor appendicitis met appendectomie. De tweede RCT is recenter³ en includeerde 252 mannen tussen 18 en 50 jaar. Open of laparoscopische appendectomie werd hier vergeleken met hetzelfde antibioticumschema als in de eerste RCT, maar de orale behandeling duurde tien dagen. In beide groepen duurde de ziekte en de werkonbekwaamheid even lang. Er waren echter tal van methodologische beperkingen. Twaalf procent van de patiënten in de antibioticumgroep moest binnen de 24 uur geopereerd worden, waarvan ongeveer de helft voor geperforeerde appendicitis. Vijftien procent moest in het daaropvolgende jaar geopereerd worden (tussen de één en tien maanden).

Voor de praktijk

De resultaten van een intention to treat analyse beantwoorden het beste aan de realiteit van de dagelijkse praktijk. De resultaten van de intention to treat analyse in deze RCT toonden geen voordeel aan van antibiotica, noch voor de initiële verblijfsduur in het ziekenhuis, noch na één jaar. Het aantal majeure complicaties was groter na chirurgie. In absolute cijfers lag het aantal complicaties echter lager dan het aantal recidieven van appendicitis na antibioticumtherapie, met daaropvolgende appendectomie (13,9%) en de daaraan verbonden eventuele complicaties. In vroegere studies was het aantal recidieven 35% en 15% binnen het jaar. De toediening van antibiotica start intraveneus in het ziekenhuis en wordt tien dagen verder gezet. In deze studie waren de keuze van de patiënt die een operatie verkiest en de keuze van de chirurg die beslist om te opereren (dikwijls zonder motivatie van deze keuze) belangrijke beïnvloedende factoren. Gebeurt dit ook niet in de dagelijkse praktijk?

● Besluit Minerva

De auteurs van deze studie stellen bij patiënten ouder dan 18 jaar het evenwaardige effect van een antibioticumtherapie (initieel intraveneus in het ziekenhuis, nadien oraal gedurende tien dagen) versus appendectomie in een zeer positief daglicht, met minder complicaties voor de antibioticumtherapie. De intention to treat analyse, die nauwkeuriger is omdat ze meer aansluit bij de dagelijkse praktijk, toont echter aan dat antibiotica vooral over een termijn van één jaar minder gunstig waren. In vroegere studies (van geringe methodologische kwaliteit) is met antibiotica geen duidelijk voordeel aangetoond tegenover de mogelijke risico's. Appendectomie blijft dus de eerstekeuzebehandeling bij acute appendicitis.

Accurate bepaling van de enkelarmindex met een stethoscoop?

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van de enkelarmindex (EAI) gemeten met een stethoscoop in plaats van met een dopplerapparaat voor de diagnose van perifere arterieel vaatlijden (PAV)?
- **Achtergrond** Perifere arterieel vaatlijden kan door de huisarts vastgesteld worden door het meten van de enkelarmindex (EAI)¹. Voor het meten van de bloeddruk van de onderste ledematen maakt men standaard gebruik van een bloeddrukmeter en een dopplerapparaat. Met een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 100% is een EAI kleiner dan 0,9 een sterk argument voor het aantonen van PAV². Niet alle huisartsen beschikken echter over een dopplerapparaat. De stethoscoop lijkt hiervoor een alternatief. De sensitiviteit en specificiteit van de EAI gemeten met een stethoscoop is nog onvoldoende onderzocht.

Analyse

K. D'Hollander

Referentie

Carmo GA, Mandil A, Nascimento BR, et al. Can we measure the ankle-brachial index using only a stethoscope? A pilot study. *Fam Pract* 2009;26:22-6.

Bestudeerde populatie

- 88 patiënten, 72% ouder dan 70 jaar, 64% mannen, verwezen naar een vaatlabo omwille van stabiele angor (16%), onstabiele angor (20%), myocardinfarct (12%), abnormale looptest (20%), claudicatio (1%), longoedeem (2%), zonder symptomen (24%), of een andere reden (16%)
- exclusiecriteria: <18 jaar, dringende percutane angioplastiek, hemodynamische instabiliteit
- andere patiëntkenmerken: 9% rokers, 38% ex-rokers, 61% hypertensie, 49% dyslipidemie, 22% diabetes, 4% voorgeschiedenis van CVA, 15% voorgeschiedenis van myocardinfarct, 7% voorgeschiedenis van cardiale revascularisatie, 10% voorgeschiedenis van angioplastiek.

Onderzoeksopzet

- **referentietest:** EAI gemeten met doppler
- **indextest:** EAI gemeten met stethoscoop
- patiënt staat recht gedurende minstens tien minuten; de bloeddrukmanchet wordt aangebracht ter hoogte van het onderbeen; de bloeddrukwaarde bij het hernemen van de bloedstroom wordt waargenomen met respectievelijk doppler en stethoscoop
- hoogste systolische bloeddruk ter hoogte van de arteria brachialis van beide ellebogen wordt gedeeld door hoogste systolische bloeddruk ter hoogte van de arteria tibialis posterior of arteria dorsalis pedis van de enkel
- uitgevoerd door getrainde artsen of geneeskundestudenten, geblindeerd voor de resultaten van index- of referentietest.

Uitkomstmeting

- afkappunt voor EAI: >0,9 = normaal en ≤0,9 = abnormaal
- sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, positieve en negatieve likelihoodratio (95% BI) van EAI gemeten met stethoscoop versus dopplerapparaat.

Resultaten

- resultaten van zeven patiënten (van de 88 geïncludeerde) uitgesloten omwille van onvolledige gegevens
- incidentie van abnormale EAI bij 81 patiënten: 16 met stethoscoop, 14 met doppler
- resultaten: *zie tabel*
- accuraatheid van EAI gemeten met stethoscoop bedroeg 87,7%; **AUC** bedroeg 0,895 (95% BI van 0,804 tot 0,986; $p < 0,0001$).

Tabel. Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, positieve en negatieve likelihood ratio (95% BI) van EAI gemeten met stethoscoop versus dopplerapparaat, om EAI ≤0,9 te meten.

Sensitiviteit	71,4% (41,9 tot 91,6)
Specificiteit	91,0% (81,5 tot 96,6)
Positieve voorspellende waarde	62,5% (38,6 tot 81,5)
Negatieve voorspellende waarde	93,8% (85,2 tot 97,6)
Positieve likelihood ratio	7,93 (3,47 tot 18,33)
Negatieve likelihood ratio	0,31 (0,14 tot 1,96)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat EAI gemeten met stethoscoop een nuttige manier is om PAV op te sporen. Het zou een geschikt instrument kunnen zijn voor screening naar PAV in de eerstelijns.

Financiering: geen.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Bruyninckx R. Voorspellen claudicatioklachten perifere vaatlijden? *Minerva* 2006;5(10):159-61.
2. Bartelink ML, Stoffers HE, Boutens EJ, et al. NHC-Standaard Perifere arterieel vaatlijden (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:848-58.
3. Takahashi O, Shimbo T, Rahman M, et al. Validation of the auscultatory method for diagnosing peripheral arterial disease. *Fam Pract* 2006;23:10-4.

4. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral arterial disease: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2006;73:497-500.
5. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het ulcus cruris venosum. CBO, 2005.

Methodologische beschouwingen

Dit diagnostisch onderzoek was goed opgezet. De index- en referentietest waren goed gedefinieerd. De keuze van EAI gemeten met doppler als gouden standaard is verdedigbaar, gezien het niet-invasieve karakter van de test. Het gekozen afkappunt van 0,9 komt overeen met de huidige richtlijnen. De NHC-Standaard vermeldt dat in de eerstelijns PAV vrijwel zeker is (kans >95%) bij een eenmalige EAI kleiner dan 0,8 óf bij een gemiddelde van drie bepalingen kleiner dan 0,9. PAV is vrijwel uitgesloten (kans <1%) bij een eenmalige EAI groter dan 1,1 óf bij een gemiddelde van drie bepalingen groter dan 1,0². Een ander positief punt is dat de onderzoekers geblindeerd waren voor de resultaten van de index- of de referentietest.

Er waren enkele methodologische tekortkomingen. Zo werden de resultaten van zeven patiënten zonder verdere specificering uitgesloten wegens 'onvolledige gegevens'. Daardoor missen we belangrijke informatie over de praktische toepasbaarheid van de test. Verschillende grafieken geven de correlatie weer tussen de EAI, gemeten met een stethoscoop en een dopplerapparaat. De auteurs illustreren de diagnostische accuraatheid van de EAI gemeten met stethoscoop in functie van een EAI $\leq 0,9$ gemeten met Doppler zowel met een ROC-curve als met een tabel. Waarschijnlijk als gevolg van een drukfout merken we in de tabel een assymetrisch betrouwbaarheidsinterval (met bovengrens >1!) voor de negatieve likelihood ratio.

Interpretatie van de resultaten

De studie vond voor de EAI gemeten met een stethoscoop een sensitiviteit van 71,4% en een specificiteit van 91% voor een afkappunt van EAI $\leq 0,9$. Dit komt overeen met een aantoonende kracht van 7,93 (goed) en een uitsluitende kracht van 3,18 (zwak). Het is jammer dat de sensitiviteit niet gegeven werd voor een hoger afkappunt. Voor de EAI gemeten met doppler bedroeg de sensitiviteit voor een afkappunt van 0,9 slechts 82%, maar >99% voor een afkappunt van 1,1². Bij de beoordeling van de resultaten houden we best rekening met het feit dat deze studie is uitgevoerd bij een geselecteerde ziekenhuispopulatie. Eén patiënt op vier was asymptomatisch voor PAV maar had een hoog cardiovasculair risico. Extrapolatie van de resultaten naar de huisartspraktijk met een kleinere prevalentie van PAV is dus niet mogelijk. Pas na een nieuwe evaluatie van de test in de huisartspraktijk zal het mogelijk zijn een uitspraak te doen over de diagnostische bruikbaarheid.

Andere studies

In een eerdere studie³ met dezelfde onderzoeksvraag waren bij een groot deel van de patiënten (82% van de patiënten met PAV en 30% van de patiënten zonder PAV) geen Korotkoff-tonen te horen ('inaudible'), waardoor de resultaten van deze studie ofwel weinig relevant lijken ofwel net aantonen dat EAI-meting met stethoscoop in de praktijk moeilijk praktisch uitvoerbaar is. Zo levert bij 3 tot 5% van de patiënten met diabetes mellitus de EAI door stuggere vaatwanden vals verhoogde waarden op².

Voor de praktijk

De auteurs van deze studie besluiten dat meting van EAI met stethoscoop nuttig kan zijn als screeningsinstrument voor PAV in de eerstelijns. Gezien het in deze studie gaat om een tweedelijns populatie kunnen we dit besluit niet overnemen. Screening van asymptomatische patiënten wordt momenteel niet aanbevolen^{1,2,4}. Meting van EAI is wel noodzakelijk om de diagnose van PAV te stellen bij symptomen van PAV zoals claudicatio intermittens, pijn in de voet bij rust, koude, dove voeten, nagelafwijkingen en ulcera^{1,2}. Het palperen van de enkel- of voetrugarterie is onbetrouwbaar om PAV uit te sluiten². Bovendien is een EAI aangewezen bij iedere patiënt met een ulcus ter hoogte van het onderbeen, ook al lijkt dit op het eerste zicht niet arterieel. Een belangrijk deel van de patiënten met een ulcus cruris heeft immers arteriële insufficiëntie⁵. De resultaten van deze studie laten niet toe te besluiten dat de stethoscoop een goed alternatief is voor de doppler bij het meten van de EAI in de huisartspraktijk.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat meting van de EAI met een stethoscoop om perifeer arterieel vaatlijden uit te sluiten een interessant alternatief kan zijn voor de meting met een dopplerapparaat. Deze interessante resultaten moeten echter nog bevestigd worden in een grotere studie van betere kwaliteit en in de huisartspraktijk. Om de EAI te meten blijft een dopplerapparaat de referentie.

Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van antidepressiva en psychotherapie in vergelijking met placebo op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom bij volwassenen?
- **Achtergrond** Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is een functionele gastro-intestinale stoornis die vaak voorkomt bij volwassenen. Over de werkzaamheid van antidepressiva en van psychotherapie zijn de gegevens niet eenduidig. Vroegere meta-analyses onderzochten het effect van antidepressiva, zwelmiddelen en geneesmiddelen¹, of van psychotherapie². Deze studies toonden een beperkt bewijs van werkzaamheid voor deze interventies.

Analyse
C. Bouüaert

Referentie
Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cut* 2009;58:367-78.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1950 tot mei 2008), EMBASE (1980 tot mei 2008) en Cochrane Controlled Trials Register (2007)
- abstracts van congressen (2001 en 2007)
- referentielijsten van gevonden relevante studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij volwassenen (>16 jaar) met prikkelbaredarmsyndroom (op basis van diagnostische criteria of van het klinische oordeel van de arts); vergelijking van antidepressiva met placebo; vergelijking van psychotherapie met een controlebehandeling of met de gewone zorg door de arts; minimale behandelingsduur van zeven dagen; minimale follow-up van zeven dagen; als uitkomstmaat: effect op verdwijnen of verbeteren van de PDS-symptomen of van de abdominale pijn, bij voorkeur gerapporteerd door de patiënt of indien dit niet het geval was, op basis van het oordeel van de onderzoeker of op basis van een vragenlijst
- geen taalrestricties
- exclusiecriteria: andere functionele gastro-intestinale klachten of geen vermelding van dichotome gegevens
- 32 studies uiteindelijk geïncludeerd waarvan 19 studies met psychotherapie versus controle, 12 met antidepressiva versus placebo en één studie die psychotherapie + antidepressiva vergeleek met placebo.

Bestudeerde populatie

Antidepressiva (13 studies)

- 789 volwassenen (> zestien jaar), 432 patiënten kregen actieve therapie en 357 placebo
- 44 tot 100% vrouwen naargelang de studie
- zeven studies in de tweedelij, zes in de derdelij en geen enkele in de eerstelij
- onderzochte antidepressiva: tricyclische (N=8), SSRI's (N=4) en beiden (N=1).

Psychotherapie (20 studies)

- 1 278 volwassenen (> zestien jaar)
- 57 tot 100% vrouwen
- één studie in de eerstelij, de overige in de derde lijn
- interventies: cognitieve gedragstherapie, relaxatietherapie,

hypnotherapie, psychologische therapie met verschillende componenten, dynamische psychotherapie, zelfhulp met cognitieve gedragstherapie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: effect op de globale symptomen van PDS of de abdominale pijn op het einde van de interventie
- secundaire uitkomstmaten: effect in functie van de verschillende soorten antidepressiva of psychotherapeutische interventies, ongewenste effecten van antidepressiva
- analyse volgens **intention to treat** en volgens random effects model.

Resultaten

Antidepressiva versus placebo

- primaire uitkomstmaat: RR=0,66 (95% BI van 0,57 tot 0,78) in het voordeel van antidepressiva, I^2 test=26,4% ($p=0,17$) en NNT van 4 (95% BI van 3 tot 6)
- groter effect in de studies in de tweedelij, maar deze waren methodologisch van mindere kwaliteit
- werkzaamheid van tricyclische antidepressiva (N=9; n=575): RR=0,68 (95% BI van 0,56 tot 0,83); $I^2=26,9%$
- werkzaamheid van SSRI's (N=5; n=230): RR= 0,62 (95% BI van 0,45 tot 0,87); $I^2=38,1%$
- ongewenste effecten (vooral slaperigheid en duizeligheid) (N=6; n=301): RR= 1,63 (95% BI van 0,94 tot 2,80); $I^2=0%$.

Psychotherapie versus controlebehandeling of gewone zorg

- primaire uitkomstmaat: RR=0,67 (95% BI van 0,57 tot 0,79); $I^2=72,9%$; $p<0,0001$; NNT van 4 (95% BI van 3 tot 5)
- cognitieve gedragstherapie leek meest werkzaam: RR=0,60 (95% BI van 0,42 tot 0,87); $I^2=70,7%$; $p=0,002$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antidepressiva effectief zijn voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom. Voor een courant gebruik van psychotherapie als behandeling van PDS is het bewijs van minder hoge kwaliteit. De beschikbare gegevens laten veronderstellen dat psychotherapie even werkzaam zou kunnen zijn als antidepressiva.

Financiering: American College of Gastroenterology.

Belangenconflicten: het artikel verwijst voor deze informatie naar een webappendix waarop echter geen gegevens beschikbaar zijn.

1. Quartero AO, Meiniche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
2. Zijdenbos IL, de Wit NJ, van der Heijden CJ, et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

3. Webb AN, Kukuruzovic R, Catto-Smith AC, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
4. Troubles fonctionnels intestinaux récurrents. Une évolution bénigne, des traitements symptomatiques. *Rev Prescr* 2008;28:359-64.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse heeft verschillende methodologische sterke kanten: uitgebreid literatuuronderzoek zonder taalrestricties, controle van de validiteit op basis van de volledige publicatie en niet alleen van het abstract (geen 'abstract-effect'). Twee onderzoekers extraheerden onafhankelijk van elkaar de gegevens, onderzochten grondig bias en beperkingen van de studies en vergeleken hun resultaten met deze van andere studies. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebruikten ze de **Jadad-score**. De heterogeniteit testten ze met behulp van de I^2 -test, waarbij ze een drempelwaarde van 25% gebruikten. De analyses zijn correct uitgevoerd met intention to treat analyse en volgens het random effects model. Ontbrekende gegevens beschouwden ze als therapiefalen. Ze voerden eveneens een sensitiviteitsanalyse uit.

Dit onderzoek heeft ook enkele minpunten: dubbelblindheid is geen inclusiecriteria (wat weliswaar moeilijk is in het geval van psychotherapie) en de studies over psychotherapie zijn van geringe methodologische kwaliteit (waarschijnlijk nul). Slechts één studie vond plaats in de eerste lijn. De samenvatting en de conclusies van de studie wijken enigszins af van het discussiegedeelte.

Resultaten in perspectief

De auteurs tonen in deze meta-analyse een globaal gunstig effect aan voor antidepressiva en psychotherapie als behandeling van PDS. Beide benaderingen geven een NNT van vier voor de symptomen van PDS in studies van vier tot twaalf weken met antidepressiva en van zes weken tot zes maanden met psychotherapie. Het feit dat er geen verschil is tussen tricyclische antidepressiva en SSRI's en dat er weinig ongewenste effecten met antidepressiva voorkomen is hier bevestigd. De resultaten voor psychotherapie tonen aan dat cognitieve gedragstherapie in gespecialiseerde centra waarschijnlijk effectief is bij patiënten die niet reageren op medicamenteuze therapie. Om verschillende redenen zijn we hier toch zeer voorzichtig. Vooreerst zijn er geen studies in de eerste lijn beschikbaar. Verder hypothekeert de zwakke methodologie van de studies in belangrijke mate de betrouwbaarheid van de resultaten. Een laatste punt betreft de vergelijking met andere systematische literatuuroverzichten.

De Cochrane Collaboration publiceerde over dit onderwerp drie systematische reviews. Een eerste review van Quartero et al. (zes RCT's, 423 patiënten) met een evaluatie

van het effect van antidepressiva verscheen in 2005¹. Deze auteurs besloten dat er geen duidelijk effect is met antidepressiva. In een tweede review van Zijdenbos et al. (vier gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies, 147 patiënten, gepubliceerd in 2007³) liet de kwaliteit van de studies niet toe om besluiten te formuleren over het effect van hypnotherapie. In een derde review die het effect van psychotherapie analyseerde (Web et al. 2009)² verzamelden de auteurs alle RCT's uit dezelfde tijdsperiode als de meta-analyse van Ford et al. Web et al. includeerden 25 studies (Ford et al. includeerden er 20) over het effect van cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie en relaxatie- of stresstherapie. De auteurs besloten dat het vastgestelde klinisch relevante voordeel ter discussie staat en vermeldden ook de beperkingen van hun meta-analyse (geringe methodologische validiteit van de geïncludeerde studies omwille van heterogeniteit, kleine patiëntenaantallen, verschillende definiëring van de uitkomstmaten). Slechts één studie toonde een superieur effect aan in vergelijking met placebo.

In een synthese over recidieven van functionele intestinale klachten, besloot La Revue Prescrire dat, rekening houdende met de ongewenste effecten, het analgetische effect van imipramine en afgeleiden matig was⁴. Er was geen enkel bewijs voor de effectiviteit van SSRI's en onvoldoende bewijs voor psychologische interventies.

We willen nog wijzen op het risico van gastro-intestinale bloedingen (zowel hogere als lagere) bij gebruik van SSRI's⁵, een risico dat nog toeneemt bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.

Alle literatuurgegevens (en literatuuroverzichten) over PDS zijn dus van geringe kwaliteit.

Voor de praktijk

De recente praktijkrichtlijn van NICE beveelt in de eerste plaats laxativa, loperamide en antispasmodica aan, naargelang de symptomen⁶. NICE adviseert om bij falen van de eerstelijns therapie tricyclische antidepressiva in overweging te nemen vanwege hun analgetische effect. De aanvangsdosis zal laag zijn (5 tot 10 mg equivalent aan amitriptyline, inname 's avonds) en kan tot maximum 30 mg verhogen met regelmatige evaluatie van het nut van de behandeling. SSRI's zijn slechts te overwegen indien tricyclische antidepressiva geen effect hebben.

● Besluit Minerva

In deze meta-analyse vinden we enkele argumenten in het voordeel van tricyclische antidepressiva en SSRI's voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Dit bevestigt de huidige aanbevelingen dat deze antidepressiva in aanmerking komen als tweedekeuzebehandeling. Voor imipramine bestaat het meeste bewijs. Voor psychotherapie is het niveau van bewijskracht veel geringer en de klinische relevantie van het vastgestelde voordeel staat ter discussie, omdat we over onvoldoende studies van goede kwaliteit beschikken.

5. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:31-40.

6. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. *Nice clinical guideline 61*, February 2008.

Heeft carbocisteïne invloed op het aantal exacerbaties van COPD?

- **Klinische vraag** Treden er bij volwassen patiënten met COPD minder exacerbaties op wanneer zij in vergelijking met placebo gedurende één jaar 1,5 g carbocisteïne per dag innemen?
- **Achtergrond** Acute exacerbaties van COPD geven vaak aanleiding tot ziekenhuisopname en veroorzaken een significante toename van de mortaliteit¹. Voor verschillende farmaca werd nagegaan of zij de frequentie van exacerbaties bij COPD kunnen verminderen. De rol van mucolytica is voor deze indicatie omstreden^{2,3}.

Analyse
J. Buffels

Referentie

Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteïne on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.

Bestudeerde populatie

- 709 COPD-patiënten (ongeveer 50% in GOLD-stadium II) tussen 40 en 80 jaar (gemiddelde leeftijd 65 jaar), gerekruteerd in 22 medische centra (waarvan 20 ziekenhuizen) in China; 78% mannen; 17% gebruikte inhalatiecorticosteroiden
- inclusiecriteria: voorgeschiedenis van minstens twee COPD-exacerbaties in de voorbije twee jaar; klinisch stabiel gedurende vier weken vóór aanvang van de studie, Tiffeneau-index <0,7; ESW tussen 25% en 79% van de vooraf bepaalde waarde
- exclusiecriteria: astma, longchirurgie, zuurstoftherapie, longrevalidatie, gebruik van orale corticosteroiden, ernstige hart-, nier-, of leverziekte, glaucoom, alcohol en middelenmisbruik.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek
- interventie: twee tabletten carbocisteïne van 250 mg driemaal per dag gedurende één jaar
- controle: twee tabletten placebo driemaal per dag
- bestaande therapie voor COPD (zoals kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden) werd verder gegeven tijdens de studie
- systemische corticosteroiden, antibiotica, antitussiva en andere mucolytica dan carbocisteïne waren enkel toegestaan bij gedocumenteerde exacerbaties van COPD
- follow-up: driemaandelijke bezoeken gedurende één jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: frequentie van exacerbaties van COPD, gedefinieerd volgens de klassieke criteria van Anthonisen⁴, op basis van dagboekregistraties door de patiënten, na bespreking met hun behandelende arts en gevalideerd door de stuurgroep van de studie

- secundaire uitkomstmaten: frequentie van exacerbaties van COPD na correctie voor covariabelen, levenskwaliteit (SGRQ), longfunctieparameters en arteriële zuurstofsaturatie
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 1,01 exacerbaties per patiënt/jaar in de carbocisteïne-groep versus 1,35 per patiënt/jaar in de placebogroep; RR 0,75 (95% BI van 0,62 tot 0,92) op één exacerbatie in één jaar met carbocisteïne versus placebo; het verschil werd statistisch significant vanaf zes maanden behandeling
- correctie voor GOLD-stadium van COPD en concomitante medicatie veroorzaakte alleen mineure wijzigingen in de berekende risicoreductie
- verschil in totaalscore van SGRQ: -4,06 voor de carbocisteïne-groep versus -0,05 voor de placebogroep (verschil van -4 wordt als klinisch relevant beschouwd)
- geen significante verschillen in ESW en zuurstofsaturatie
- geen significante verschillen voor ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mucolytica zoals carbocisteïne beschouwd dienen te worden als een waardevolle behandeling ter preventie van exacerbaties bij Chinese patiënten met COPD.

Financiering: Kyorin Pharmaceuticals, producent van carbocisteïne. De sponsor speelde geen rol in de studie-opzet, de dataverzameling en de analyse van de resultaten.

Belangenconflicten: Jin-ping Zheng kreeg op de conferentie 2007 van de European Respiratory Society een 'Best Poster Travel Grant' voor COPD-research.

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
2. Sturtewagen JP. Orale mucolytica in de behandeling van COPD. *Minerva* 2002;31(3):144-8.
3. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
5. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease

(Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.

6. Sturtewagen JP. N-acetylcysteïne bij COPD. *Minerva* 2006;5(2):19-21.
7. Chevalier P. Number needed to treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
8. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:880-7.
9. Kerstjens H, Postma D. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Evid online* (search date March 2007).
10. Acute luchtweginfecties in de eerste lijn. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:82-4.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Updated 2008.

Methodologische beschouwingen

De randomisering en blinding van deze studie zijn adequaat en duidelijk beschreven. De inclusie- en exclusiecriteria zijn eveneens duidelijk gedefinieerd. De auteurs corrigeerden de resultaten voor verschillende variabelen (zoals COPD-stadium, rookstatus en co-medicatie). Ze kozen voor COPD-exacerbaties als primaire uitkomstmaat. Deze uitkomstmaat werd ook gebruikt in de BRONCUS-studie om het effect van een ander mucolyticum (N-acetylcysteïne) te evalueren bij Europese COPD-patiënten^{5,6}.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs melden een relatieve risicoreductie van 25% voor het aantal COPD-exacerbaties in de carbocisteïne-versus de placebogroep. Omdat de resultaten gebaseerd zijn op een gecumuleerde incidentie van exacerbaties, is het onmogelijk om het resultaat te interpreteren in functie van een individuele patiënt. Voor sommige patiënten zal het aantal exacerbaties effectief dalen, terwijl voor de meeste patiënten het aantal exacerbaties zal stagneren⁷. 'Het aantal patiënten met minstens één opstoot minder' zouden we daarom kunnen beschouwen als de enige betrouwbare uitkomstmaat. De auteurs publiceerden wel een **Kaplan-Meier curve** met het aantal patiënten zonder exacerbatie gedurende één jaar, maar voerden geen statistische analyse uit.

Uit de regressie-analyse bleek dat COPD-stadium en co-medicatie (inhalatiecorticosteroiden en theofylline) het aantal exacerbaties significant beïnvloedde. Toch stelden de auteurs geen significante interactie vast tussen het effect van de behandeling met carbocisteïne en het COPD-stadium. Merken we in de kantlijn op dat de auteurs deze gegevens weergeven in een tabel, die niet overeenkomt met de tekst en verwarring schept tussen het aantal exacerbaties in functie van de verschillende COPD-stadia en het effect van de behandeling.

Het valt ook op dat de patiënten in deze studie minder corticosteroiden gebruikten dan aanbevolen, wat het resultaat kan vertekend hebben (16,7% tegenover 70% in de BRONCUS-studie).

Het positieve effect van carbocisteïne op de levenskwaliteit, gemeten op basis van de SGRQ-score (-4,06 punten tussen begin- en eindwaarde; SD 16,43), werd door de auteurs als klinisch significant beschouwd⁸. Het verschil tussen de verbetering in de carbocisteïne-groep en de verbetering in de placebogroep (slechts -0,05 punten tussen begin- en eindwaarde; SD 19,01) was echter niet significant. Tenslotte merken we op dat het aantal ongewenste effecten in de tekst niet overeen komt met deze in de tabel.

Andere studies

In augustus 2007 publiceerde de Cochrane Collaboration een herziening van een review over het gebruik van mucolytica bij chronische bronchitis en COPD³. De auteurs vermelden voor alle RCT's samen een NNT van 6 (95% BI van 5 tot 7) om één patiënt gedurende acht maanden vrij te houden van exacerbaties. Deze NNT is lager dan de geschatte NNT van 62 in de PEACE-studie. De heterogeniteit en de slechte kwaliteit van sommige van de 26 geïnccludeerde studies verzwakt echter de waarde van de Cochrane review. Tien studies onderzochten ook het aantal ziektedagen door COPD-exacerbaties. Voor deze uitkomstmaat was het gepoolde effect van mucolytica duidelijker dan voor het aantal exacerbaties: een daling met gemiddeld 0,3 tot 3,9 ziektedagen per patiënt per maand. Voor het effect op de levenskwaliteit leverde een behandeling met mucolytica geen significant voordeel op tegenover placebo. Ook voor ongewenste effecten en mortaliteit waren er geen verschillen. De methode van randomisatie was alleen in de BRONCUS-studie voldoende gedocumenteerd en adequaat bevonden. Deze studie vergeleek de toediening van 600 mg N-acetylcysteïne per dag gedurende één jaar met placebo bij 523 COPD-patiënten^{5,6}. De auteurs vonden geen significant verschil in frequentie van exacerbaties.

Voor de praktijk

Door als primair eindpunt niet te kiezen voor het aantal patiënten met minstens één exacerbatie minder, is het moeilijk om in de PEACE-studie het voordeel van behandelen of niet behandelen met carbocisteïne klinisch in te schatten. Daarenboven willen we er op wijzen dat we de resultaten van deze studie niet zonder meer kunnen extrapoleren naar de Belgische situatie omwille van de verschillen tussen beide populaties. Zo gebruikte de Chinese populatie in deze studie meer xanthines (30%) en minder inhalatiecorticosteroiden in GOLD-stadium 3 en 4 dan Belgische COPD-patiënten. De resultaten van de PEACE-studie leveren dan ook geen enkel sluitend argument op voor het systematische gebruik van mucolytica bij COPD. De conclusies van Clinical Evidence, GOLD en Folia Farmacotherapeutica, dat er op basis van de huidige gegevens onvoldoende argumenten zijn voor het systematische gebruik van mucolytica bij patiënten met COPD⁹⁻¹¹, blijven dus overeind.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat langdurige toediening van carbocisteïne in vergelijking met placebo het aantal exacerbaties van COPD in beperkte mate doet dalen bij Chinese patiënten. Er werd geen significante beterschap gezien van de levenskwaliteit en de longfunctie. Extrapolatie van de studieresultaten naar de Belgische context is minder evident. Er zijn momenteel geen argumenten om het systematische gebruik van mucolytica bij COPD aan te bevelen.

● ADVANCE-studie bij patiënten met diabetes en VKF

P. Chevalier

De ADVANCE-studie onderzocht op basis van een factorieel opzet bij patiënten met type 2-diabetes het effect op macro- en microvasculaire gebeurtenissen van perindopril plus indapamide versus placebo¹ en van een intensieve behandeling van diabetes (streefwaarde HbA1c \leq 6,5%) versus standaardbehandeling op basis van de plaatselijke zorgcultuur². Minerva besprak beide publicaties^{3,4}. Enerzijds bevestigden we dat een striktere controle van de bloeddruk bij diabetici (o.a. door gebruik van een diureticum) nuttig is. Anderzijds plaatsten we vraagtekens bij het nut van een intensievere antidiabetische behandeling bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico dat niet aan diabetes te wijten is.

In 2009 verscheen een publicatie waarin de auteurs onderzochten of de resultaten voor de behandeling met antihypertensiva in de ADVANCE-studie anders zijn bij diabetici (n=11 140) met (7,6%) of zonder voorkamerfibrillatie⁵. Deze patiënten hebben een hoger risico van cardiovasculaire gebeurtenissen en een hogere totale mortaliteit (risico na correctie 61% groter). De bloeddrukdaling met behandeling versus placebo was dezelfde bij patiënten met of zonder voorkamerfibrillatie: 5,3/2,3 mmHg (SE 0,8/0,4) en 5,9/2,3 mmHg (SE 0,2/0,1). Voor de patiënten met of zonder voorkamerfibrillatie was er evenmin een verschil in de relatieve risicoreducties voor totale mortaliteit, cardiovasculaire sterfte en coronaire gebeurtenissen. Het risico bij voorkamerfibrillatie was initieel wel hoger. Als gevolg hiervan was voor de auteurs in absolute cijfers het voordeel toch groter: NNT van 39 voor totale mortaliteit over vijf jaar in het geval van voorkamerfibrillatie en 84 zonder voorkamerfibrillatie (geschatte NNT's zonder vermelding van betrouwbaarheidsintervallen). Voor de cardiovasculaire sterfte schatten ze de NNT op 42 in het geval van voorkamerfibrillatie en op 120 zonder voorkamerfibrillatie. Het gaat evenwel over een post-hoc analyse van de resultaten van een studie die niet is opgezet om voorkamerfibrillatie te onderzoeken bij deze patiënten. Dit kan een belangrijke bron van bias zijn (vergissing in de initiële classificatie van voorkamerfibrillatie, paroxysmale voorkamerfibrillatie niet geregistreerd).

Het voordeel van een striktere versus een minder strikte antihypertensieve behandeling bij diabetici was reeds bekend. Deze post-hoc analyse toont aan dat het voordeel in absolute cijfers waarschijnlijk nog groter is wanneer diabetes samengaat met voorkamerfibrillatie, wat het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verhoogt.

Referenties

1. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
3. Chevalier P. Combinatie ACE-inhibitor en diureticum voor alle diabetici? *Minerva* 2007;6(9):140-1.
4. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.
5. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al; ADVANCE Collaborative Group. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128-35.

● Perifeer vaatlijden en aspirine

P. Chevalier

Het nut van aspirine voor cardiovasculaire preventie is onderwerp van heel wat publicaties. In 2002 publiceerde de Antithrombotic Trialists' Collaboration in de *BMJ* een meta-analyse (287 klinische studies, 135 000 patiënten) over het globale nut van anti-aggregantia¹. In deze meta-analyse, tevens besproken in *Minerva*², besloten de auteurs dat aspirine voordelig is op het vlak van primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten met een hoog ischemisch risico. Twee derde van de studies over perifeer vaatlijden (N=42, n=9 214 patiënten) onderzocht andere anti-aggregantia dan aspirine. Het nut van aspirine als secundaire preventie bij patiënten met perifeer vaatlijden was dus nog niet volledig gekend. In een RCT bij patiënten met type 2-diabetes en asymptomatisch perifeer vaatlijden was er geen winst van aspirine op het vlak van primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit^{3,4}.

Een nieuwe meta-analyse (2009) evalueerde het effect van aspirine voor alle patiënten met perifeer vaatlijden⁵. Deze meta-analyse includeerde 18 RCT's met 5 269 patiënten. De primaire uitkomstmaat was het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte). De relatieve risicoreductie van aspirine met of zonder dipyridamol in vergelijking met placebo bedroeg 0,88 (95% BI van 0,76 tot 1,04). Voor de secundaire uitkomstmaten was aspirine (met of zonder dipyridamol) effectief voor de reductie van niet-fataal CVA: RR van 0,66 (95% BI van 0,47 tot 0,94) in vergelijking met controle (meestal placebo), maar was er geen significant effect voor globale of cardiovasculaire mortaliteit of voor majeure bloedingen. De resultaten wijzigden niet wanneer alleen studies met aspirine opgenomen werden.

We beschikken niet over harde bewijzen dat aspirine (met of zonder dipyridamol) nuttig is voor cardiovasculaire preventie bij patiënten met perifeer vaatlijden (behalve eventueel op het vlak van CVA).

Referenties

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-85.
2. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
3. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
4. Chevalier P. Aspirine voor alle patiënten met diabetes? *Minerva* 2009;8(1):8-9.
5. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19.

Minerva publiceerde in 2008 een bespreking van de COURAGE-studie bij 2 287 patiënten met stabiele angor^{1,2}. Het uitvoeren van coronaire angioplastiek bovenop een optimale medische behandeling had in deze studie geen meerwaarde. 34% van de geïncludeerde patiënten had diabetes. In 2008 voerden Schomig et al. een meta-analyse uit waarbij ze onder meer de resultaten van de COURAGE-studie includeerden³. Ook hiervan verscheen een bespreking in Minerva⁴. Schomig et al. stelden wel een mogelijk voordeel vast van angioplastiek versus medicamenteuze behandeling. In recent gepubliceerde RCT's met voldoende gedetailleerde resultaten is dit voordeel echter niet bevestigd. Blijft het voordeel van angioplastiek in het geval van stabiele angor én diabetes overeind?

In 2009 verscheen een RCT waarbij de auteurs het effect over vijf jaar vergeleken van vroegtijdige revascularisatie (percutane angioplastiek of coronaire overbrugging) samen met een intensieve medicamenteuze aanpak versus medicamenteuze aanpak alleen bij 2 368 type 2-diabetici met stabiele myocardischemie⁵. Deze studie met factorieel opzet onderzocht ook het nut om al of niet een HbA1c-waarde lager dan 7% na te streven. Mortaliteit was de primaire uitkomstmaat. De belangrijkste secundaire uitkomstmaat (met powerberekening) was een samengesteld eindpunt van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (overlijden, myocardinfectie of CVA). Voor deze twee uitkomstmaten was er geen enkel statistisch significant verschil tussen de revascularisatie- en de medicamenteuze groep ($p=0,97$, $p=0,70$) en ook niet tussen de groep met strikte ($HbA1c < 7$) en minder strikte glykemiecontrole ($p=0,89$, $p=0,13$). Er was geen enkel statistisch significant voordeel voor angioplastiek. Voor coronaire

De resultaten van deze RCT bij diabetici met stabiele angor bevestigen dat er momenteel geen bewijs is van het nut van een interventionele therapeutische aanpak versus een medicamenteuze aanpak bij stabiele angor, ongeacht het al of niet bestaan van diabetes. Voor de patiëntengroep bij wie overbrugging aangewezen is, moet de hier vastgestelde winst nog bevestigd worden.

overbrugging daarentegen was er wel een voordeel in vergelijking met medicamenteuze behandeling (22,4% versus 30,5% majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, $p=0,01$). De patiëntkenmerken bij aanvang waren in deze groep erg verschillend van de angioplastiekgroep: meer mannen, meer patiënten met voorgeschiedenis van myocardinfectie, enz... Tussen de onderzoeksgroepen was er geen verschil op het vlak van ongewenste effecten. Bij het streven naar een lagere HbA1c traden er wel meer ernstige hypoglykemieën op.

Referenties

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. Schröder E. De plaats van coronaire angioplastiek bij stabiele angor. *Minerva* 2007;6(10):152-3.
3. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
4. Schröder E. Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of angioplastiek? *Minerva* 2009;8(7):92-3.
5. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.

● Stabiele angor: medicamenteuze behandeling of interventie?

In 2008 besprak Minerva de resultaten van een RCT waaruit bleek dat bij stabiele angor, het systematisch vroegtijdig uitvoeren van coronaire angioplastiek bovenop een optimale medicamenteuze aanpak, gecombineerd met dieet- en leefstijladviezen, niet in staat is om de prognose te verbeteren (overlijden en/of hartinfarct) over een periode van vijf jaar^{1,2}. Dit bevestigde de conclusie van een eerder gepubliceerde meta-analyse over hetzelfde onderwerp³.

Trikalinos et al. zetten in een nieuwe meta-analyse alle gegevens hierover nog eens goed op een rijtje⁴, waarin zij ook vergelijkingen met de nieuwere technieken opnamen (stents, in het bijzonder 'drug-eluting stents'). De meta-analyse includeerde 61 RCT's bij 25 388 patiënten met symptomatische of asymptotische niet-acute coronaire ischemie en vergeleek vier interventies: percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA), de klassieke 'bare metal stents' (BMS), 'drug eluting stents' (DES) en medicamenteuze behandeling. De auteurs volgden strikt de methodologische regels voor een klassieke meta-analyse (directe vergelijkingen), maar ook voor een netwerkmeta-analyse (integratie van directe en indirecte vergelijkingen)⁵. Het toevoegen van indirecte vergelijkingen (die veel talrijker zijn) aan directe vergelijkingen bevestigt de resultaten van de directe vergelijkingen.

Deze netwerkmeta-analyse onderzocht de nieuwste technieken voor het plaatsen van een stent (klassieke 'bare metal stents' en 'drug eluting stents') bij angioplastiek. Conform aan de resultaten van vroegere meta-analyses leveren deze nieuwe technieken op het vlak van mortaliteit en preventie van myocardinfectie geen voordeel op in vergelijking met medicamenteuze behandeling bij niet-acute coronaire ischemie.

Hun belangrijkste vaststelling was het feit dat er geen verschil was voor sterfte en myocardinfectie tussen DES en medicamenteuze behandeling of PTCA. Hetzelfde gold voor de vergelijking tussen BMS en medicamenteuze behandeling. Zij stelden tussen de behandelings (DES versus medicamenteus, BMS versus PTCA, DES versus PTCA en DES versus BMS) alleen een significant verschil vast voor revascularisatieprocedures. De heterogeniteit tussen de studies was hier echter vaak groot (I^2 -test).

Referenties

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. Schröder E. De plaats van coronaire angioplastiek bij stabiele angor. *Minerva* 2007;6(10):152-3.
3. Katritsis DC, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
4. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.
5. Chevalier P. Network meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.

Intention to treat analyse

P. Chevalier

Een gerandomiseerd en gecontroleerd studie-opzet is de beste garantie om bias te vermijden bij de evaluatie van een behandeling. Door de randomisatie is het mogelijk studie-armen te bekomen met dezelfde kenmerken zodat de onderzochte behandeling en de controlebehandeling de enige verschillpunten uitmaken¹. Op die manier kunnen we elk verschil in resultaten (werkzaamheid, ongewenste effecten) toekennen aan de onderzochte behandeling. Naargelang de studies volgen minder of meer patiënten het protocol niet. Dit gebeurt omwille van diverse redenen zoals vroegtijdige stopzetting van de actieve behandeling (withdrawal), slechte therapietrouw (compliance), toepassing van de behandeling uit een andere studie-arm (cross-over), geen follow-up gegevens beschikbaar (lost to follow-up) of geen resultaten beschikbaar (missing data). Wanneer een patiënt de studie stopzet, om welke reden ook, noemen we dat 'drop out'. De bias die ontstaat door de exclusie van deze patiënten in de loop van een studie, noemen we 'attrition bias'. Deze vorm van vertekening kunnen we remediëren door voor de analyse van de gegevens twee technieken te combineren: een intention to treat analyse met vervanging van de ontbrekende gegevens².

Het verschil tussen intention to treat analyse en per protocolanalyse

Illustratie 1

Minerva bespreekt in dit nummer de resultaten van een RCT waarbij de auteurs het nut van een antibioticumbehandeling als eerstekeuzebehandeling vergeleken met chirurgie bij acute appendicitis³. In de antibioticumgroep werd 48% van de patiënten uiteindelijk toch onmiddellijk geopereerd. Bij de patiënten in de chirurgiegroep kreeg 8% antibiotica in plaats van een chirurgische interventie. In de per protocolanalyse waren antibiotica effectief bij 90,8% van de patiënten en chirurgie bij 89,2% op het vlak van hospitalisatieduur (geen significant verschil). Bij intention to treat analyse was de effectiviteit respectievelijk 48% en 85%.

Voordelen van intention to treat analyse

Bij een intention to treat analyse analyseert men de resultaten van de patiënten volgens de interventie waar ze initieel aan toegewezen waren, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie in de studie. Dit is verschillend van een per protocolanalyse waarbij alle patiënten die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria, worden uitgesloten bij de analyse. Waarom geniet een intention to treat analyse, op enkele uitzonderingen na, de voorkeur? Vooreerst behoudt een intention to treat analyse de oorspronkelijke verdeling van de randomisatie. Afwijkingen van het protocol kunnen te wijten zijn aan het effect van de behandeling. Zo kan een patiënt zijn behandeling stopzetten omwille van onvoldoende effect of omwille van ongewenste effecten. Bij een per protocolanalyse sluit men de resultaten van deze patiënten uit op basis van informatie na randomisatie. Dat komt neer op een post-hoc selectie van de resultaten. De garantie van de randomisatie geldt dus niet meer voor de geselecteerde 'subgroep'. Dat heeft een vertekening van de resultaten voor gevolg. Een intention to treat analyse daarentegen behoudt de initiële vergelijking tussen de studie-armen. Verder weerspiegelt een intention to treat analyse beter het effect van de behandeling in de dagelijkse praktijk. Een per protocolanalyse kan de patiënten die niet therapietrouw zijn (bv. deze die minder dan 80% van het te evalueren geneesmiddel namen) of deze die de behandeling van de andere onderzoeksgroep kregen, uitsluiten uit de analyse. Deze vorm van analyse geeft beter het absolute effect weer van de behandeling (bv. farmacologisch of chirurgisch). Een intention to treat analyse daarentegen weerspiegelt beter het effect in de dagelijkse praktijk waar patiënten minder therapietrouw zijn en waar therapeutische opties kunnen veranderen (cross-over). Op die manier is de intention to treat analyse de meest relevante omdat ze het klinische effect evalueert in omstandigheden die best overeenkomen met de dagelijkse praktijk. In het voorbeeld hierboven weerspiegelt de intention to treat analyse de dagelijkse realiteit van de therapeutische keuze tussen antibiotica ('nieuwe' te evalueren behandeling) en chirurgie (conventionele behandeling). De keuze van de chirurg (32%) of van de patiënt (13%) voor een chirurgische interventie in de antibioticumgroep wijst er op hoe moeilijk het is een nieuwe behandeling toe te passen in de praktijk (in dit geval in een studiecontext, daarbuiten waarschijnlijk nóg moeilijker).

Het nut om de twee analyses uit te voeren

Illustratie 2

Ook door niet strikt het studieprotocol te volgen en door patiëntenuitval omwille van het stopzetten van de studie, kan bias ontstaan. Een intention to treat analyse kan deze bias vermijden. Deze analyse kunnen we echter aanvullen met een per protocolanalyse waarmee we beter het theoretische effect van een behandeling kunnen inschatten, weliswaar in optimale omstandigheden wat niet overeenkomt met de realiteit. Er is wel een uitzondering. Bij non-inferioriteitsstudies is het noodzakelijk om een per protocolanalyse uit te voeren⁴. Bij non-inferioriteitsstudies met een complex protocol waarbij het non-inferioriteitsopzet overgaat in een superioriteitsopzet⁵, moeten beide analyses toegepast worden.

Vervangen van ontbrekende gegevens

Als voor sommige patiënten gegevens ontbreken, is het nodig de niet beschikbare gegevens te vervangen, om 'attrition bias' te vermijden. Deze procedure is reeds besproken in Minerva⁶.

Nüesch et al. publiceerden in 2009⁷ een onderzoek waarbij ze aantoonde dat de inclusie van studies zonder intention to treat analyse (dus zonder de uitgevallen patiënten) de resultaten van de meta-analyse beïnvloedt. Zij wijzen er op dat auteurs van een publicatie dit aspect niet steeds evalueren.

Referenties

1. Guyatt G, Devereaux PJ. The principle of intention-to-treat. In Guyatt G, Rennie D, Hayward R. User's guide to the medical literature. AMA, 2002.
2. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/
3. Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie? *Minerva* 2010;9(1):2-3.
4. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
5. Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2008;7(10):148-9.
6. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.
7. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, et al. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244.

Area under the curve - AUC

De 'area under the curve' van een ROC-curve geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test en 0,5 is een waarloze test. De Receiver Operating Characteristic (ROC) - curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven.

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.

GRADE score

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) is een internationaal samenwerkingsverband dat aan de literatuur een niveau van bewijskracht en aan de aanbevelingen (afhankelijk van het niveau van bewijskracht) een bepaalde sterkte toekent.

Niveaus van bewijskracht:

- . A voor RCT's zonder methodologische tekortkomingen of observationele studies met sterk bewijs
- . B voor RCT's met methodologische tekortkomingen of observationele studies met sterk bewijs
- . C voor observationeel onderzoek of case studies.

Niveaus van aanbeveling: 1 voor sterk bewijs en 2 voor zwak bewijs.

Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

I² van Higgins

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

Indextest

Dit is in diagnostisch onderzoek de test waarvan de eigenschappen worden onderzocht en vergeleken met de referentietest.

Jadad-score

De Jadad-score is een indicatie voor de methodologische kwaliteit van RCT's. Twee punten worden toegekend indien de randomiseringsprocedure wordt vermeld en adequaat is. Twee punten worden toegekend als de blinding wordt vermeld en adequaat is. Eén punt wordt toegekend indien de dropouts (studie-uitval) en withdrawals (patiënten die stoppen met de studie) vermeld zijn. Wanneer de randomisatieprocedure wordt vermeld maar inadequaet is, wordt slechts 1 punt toegekend. Hetzelfde geldt voor de blinding. De Jadad-score kan zich situeren tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit). Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

Kaplan-Meier curve

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken, ontwikkeld door Kaplan en Meier (1958). Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen co-variabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox-model dat een vorm van multivariate analyse is.

Number needed to treat - NNT

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

Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)

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

Referentietest

De referentietest of 'gouden standaard' is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte.

Standaardfout (Eng: standard error - SE)

De standaardfout van een statistische parameter is de standaardafwijking (of standaarddeviatie) van een steekproefverdeling van deze parameter. De standaardfout hangt af van de grootte van de steekproef.

St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Deze vragenlijst bevat 50 items en is ingedeeld in drie categorieën: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (beperkingen door dyspnoe) en impact op het dagelijkse leven van de zieke. De score varieert van 0 tot 100.