

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Het voorzorgsprincipe en EBM 53
M. De Jonghe, I. Dagneau

MINERVA

- Geen antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis? 54
P. Chevalier
- Welke rookstopmethode is nuttig bij niet stopklare rokers? 56
P. De Cort
- Anti-emetica voor braken uitgelokt door gastro-enteritis bij kinderen en adolescenten? 58
N. Janssen, T. Claeys, I. Hoffman
- Het nut van 5-alfa-reductase-inhibitoren bij patiënten onder actieve opvolging voor prostaatkanker met een laag risico? 60
M. Laurent, F. Claessens, S. Joniau
- Welke vorm van fysieke training is geschikt voor ouderen? 62
Y. Paulus, P. Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

- Bias door de sequentie van toewijzing 64
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

65

5

juni 2012 volume 11

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: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, 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 via redactie@minerva-ebm.be (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten).

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 Michel De Jonghe en Isabelle Dagneau, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Pioglitazon, rofecoxib... hetzelfde probleem? In ieder geval zijn dit twee moleculen die voor veel verwarring zorgen bij artsen. Vanuit fysiopathologisch standpunt hielden ze allebei onverwachte beloftes in. Bij pioglitazon wekte het werkingsmechanisme enthousiasme op en bij rofecoxib rees de hoop op meer veiligheid voor de patiënt. Waarom zou je ze dan niet voorschrijven? Waarom afwachtend, voorzichtig of terughoudend zijn? Benadelen we de patiënt door deze moleculen niet voor te schrijven?

En toch ... een aantal onafhankelijke bronnen wees reeds van bij de commercialisering op ernstige ongewenste effecten, waardoor aandachtige opvolging vereist is en we zeker moeten zijn dat het klinische voordeel opweegt tegen het eventuele risico voor de patiënt^{1,2}. Is dit, zoals we vaak te horen krijgen, een simpele afwachtende, beschermende, of zelfs extreem voorzichtige houding? Of vinden we achter deze attitude de hippocratische traditie terug om de patiënt te helpen zonder hem of haar te schaden³?

Het 'voorzorgsprincipe' vindt zijn oorsprong in de milieubescherming en richt zich op de verre toekomst, ver vóór het management van onverwachte crisissituaties (bv. H1N1). In "Het principe verantwoordelijkheid" (1979) formuleert de filosoof Hans Jonas een nieuw imperatief: "Handel zo dat de gevolgen van je handeling niet in strijd zijn met de duurzaamheid van echt menselijk leven op aarde"⁴. Hij werkt dit uit in het tweede hoofdstuk van zijn boek en gaat hier in dialoog met het 'categorisch imperatief' van Kant dat ethisch handelen omschrijft als 'handel zo dat je ook kunt willen dat je maxime een universele wet zou worden' (meestal versmalt men die uitspraak tot 'handel zoals je zelf zou willen behandeld worden').

Wanneer er een zeer groot risico opduikt voor het ganse mensdom, dan stelt Jonas een 'heuristiek van de vrees' voor. Een principe dat aan het 'worst case scenario' - rationele vindplaats van de vrees - een centrale plaats toewijst om het handelen te sturen.

De vrees om iets te verliezen wijst op het belang ervan en zet aan tot bescherming en voorzorg. Sedert de opname van het voorzorgsprincipe in de Verklaring van Rio in 1992, erkennen nationale, Europese en internationale overheden dit thema als algemeen principe, dat verbonden is met het thema duurzaamheid⁵.

Dit principe wekt ook tal van reacties op: hoe kan men voorzorg verzoenen met innovatie? Zijn we sinds mensenheugenis niet constant aan het proberen, mislukken en corrigeren? Nuanceert men beter niet tussen 'het inschatten van risico's op een betrouwbare wetenschappelijke basis' en 'beslissingen nemen die irrationeel gestuurd zijn door een eventueel rampscenario'? Er zijn echter drie belangrijke punten⁵:

- het voorzorgsprincipe vereist een context van onzekerheid en onderscheidt zich daarin van preventie; een pas op de markt gebrachte molecuul voorschrijven is niet hetzelfde als opsporing van colonkanker aanbevelen
- 'voorzorg wil ook vermijden dat het handelen ver achterop geraakt op de kennis en doet beroep op sequentiële beslissingen naargelang de kennis evolueert'; het staat dus niet gelijk met wachten en niets doen, omdat men het niet weet

- 'bij onzekerheid en onvolledigheid zijn economische evaluaties van mogelijke scenario's nog meer noodzakelijk om de juiste beslissingen te kunnen nemen die onherstelbare situaties kunnen vermijden'. Het voorzorgsprincipe betekent dus evenmin dat men een maximum aan maatregelen neemt om zich te beschermen tegen een eventueel risico!

Samenvattend kunnen we stellen dat het voorzorgsprincipe erin bestaat om een zo goed mogelijke inschatting te maken van het risico en de onzekerheid en in functie daarvan te handelen en alert te zijn. Niets doen of het grote geschut boven halen zijn dus geen opties. Het gaat om het aanpassen van de middelen en de waakzaamheid in functie van het risico. Het gaat ook om de bereidheid om de middelen te wijzigen in functie van de gegevens afkomstig van de waakzaamheid. 'Voorzorg laat toe om het hoofd te bieden aan onzekerheden, door te debatteren over sociale waarden en noden, eerder dan door veiligheidsmarges te bepalen die over het algemeen onaanangepast zijn. Het komt erop neer een plaats te geven aan onzekerheden en de burgers te vragen om het debat aan te gaan over welk soort relaties tussen burgers we willen aanmoedigen en over de morele relaties die we willen hebben met de natuur en de anderen'⁶.

Kunnen EBM-aanbevelingen van onafhankelijke bronnen een hulp zijn voor zorgverstrekkers?

EBM is een wetenschappelijke manier om medische publicaties te evalueren. EBM wil adequate instrumenten ontwikkelen zowel voor het behouden van een permanente waakzaamheid op het vlak van nieuwe gegevens, als voor een regelmatige herevaluatie van de kennis. EBM-conclusies vormen dus een weerspiegeling van de meest actuele, kritische kennis, waarbij men op de best mogelijke manier de klinische voordelen en de risico's voor de patiënt evalueert. Midden van de onzekerheden kunnen EBM-conclusies een stevige basis bieden aan zorgverstrekkers en een hulpmiddel zijn om zo goed mogelijk over therapeutische beslissingen te kunnen overleggen met de patiënt.

Referenties

1. Rosiglitazone (Avandia®), pioglitazone (Actos®) : deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. Rev Prescr 2002; 22:569-77.
2. Rofécoxib : un antalgique AINS décevant. Rev Prescr 2000;20:483-8.
3. Ecrit par Hippocrate dans les épidémies, Bk. I, Sect. XI (tr. par WHS Jones).
4. Das Prinzip Verantwortung. Versuche einer Ethik für die technologische Zivilisation (1979). Het principe verantwoordelijkheid : onderzoek naar een ethiek van de technologische civilisatie / Hans Jonas; uit het Duits vertaald door Ingrid ten Bos. Uitgeverij IJzer, Utrecht, 2011. ISBN 9789086840496 / 350p.
5. Précaution. In Dictionnaire d'histoire et de philosophie des sciences dirigé par Dominique Lecourt, P.U.F., Paris, 1999.
6. Winne B. In Godart O. ed. Le Principe de précaution dans la conduite des affaires humaines, Paris, Maison des Sciences de l'homme/INRA, 1997, p. 165 et 176, cité par Dominique Lecourt, P.U.F., Paris, 1999.

Geen antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Chabok A, Pählman L, Hjern F, et al; AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532-9.

Klinische vraag

Wat is het nut van antibiotica bij een ongecompliceerde acute diverticulitis op het vlak van tijd tot genezing en preventie van complicaties en/of recidieven?

Achtergrond

Diverticulose is de meest voorkomende aandoening van het colon. In Nederland bedragen de incidentie en de prevalentie resp. 0,7 en 0,8 per 1 000 patiënten per jaar. Men schat dat 15 tot 25 % van de mensen met diverticulose ooit een diverticulitis zal ontwikkelen¹. Volgens de richtlijnen is bij diverticulitis een behandeling met antibiotica steeds aangewezen², niet-tegenstaande het nut nog niet aangetoond is in vergelijking met placebo³. Deze RCT over de werkzaamheid van antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis kan ons hierover nuttige informatie geven.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 623 gehospitaliseerde patiënten, ouder dan 18 jaar (mediane leeftijd 58, range 23 tot 88), 65% vrouwen, gemiddelde BMI 27,7 (range 18,4 tot 44,1) kg/m², met ongecompliceerde diverticulitis aan de linkerzijde (recent, zonder sepsis, met koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$), verhoogde inflammatoire parameters (witte bloedcellen en CRP), tekenen van diverticulitis op CT-scan, zonder tekenen van gecompliceerde diverticulitis op CT-scan (abces, fistelvorming of vrije lucht)
- exclusiecriteria: gecompliceerde diverticulitis, andere diagnose op CT-scan, behandeling met immunosuppressiva, zwangerschap, lopende antibioticabehandeling, hoge koorts, slechte algemene toestand, peritonitis of sepsis.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, open-label, multicenter studie in (vooral) Zweden en IJsland tussen 2003 en 2010
- interventie: antibiotica (+ intraveneuze vloeistof) (n=314) versus geen antibiotica (alleen intraveneuze vloeistof) (n=309)
- antibioticatherapie: start met intraveneuze toediening van een cefalosporine (cefuroxim of cefotaxim) met metronidazol, of van carbapenem of piperacilline-tazobactam; vervolgens orale antibiotica (ciprofloxacine of cefadroxil in combinatie met metronidazol); minstens zeven dagen antibioticabehandeling (breed spectrum, gram-negatieve en anaërobe bacteriën).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: optreden van complicaties
- secundaire uitkomstmaten: nood aan interventie, hospitalisatieduur, abdominale pijn (VAS), koorts, gevoelige buik bij palpatie; bij follow-up: herval, interventie, verandering in stoelgangpatroon, buikpijn, resultaten van colononderzoek
- 'pragmatische' beoordeling van de genezing: klinische verbetering, daling aantal witte bloedcellen en CRP, verdwijnen van koorts
- follow-up na minstens één jaar: invullen van vragenlijst per telefoon of post
- **intention to treat analyse** en per protocolanalyse.

Resultaten

- studie-uitval: 41 patiënten (7%) (22 in de antibioticagroep en 19 in de groep zonder antibiotica)
- primaire uitkomstmaat 'optreden van complicaties': drie perforaties in de antibioticagroep (alle drie geopereerd) en drie perforaties + drie abscessen in de groep zonder antibiotica (één patiënt geopereerd); $p=0,302$ voor het verschil
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil voor pijn (VAS), koorts en hospitalisatieduur (mediane duur drie dagen (0-25)); op dag twee minder pijn bij abdominale palpatie in de antibioticagroep
- geen significante verschillen tijdens de follow-up van één jaar voor recidiverende diverticulitis ($p=0,881$) of chirurgische resectie van het sigmoïd ($p=0,148$)
- ongewenste effecten van antibiotica: abdominale pijn, nausea, diarree (met of zonder *Clostridium difficile*-infectie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een antibioticatherapie voor acute ongecompliceerde diverticulitis de genezing niet versnelt en geen preventief effect heeft op complicaties of recidieven. Antibiotica dienen gereserveerd te worden voor de behandeling van gecompliceerde diverticulitis.

Financiering van de studie: Uppsala and Örebro Regional Research foundation die niet tussenkwam in de opzet en de realisatie van de studie, in de analyse van de resultaten of in de publicatie van de studie.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch correct op het vlak van toewijzing en concealment of allocation (blokrandomisatie waarbij de blok-grootte niet gekend was door de deelnemende centra). Ieder centrum moest een lijst bijhouden van de patiënten die wel in aanmerking kwamen, maar uiteindelijk niet in de studie geïncludeerd werden, met vermelding van de reden. Deze registratie gebeurde echter niet correct, waardoor **selectiebias** niet uitgesloten is. De kenmerken van de twee onderzoeksgroepen waren statistisch niet significant verschillend, behalve dat vroegere episodes van diverticulitis meer voorkwamen in de groep zonder antibiotica (44,8% versus 35,6%). Een **logistische regressie-analyse** toonde echter aan dat vroegere episodes van diverticulitis het risico van complicaties niet verhoogden. Deze studie is niet **dubbelblind** uitgevoerd. De primaire uitkomstmaat 'complicaties' is wel zeer objectief vastgesteld (abces, fistelvorming of vrije lucht op CT-scan), maar van **centrale toewijzing** was er geen sprake.

De auteurs berekenden de steekproefgrootte die nodig was om 80% power te bekomen (met 1,5% geschatte complicaties in de antibioticagroep en 6,5% in de groep zonder antibiotica en met 20% geschatte studie-uitval). Er deden zich echter minder complicaties voor dan voorzien, waardoor de power van de studie mogelijk te gering was. Om met 80% power een verschil te kunnen aantonen tussen de groepen, had men volgens de auteurs 5 500 patiënten moeten includeren.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat patiënten met een ongecompliceerde diverticulitis bevestigd door een CT, een initiële intraveneuze toediening van vocht met of zonder breedspectra antibiotica geen preventief effect had op complicaties gedurende de eerste dagen. Ook na follow-up van één jaar kon men geen effect vaststellen van antibiotica op complicaties en/of noodzaak voor chirurgie.

Kunnen we deze resultaten extrapoleren naar patiënten die niet in het ziekenhuis worden opgenomen, geen CT-scan ondergaan, met of zonder voorafgaande gedocumenteerde diverticulose, zonder dieetmaatregelen en met parenterale voeding?

In de huisartspraktijk is bij vermoeden van een gecompliceerde diverticulitis een doorverwijzing en/of CT-scan aangewezen. Dat is ook het geval bij symptomen in de rechter fossa bij patiënten zonder voorafgaande appendectomie. Volgens de NHC-Standaard Diverticulitis wijzen één of meer van volgende alarmsignalen in sterke mate op gecompliceerde diverticulitis: tekenen van peritoneale prikkeling (vooral spierverset, percussiepijn), tekenen van ileus, rectaal bloedverlies, lokaal palpeerbare massa (infiltraat, abces), hypotensieve shock¹. Een verhoogd CRP (>10 mg/dl; geen onderbouwde drempel) kan wijzen op complicaties. Uitsluitend voeding via parenterale weg is niet haalbaar in de huisartspraktijk. Meestal raadt men dieetmaatregelen aan, maar het effect hiervan is niet onderbouwd¹. We kunnen er dus vanuit gaan dat patiënten met ongecompliceerde diverticulitis zonder hospitalisatie vergelijkbaar zijn met de patiënten uit deze studie. In een retrospectieve studie (2011) stelde men vast dat 45% van de patiënten met de diagnose van diverticulitis niet gehospitaliseerd werd⁴.

Andere studies

De spontane evolutie van diverticulitis is niet goed gekend¹. Dezelfde retrospectieve studie volgde gedurende gemiddeld 19,2

maanden (range 0-42,5) 16 048 patiënten (≥67 jaar, gemiddelde leeftijd 77,8) met een eerste diagnose van diverticulitis⁴. In de 18 maanden voorafgaand aan de indexepisode was er geen diagnose van diverticulitis gesteld. Tijdens deze eerste episode vond een chirurgische interventie plaats bij 7,8% van de totale cohort. Van de niet-geopereerde patiënten tijdens deze eerste episode, onderging 97% ook nadien geen ingreep. Niet-gehospitaliseerde patiënten en 80-plussers hadden later significant minder kans op herhal en op een operatie voor diverticulitis. In een andere studie toonden de auteurs aan dat een hoger aantal recidieven niet gepaard gaat met een hoger risico van complicaties tijdens een nieuwe episode van diverticulitis⁵. Een logistische regressie-analyse van de hier besproken AVOD-studie bevestigde deze resultaten. In een ander observationeel onderzoek bij 2 950 patiënten met complicaties van diverticulitis deden de complicaties zich in 72,3% van de gevallen voor bij patiënten zonder eerdere opstoten van diverticulitis⁶. Een groter aantal opstoten (≥2) ging in deze studie wel gepaard met meer fistelvorming (OR 1,54; 95% BI van 1,08 tot 2,19).

Tot nu toe was er geen enkele RCT gepubliceerd over het nut van antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis. Er verschenen wel publicaties die verschillende antibiotica prospectief vergeleken⁷. Ook in een retrospectieve studie (311 patiënten) hadden antibiotica in vergelijking met geen antibiotica een minimaal gunstig effect op de tijd tot genezing en op het risico van recidieven⁸. De patiënten in de antibioticagroep van deze niet-gerandomiseerde studie waren echter zieker (hoger CRP, koorts, afwijkingen op CT-scan) en verbleven langer in het ziekenhuis. Uit een multivariaatanalyse bleek echter dat de antibioticatherapie geen invloed had op het risico van recidief: OR 1,03; 95% BI van 0,61 tot 1,74. De auteurs van deze retrospectieve studie besluiten dat antibiotica dus niet obligatoir zijn bij acute, milde diverticulitis.

Op basis van de resultaten van deze retrospectieve studie zijn antibiotica volgens de NHC-Standaard Diverticulitis niet aangegeven bij diverticulitis¹. Men wacht op de resultaten van de DIA-BOLO-studie in Nederland.

Besluit Minerva

De auteurs van deze studie konden niet aantonen dat bij gehospitaliseerde patiënten met ongecompliceerde diverticulitis, antibiotica een voordeel hebben op het vlak van complicaties op korte en middellange termijn en van recidieven binnen het jaar. Dit is de eerste RCT over de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis met antibiotica. De studie had echter onvoldoende power.

Voor de praktijk

De NHC-Standaard (2011) adviseert om geen antibiotica toe te dienen bij ongecompliceerde diverticulitis¹. Dit advies is meer gebaseerd op de af- dan op de aanwezigheid van valide studies. In het geval van gecompliceerde diverticulitis of bij persisterende klachten beveelt de NHC-Standaard aan om door te verwijzen.

De hier besproken RCT brengt geen bewijs aan van het nut van antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis en stelt deze aanbevelingen dus niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Welke rookstopmethode is nuttig bij niet stopklare rokers?

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

Referentie: Carpenter MJ, Hughes JR, Gray KM, et al. Nicotine therapy sampling to induce quit attempts among smokers unmotivated to quit: a randomized clinical trial. Arch Intern Med 2011;171:1901-7.

Klinische vraag

Wat is bij niet stopklare rokers het effect van nicotinesubstitutie tijdens een vrijblijvende rookstop poging?

Achtergrond

De cijfers van succesvolle stoppogingen in studies over rookstop bleven de laatste tien jaar eerder aan de lage kant. Een belangrijke reden hiervoor is dat het merendeel van de rokers niet gemotiveerd is (tussen 96%¹ en 80%² van de rokers in de algemene bevolking bevindt zich in de precontemplatie- of contemplatiefase) en dat er voor deze grote groep weinig specifieke rookstopstrategieën zijn ontwikkeld. De voorgestelde methoden voor rokers in de ambivalentie- of preparatiefase, namelijk het 'korte rookstopadvies door de arts' en het 'korte motivatiegesprek'³ hebben ondanks een positieve kosten/batenbalans, een beperkte doeltreffendheid (respectievelijk 2% of NNT 50 en 4% of NNT 25). Als alternatief zou men rokers, zonder de eis van permanente rookstop, kunnen laten experimenteren met korte periodes van rookstop (enkele uren), eventueel bekrachtigd door gelijktijdige nicotinesubstitutie therapie. Dat experimenteren zou dan later kunnen resulteren in meer duurzame rookstop pogingen.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: ≥ 18 jaar, rookt minstens tien sigaretten per dag, gebruikt geen andere vorm van tabak, telefonisch bereikbaar gedurende de zes studiem maanden, geen contra-indicaties voor gebruik van orale nicotinesubstitutie (NST), nooit eerder NST gebruikt, in het laatste jaar nooit langer dan één week een stoppoging ondernomen, niet gemotiveerd om binnen de 30 dagen te stoppen met roken
- rekrutering via e-mail tussen januari 2009 en februari 2010; inclusie van 943 rokers: gemiddelde leeftijd 50 jaar, 64% vrouwen, roken gemiddeld 19 sigaretten/dag, gemiddelde score van 5 op de test van Fagerström (=lichte afhankelijkheid), 92% van de deelnemers in pre- of contemplatiefase en 83% deed meer dan één stoppoging.

Onderzoekopzet

- open-label RCT
- studiegroep 1 (aanmoediging tot korte stoppoging 'KSP', n=470): drie gestandaardiseerde telefoongesprekken binnen de zes weken:
 - ~ eerste telefoongesprek: vraag om vanaf een zelf bepaald moment, enkele uren of dagen te stoppen met roken, zonder verplichting van definitieve rookstop
 - ~ tweede telefoongesprek: bespreking van eventuele successen en drempels van de vorige opdracht, aanmoediging om nieuwe korte rookstop poging te ondernemen, ondersteuning via e-mail (met verantwoording van KSP en voorbeelden van copingstrategieën)
 - ~ derde telefoongesprek: reflectie over de voorbije periode en vrijblijvende uitnodiging om een duurzame stoppoging te ondernemen
- studiegroep 2 (aanmoediging tot KSP + NST, n=473): zelfde telefoongesprekken als in groep 1 + vraag om te experimenteren met nicotine zuigtabletten + opsturen van gratis 72 tabletten (tijdens de eerste twee telefoongesprekken); voorlichtingsmateriaal dat hoort bij het tweede gesprek aangevuld met informatie over NST
- telefonische follow-up na 4,12 en 26 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elke zelfgerapporteerde stoppoging met de intentie om definitief te zijn en elke serieuze stoppoging die minstens 24 uur standhoudt
- secundaire uitkomstmaat: elke abstinentieperiode van minstens zeven dagen tijdens en op het einde van de studie
- meting van stopbereidheid: telefonische vragenlijsten die peilen naar de graad van rookstopmotivatie binnen de volgende 30 dagen, gebruik van eventuele rookstopmedicatie, gebruik van gedragsondersteunende therapieën, vertrouwen in rookstop, attitudes betreffende NST en de kennis van NST
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- van de 5094 telefooncontacten werd 90% volledig afgewerkt en 73% van de deelnemers kreeg alle zes voorziene telefonische contacten
- in vergelijking met alleen aanmoedigen van KSP was KSP + NST geassocieerd met een significant grotere incidentie van elke rookstop poging: 49% versus 40% (RR 1,2; 95% BI van 1,1 tot 1,4; p=0,008) en elke 24-uur stoppoging: 43% versus 34% (RR 1,3; 95% BI van 1,1 tot 1,5; p=0,004)
- KSP + NST gaf geen aanleiding tot meer 7-dagen abstinentie op het einde van de studie: 16% versus 14% (RR 1,2; 95% BI 0,9 tot 1,6; p=0,3).

Besluit van de auteurs

Nicotinesubstitutie tijdens een korte telefonisch gestuurde 'oefenperiode' voor vrijblijvende rookstop is een nieuwe strategie om niet-gemotiveerde rokers aan te zetten tot een duurzame rookstop poging.

Financiering van de studie: fondsen van het National Institute on Drug Abuse; nicotine zuigtabletten zijn geleverd door GSK.

Belangenconflicten: één auteur ontving financiële bijdragen van meerdere farmaceutische firma's en van non-profitorganisaties.

Methodologische beschouwingen

Het betreft hier een niet-geblindeerde interventiestudie die alleen via telefonisch contact wordt uitgevoerd. Zelfs het verzamelen van de procesparameters (meting van stopbereidheid) en van de uitkomstgegevens gebeurde op deze manier. Noch het biochemisch verifiëren van rookvrije dagen, noch het objectief meten van de compliantie (nicotine dosage in speeksel) worden haalbaar geacht door de auteurs. Zeker in een open-label interventiestudie met een 'ernstige definitieve rookstop poging' en/of 'een aangegeven rookstop gedurende minstens 24 uur' als primaire uitkomstmaten, kan dit voor belangrijke vertekening zorgen. Zelfgerapporteerde rookstop is een omstreden eindpunt, gezien de mogelijkheid van het uiten van gewenst gedrag. Men had minstens de rookstop kunnen laten verifiëren door de familie en/of de huisarts. De studiepopulatie beantwoordt aan de vooropgestelde powerberekening en er gebeurde een intention-to-treat analyse met een aannemelijke uitval van 27% in beide studiearmen. Deze open-label RCT had wel een controlegroep, maar een echte placebo-arm was niet mogelijk wegens de opzet van de studie. Het feit dat medicatie gratis werd bezorgd tijdens de zes maanden van de interventiefase (daarna niet meer), kan de uitkomsten niet alleen beïnvloed hebben, maar bemoeilijkt tevens een extrapolatie naar de klinische praktijk.

Interpretatie van de resultaten en studie in perspectief

Gezien de aangehaalde methodologische tekorten en de afwezigheid van een significant verschil in 7-dagen volgehouden rookstop na zes maanden, is de klinische relevantie van deze studie flinterdun. Natuurlijk betreft het hier een minimale, telefonische interventie en loont het misschien de moeite om de studiehypothese te toetsen met een protocol dat voorziet in meer intense therapeutische contacten. Men zou dan ook meer kunnen focussen op gedragstherapeutische interventies. Het is trouwens opvallend dat de deelnemers in de KSP + NST groep minder belang hechtten aan gedragsmatige ondersteuning (RR 0,8; 95% BI 0,7 tot 1,0). Eerder rapporteerde Minerva dat intensief deskundig telefonisch counsellen geassocieerd aan farmacotherapie versus farmacotherapie alleen na 24 maanden een significant voordeel had op rookstop (OR 2,33; 95% BI van 1,24 tot 4,38; $p=0,01$)⁴. Een langetermijn interventiestudie van 52 weken toonde aan dat een uitgesproken gedragstherapeutische behandeling, en niet NST of een medicamenteuze combinatietherapie, resulteerde in een significante toename van 7-dagen abstinentie na twee jaar (55% versus 36%, $p=0,01$)⁵. De hier besproken studie van Carpenter et al. is een voorbeeld van hoe de implementatie van een korte termijn rookstopprotocol resulteert in een eerder bescheiden resultaat. Een recente, eveneens telefonische studie, toonde aan dat een longitudinaal interventieprogramma van één jaar significant betere resultaten op rookstop had dan de 'klassieke acht weken interventie': er waren significant meer stoppogingen in de lange dan in de kortetermijn interventiegroep (8,7 versus 6,6, $p=0,009$) en er was (niet significant) meer rookstop van minstens zes maanden (30,2% versus 23,5%, $p=0,13$)⁶. Hier moeten we zeker nog de bedenking aan toevoegen dat een meer intensieve klinische benadering, gebaseerd op de principes van 'chronic disease management' (rekening houden met context, verwachtingen en drempels voor de patiënt, samen opstellen van realistisch stappenplan en multidisciplinaire samenwerking van de zorgverleners en eventueel gebruik maken van nieuwere communicatiemiddelen), waarschijnlijk nog beter resultaat zou kunnen hebben, maar dit moet nader onderzocht worden.

Merk ook op dat de follow-up van zes maanden veel te kort is om uitspraken te kunnen doen over definitieve rookstop. En zelfs na

deze korte periode was er geen effect meer waar te nemen! Dit in tegenstelling met medicamenteuze interventiestudies bij stopklare rokers, waar een combinatietherapie (NST + bupropion) na zes maanden resulteerde in een rookstoppercentage van 30%⁷. Een EBM-review (7 RCT's, $n=2767$) onderzocht het effect van NST bij niet stopklare rokers en vond een **NNT** van 29 voor zes maanden rookstop en van 23 voor minder roken tijdens een studieduur van 18 maanden⁸.

Besluit Minerva

In deze korte interventiestudie van zes maanden bij niet-stopklare rokers resulteerde telefonische aansporing tot rookstop met gratis aanbieden van nicotinesubstitutie, niet tot duurzame rookstop ten opzichte van een controlegroep met alleen de telefonische begeleiding. De bereidheid tot rookstop nam gedurende de studieperiode wel toe in de groep die medicamenteuze ondersteuning (NTS) aangeboden kreeg.

Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica over rookstop³ vindt het niet zinvol om aan rokers in de precontemplatiefase een medicamenteuze rookstopbehandeling aan te bieden, omdat dit niet doeltreffend is en 'zelfs schuldinducierend' kan werken. Bovendien, wanneer deze behandeling in een latere fase opnieuw wordt voorgesteld, heeft de patiënt er intussen het vertrouwen in verloren, omdat ze de vorige keer heeft gefaald. Voor rokers in de contemplatiefase is het korte motivatiegesprek de beste techniek⁹. Deze studie voegt daar niets aan toe, want een strategie voor vroegtijdig experimenteren met NTS is wel een hoopvolle hypothese, maar toegepast door middel van telefonische counseling, kon ze na zes maanden geen meerwaarde aantonen. Het blijft evenwel een uitdaging om aan de grote groep rokers zonder motivatie een efficiënte strategie aan te bieden om hun verslaving met succes te behandelen.

Referenties

- Rosen CS. Is the sequencing of change processes by stages consistent across health problems? A meta-analysis. *Health Psychol* 2000;19:593-604.
- Velicer WF, Fava JL, Prochaska JO, et al. Distribution of smokers by stage in three representative samples. *Prev Med* 1995;24:401-11.
- Gailly J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Stoppen met roken. *Huisarts Nu* 2006;35:395-425.
- Boudrez H. Effect van telefonische counseling op rookstop? *Minerva* 2009;8(10):148-9.
- Hall SM, Humfleet GL, Muñoz RF, et al. Extended treatment of older cigarette smokers. *Addiction* 2009;104:1043-52.
- Joseph AM, Fu SS, Lindgren B, et al. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1894-900.
- Laekeman C, Poelman T. Combinatietherapie beter dan monotherapie bij rookstop? *Minerva* online 25/11/2010.
- Primack B. Review: nicotine replacement therapy as assisted 'reduction-to-stop' reduces smoking and sustains abstinence in smokers. *Evid Based Med* 2009;14:144. Comment on: Moore D, Aveyard P, Connock M, et al. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
- Heckman CJ, Egleston BL, Hofmann MT. Efficacy of motivational interviewing for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Tob Control* 2010;19:410-6.

Anti-emetica voor braken uitgelokt door gastro-enteritis bij kinderen en adolescenten?

Duiding: N. Janssen, T. Claeys en I. Hoffman, Dienst kindergastro-enterologie, UZ Gasthuisberg Leuven

Referentie: Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 9.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van anti-emetica bij kinderen en adolescenten jonger dan 13 jaar met braken uitgelokt door gastro-enteritis?

Achtergrond

Acute gastro-enteritis is de voornaamste oorzaak van braken bij kinderen jonger dan drie jaar en vormt een belangrijke reden om op kinderleeftijd de spoedgevallendienst te raadplegen. Omdat persistent braken mee aanleiding kan geven tot deshydratie (onder meer door het falen van orale rehydratie) schrijven artsen vaak een anti-eticum voor¹. De American Academy of Pediatrics (AAP) beval in 1996 echter aan om het systematisch gebruik van anti-emetica bij kinderen te vermijden wegens hun potentiële ongewenste effecten en twijfelachtige effectiviteit².

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (2010), MEDLINE (van 1966 tot juli 2010) EMBASE (van 1980 tot juli 2010)
- referentielijsten van elektronisch gevonden publicaties
- abstracts van conferenties over gastro-enterologie
- leden van de Cochrane UGPD Group, klinische experts en onderzoekers van geïnccludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het gebruik van anti-emetica (via orale, intraveneuze of intrarectale weg) vergeleken met placebo of geen behandeling
- inclusie van zeven **dubbelblinde** RCT's: vier studies met oraal ondansetron versus placebo, één studie met intraveneus ondansetron versus dexamethason versus placebo, één studie met intraveneus ondansetron versus metoclopramide versus placebo, één studie met rectaal dimenhydrinaat versus placebo
- éénmalige intraveneuze of orale toediening in de meeste studies; zes orale doses ondansetron over 48 u in één studie; meerdere dimenhydrinaatsuppo's afhankelijk van verbetering in één studie.

Bestudeerde populatie

- 1 020 (36 tot 243 per studie) kinderen tussen vijf maanden en twaalf jaar die braken als gevolg van een bevestigde klinische diagnose van gastro-enteritis
- exclusie van patiënten met braken ten gevolge van algemene anesthesie, chemotherapie, chirurgische aandoeningen, systemische infecties of metabole aandoeningen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tussen eerste toediening van medicatie en stoppen met braken
- secundaire uitkomstmaten: tevredenheid van de ouders, gemiddeld aantal episodes met braken, aantal patiënten waarbij hospitalisatie of intraveneuze rehydratie noodzakelijk was (tijdens verblijf op spoedgevallendienst en tot 72 u na ontslag), aantal patiënten dat zich een tweede maal presenteerde op de spoedgevallendienst, aantal patiënten waarbij orale rehydratetherapie hervat kon worden, ongewenste effecten van de behandeling
- meta-analyse met **fixed effects model** van studies met gelijkaardige populatie, toedieningsweg van medicatie, zonder statistische heterogeniteit van de resultaten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: slechts gerapporteerd in één studie met dimenhydrinaat: gemiddelde tijd tot stoppen met braken was 0.34 dagen korter met dimenhydrinaatsuppo's dan met placebo (0.6 dagen versus 0.94 dagen; $p=0,036$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ meta-analyse van drie studies met oraal ondansetron versus placebo:
 - daling van het aantal hospitalisaties vanuit de spoedgevallendienst (RR 0,40; **NNT** 17; 95% BI 10 tot 100) maar niet van het aantal hospitalisaties 72 uur na ontslag uit de spoedgevallendienst
 - daling van de nood aan intraveneuze rehydratie, zowel tijdens het verblijf op de spoedgevallendienst (RR 0,41; **NNT** 5; 95% BI 4 tot 8) als 72 u na ontslag uit de spoedgevallendienst (RR 0,57; **NNT** 6; 95% BI 4 tot 13)
 - meer patiënten stopten met braken (RR 1,34; **NNT** 5 (95% BI 3 tot 7))
 - geen significant verschil in aantal patiënten dat zich een tweede maal presenteerde op de spoedgevallendienst of ongewenste effecten vertoonde
 - ~ minder hospitalisatie met intraveneus ondansetron versus placebo (RR 0,21; 95% BI 0,05 tot 0,81) (N=1)
 - ~ meer patiënten die binnen 24 u stopten met braken met intraveneus ondansetron (58%) en metoclopramide (33%) versus placebo (17%) (N=1)
 - ~ meer diarree met oraal of intraveneus ondansetron (N=4).

Besluit van de auteurs

Meer patiënten hielden op met braken onder oraal ondansetron, wat leidde tot een daling van het aantal patiënten dat intraveneuze rehydratie nodig had en vanuit de spoedgevallendienst gehospitaliseerd moest worden. Intraveneus ondansetron en metoclopramide deden het aantal episodes van braken en het aantal hospitalisaties dalen en dimenhydrinaatsuppo's verminderden de duur van het braken.

Financiering van de studie: Ministry of Health Bahrain, School of Medicine Cardiff University UK, Glaxo Wellcome Research and Development UK, GlaxoSmithKline (GSK) en Sandoz Pharmaceuticals Duitsland

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze systematische review.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is methodologisch correct uitgevoerd. Het literatuuronderzoek was uitgebreid en de inclusie van studies gebeurde door twee (en bij tegenstrijdigheid drie) onafhankelijke onderzoekers. Slechts één studie onderzocht de vooropgestelde primaire uitkomstmaat. Zes studies zonder deze uitkomstmaat, die echter wel aan de andere inclusiecriteria voldeden, werden toch geïnccludeerd omdat de onderzoekers vonden dat hun resultaten belangrijk waren om de effectiviteit van anti-emetica in de bestudeerde populatie te schatten. De zeven geïnccludeerde studies vertoonden een belangrijke klinische heterogeniteit voor wat betreft inclusiecriteria, interventie, primaire en secundaire uitkomstmaten en opvolging na de interventie. Omwille van deze heterogeniteit konden de resultaten van slechts drie studies gepoold worden. Men gebruikte hiervoor een fixed effects model. Een sensitiviteitsanalyse volgens het random effects model gaf gelijkaardige resultaten wat statistische heterogeniteit voor de meta-analyse uitsluit. Voor alle studies werd de methodologische kwaliteit gecontroleerd volgens een risk of bias assessment: er was een hoog risico van bias in vijf studies en een 'onduidelijk' risico in de overige twee studies. Zowel het randomisatieproces als de blinding van de interventie en de uitkomstmeting werden in twee studies onduidelijk gerapporteerd. De mate van studie-uitval en therapiefalen werd onvoldoende beschreven in vier van de zeven studies. De meeste studies vermelden een **intention to treat analyse**, maar de onderzoekers twijfelen eraan of dit in sommige studies ook daadwerkelijk gebeurde.

Resultaten in perspectief

Globaal genomen zijn de resultaten van deze systematische review niet extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk omdat zes van de zeven geïnccludeerde studies zijn uitgevoerd op een spoedgevallendienst en het merendeel van de patiënten een gastro-enteritis met milde tot matige deshydratie vertoonde. Zeventien kinderen moesten op de spoedgevallendienst met oraal ondansetron behandeld worden om één hospitalisatie te vermijden. De betrouwbaarheid van dit resultaat is eerder laag (95% BI van 10 tot 100) en bovendien zag men geen verschil in het totaal aantal hospitalisaties na drie dagen. Een verschil in effectiviteit tussen oraal ondansetron versus placebo was wel duidelijker op het vlak van nood aan intraveneuze rehydratie (NNT van 5 en 6). Het belang van deze uitkomstmaat is echter twijfelachtig voor de huisartspraktijk. Naast de specifieke setting en uitkomstmeting moet ook vermeld worden dat alle studies met oraal ondansetron placebogecontroleerd waren en dat head-to-head onderzoek met bijvoorbeeld metoclopramide en domperidon ontbreekt.

De hier besproken systematische review voegt weinig toe aan een vroegere systematische review van Szajewska et al. uit 2007³ die vier RCT's met oraal ondansetron versus placebo bij kinderen met braken door een acute gastro-enteritis includeerde (alle geïnccludeerd in de hier besproken systematische review). De auteurs besloten dat er onvoldoende bewijs is voor een systematisch gebruik van ondansetron. Er was geen verschil in hospitalisatie en evenmin in stoppen met braken 24 u na de toediening.

Niettegenstaande belangrijke klinische heterogeniteit op het vlak van patiëntenpopulatie en toedieningsweg van de medicatie werden zes studies met oraal en intraveneus ondansetron (allemaal geïnccludeerd in de huidige systematische review) gepoold in de systematische review van De Camp et al. uit 2008⁴. De auteurs concludeerden om ondansetron te gebruiken voor een bepaalde groep (niet gespecificeerd!) van kinderen met braken door gas-

tro-enteritis. Dezelfde systematische review includeerde nog vijf oudere (1968 tot 1980) hospitaalstudies met een beperkt aantal kinderen (n=49 tot 60) waarbij rectale medicatie vergeleken werd. De uitkomstmaten van één studie met domperidon versus metoclopramide suppo's waren te subjectief om iets te kunnen concluderen. De producten van de andere studies zijn in België niet (meer) geregistreerd.

In de hier besproken systematische review werd één studie met dimenhydrinaat suppo's geïnccludeerd. In deze studie verminderte de duur van het braken met acht uur versus placebo. Er was echter een belangrijke studie-uitval, een onvolledige rapportering van de resultaten en bovendien was gewichtstoename de primaire uitkomstmaat van deze studie in de plaats van stoppen met braken.

Systematisch onderzoek naar de veiligheid van anti-emetica werd niet in alle studies uitgevoerd. Vier van de vijf studies met ondansetron toonden aan dat er meer diarree voorkwam versus placebo.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat orale toediening van ondansetron de nood aan intraveneuze rehydratie en hospitalisatie kan doen dalen bij kinderen die zich op de dienst spoedgevallen presenteren met een acute gastro-enteritis én milde tot matige dehydratie. De resultaten zijn echter niet extrapoleerbaar naar de huisartspraktijk.

Voor de praktijk

Een recente studie onderzocht de kwaliteit van internationale richtlijnen over gastro-enteritis bij kinderen⁵. De onderzoekers vonden acht richtlijnen van wisselende kwaliteit met tegenstrijdige aanbevelingen en besluiten dat het momenteel onduidelijk blijft wat de beste behandeling is van een kind met gastro-enteritis in de eerste lijn. Over het nut van metoclopramide en dexamethason bestaat er onvoldoende evidentie. In de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over gastro-enteritis⁶ wordt vermeld dat geen enkele placebogecontroleerde RCT het effect van de in België beschikbare anti-emetica onderzocht bij volwassenen met acute gastro-enteritis. Ook bij kinderen is het effect van anti-emetica weinig overtuigend. Metoclopramide en domperidon kunnen belangrijke ongewenste effecten uitlokken, zoals extrapiramidale symptomen (meer met metoclopramide dan met domperidon) en een verlenging van het QT-interval (domperidon). Het gebruik van ondansetron gaat gepaard met ongewenste effecten zoals (verslechtering van) diarree volgens NICE⁷ en het is (nog) niet mogelijk om uitspraken te doen over het gebruik van ondansetron in de ambulante praktijk⁸. Bovendien moeten we benadrukken dat ondansetron in België enkel geregistreerd (en dus terugbetaald) is voor de behandeling van postoperatieve en chemo- of radiotherapie-geïnduceerde nausea en braken⁹. De hier besproken systematische review met meta-analyse verandert niets aan de huidige richtlijnen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Het nut van 5- α -reductase-inhibitoren bij patiënten onder actieve opvolging voor prostaatkanker met een laag risico?

Duiding: M. Laurent, Labo Moleculaire Endocrinologie KU Leuven en Inwendige Geneeskunde, UZ Leuven; F. Claessens, Labo Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven; S. Joniau, dienst Urologie, UZ Leuven

Referentie: Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1103-11.

Klinische vraag

Wat is het voordeel van de 5- α -reductase-inhibitor dutasteride versus placebo op het risico van ziekteprogressie bij mannen onder actieve opvolging voor prostaatkanker met een laag risico?

Achtergrond

In vergelijking met andere tumoren is de evolutie van prostaatkanker meestal indolent en overlijden oudere mannen met prostaatkanker (gemiddeld 69 jaar in België¹) meestal door andere oorzaken. De radicale behandeling van al deze patiënten zou resulteren in belangrijke overbehandeling. Anderzijds moet ook benadrukt worden dat 1 man op 6 met prostaatkanker zal sterven als gevolg van een gemetastaseerde kanker. Bijgevolg werd het concept van actieve opvolging (active surveillance) ontwikkeld. In tegenstelling tot watchful waiting (wachten tot er zich symptomen voordoen en dan pas een palliatieve behandeling starten) is actieve opvolging een strategie waarbij de patiënt van dichtbij wordt opgevolgd en in geval van progressie gestart wordt met een curatieve behandeling². Beide termen worden in de praktijk echter vaak door elkaar gebruikt. 5- α -reductase-inhibitoren zoals finasteride en dutasteride remmen de omzetting van testosteron naar het krachtigere dihydrotestosteron (DHT) in eindorganen zoals de prostaat of de haarfollikels (dutasteride blokkeert beide 5- α -reductase iso-vormen). Ze veroorzaken een daling van het PSA (wat bij gezonde mannen de interpretatie van PSA-screening kan bemoeilijken). Uit fundamenteel onderzoek blijkt steeds duidelijker dat prostaattumoren de androgeenblokkade kunnen omzeilen door opregulatie of mutatie van hun androgeenreceptor, of via auto- of paracrine mechanismen zoals synthese van androgenen in de tumor zelf (o.a. ook DHT)³. 5- α -reductase-inhibitoren worden door sommigen reeds gebruikt bij prostaatkanker, maar dit is de eerste gerandomiseerde studie bij patiënten met actieve opvolging voor prostaatkanker.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- uiteindelijk includeerde men 302 van 403 mannen, gerekruteerd in 65 academische ziekenhuizen in Canada en de V.S., tussen 48 en 82 jaar (gemiddeld 65 jaar), 90% blank, met een recente (<14 maanden) klinische diagnose van prostaatkanker met laag risico (stadium T1c-T2a), een Gleasons score ≤ 6 , PSA ≤ 11 ng/ml en een levensverwachting van >5 jaar, onder actieve opvolging
- exclusiecriteria: voorafgaande behandeling voor prostaatkanker met radiotherapie, chemotherapie of hormonale therapie, gebruik van systemische glucocorticoiden of gonadorelineanalogen in de voorbije drie maanden, een prostaatvolume >80ml, voorafgaande prostaatchirurgie, ernstige benigne prostaathypertrofie.

Onderzoekopzet

- **dubbelblinde**, gerandomiseerde (1:1 ratio), placebogecontroleerde studie
- behandeling met dagelijks 0,5 mg dutasteride (n=147) versus placebo (n=155) gedurende drie jaar
- alle patiënten werden driemaandelijks opgevolgd in het eerste jaar en daarna zesmaandelijks: PSA-bepaling tijdens elk opvolgbezoek, rectaal toucher bij inclusie, na 1,5 en na drie jaar, prostaatbiopsie na 1,5 en 3 jaar, tenzij er in de zes maanden daarvoor al een biopsie op klinische indicatie was uitgevoerd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gecombineerd eindpunt van tijd tot pathologische progressie of therapeutische progressie (start van een definitieve behandeling zoals prostatectomie, bestraling of hormonale therapie)
- secundaire uitkomstmaten: individuele componenten van het gecombineerde primaire eindpunt, andere biopsiekenmerken, prostaatkanker-gerelateerde angst (algemeen, specifiek voor herval en voor PSA-test)

- modified (minstens één biopsie of evaluatie van therapeutische progressie na start van de studie) intention to treat analyse.

Resultaten

- na drie jaar werd het primaire eindpunt bereikt bij 48% van de patiënten in de placebogroep en bij 38% in de dutasteridegroep (HR 0,62; 95% BI 0,43 tot 0,89; p=0,009); na 1,5 jaar bedroeg de HR 0,56; 95% BI 0,36 tot 0,87
- in de placebo- versus de dutasteridegroep waren er na 3 jaar 51 versus 43 patiënten met pathologische progressie en 19 versus 11 patiënten met therapeutische progressie
- op basis van de Gleasons score was er 44% pathologische progressie in de dutasteridegroep versus 41% in de placebogroep
- de globale angstscore nam significant af in de dutasteridegroep en nam lichtjes toe in de placebogroep (p=0,036); geen verschil in algemene angst en angst voor PSA-test tussen beide groepen
- geen statistisch significant verschil in voorkomen van ongewenste effecten tussen beide groepen (door te kleine aantallen), maar numeriek waren er wel meer patiënten met libido- en ejaculatiestoornissen en klachten gerelateerd aan borstweefsel in de dutasteridegroep; geen enkele patiënt overleed tijdens de studie door prostaatkanker.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dutasteride voordelig kan zijn als aanvulling bij actieve opvolging van mannen met prostaatkanker met laag risico.

Financiering van de studie: de producent van dutasteride GlaxoSmithKline nam het initiatief voor het uitvoeren van de studie en was betrokken vanaf de opzet tot het rapporteren van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs rapporteren verschillende belangenconflicten met de farmaceutische industrie, vooral met GlaxoSmithKline.

Methodologische beschouwingen

De belangrijkste beperking van deze studie is de studiegrootte. De **power**berekening is goed uitgevoerd om een statistisch significant resultaat voor het gecombineerde primaire eindpunt te kunnen aantonen, maar de studie is wel te klein om een verschil in therapeutische of pathologische progressie op zich of in ongewenste effecten aan te tonen.

Een tweede minpunt is het feit dat dutasteride op zich een verlaging van het PSA veroorzaakt en dat de patiënten en behandelende artsen niet geblindeerd waren voor deze tumormarker. Hierdoor konden artsen en patiënten mogelijk raden in welke groep ze waren ingedeeld (efficiëntie van blinding is niet gerapporteerd). Dat zou een aanzienlijke bron van bias kunnen zijn wegens het sneller behandelen van PSA-stijgingen in de placebogroep. Effecten op PSA werden in deze studie jammer genoeg niet gerapporteerd.

Een derde minpunt is de (relatief) korte opvolgingsduur van de studie (zie verder).

Als laatste punt is het niet duidelijk hoe men bij de geïncludeerde patiënten de diagnose van prostaatkanker stelde (na screening?; na case-finding?; na het optreden van klachten?).

Interpretatie van de resultaten

Een geneesmiddel dat de nood aan een therapeutische interventie bij prostaatkanker kan uitstellen tot de patiënt aan andere oorzaken overlijdt, zou zeer welkom zijn. Het effect op de samengestelde uitkomstmaat was kleiner dan de auteurs verwacht hadden en de effectgrootte nam ook af tussen 1,5 en 3 jaar. Uit de Kaplan-Meier curves van dit artikel kunnen we duidelijk afleiden dat het primaire eindpunt vooral werd gedreven door pathologische progressie op het moment van de systematische biopsieën na 1,5 en 3 jaar, en dat het aantal klinische gebeurtenissen eerder laag was. Het meest objectieve eindpunt in deze studie (pathologische progressie) was overigens niet significant verschillend tussen beide groepen (29 vs 33%).

Een belangrijke vraag die onbeantwoord blijft na deze studie is of een vroegtijdige behandeling met 5-alfa-reductase-inhibitoren een effect heeft (gunstig of ongunstig) op het laattijdige ontwikkelen van agressieve prostaattumoren, vooral in het licht van de voorgaande REDUCE-studie⁴. In deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie stelde men bij 6 729 mannen na vier jaar op prostaatbiopsieën enerzijds een significante daling vast van het aantal laaggradige prostaatcarcinomen (Gleassonscore 5-6: 13,2% vs 18,1%). Anderzijds was er echter geen effect op de Gleassonscores 7-10 en was er een hoger aantal hooggradige tumoren (Gleassonscores 8-10), weliswaar niet significant door het kleine aantal gevallen (29 behandelde versus 19 controlepatiënten, $p=0,15$). Deze verschuiving naar een weliswaar lager aantal tumoren maar met een toename in aantal tumoren met hogere Gleassonscore, was duidelijker in de grotere Prostate Cancer Prevention Trial met finasteride^{5,6}.

Het nut van deze farmacologische strategie zal natuurlijk afhangen van verschillende factoren. Indien de patiënt oud is of andere levensbeperkende aandoeningen heeft, kan het zijn dat de natuurlijke progressie van de tumor dermate traag is dat vertraging van pathologische progressie geen voordeel meer oplevert. Bij zeer jonge patiënten zou in principe op langere termijn een hoger risico van paradoxaal agressievere tumoren kunnen ontstaan (cfr. de resultaten van de REDUCE-studie). Patiënten die tussen deze twee extremen liggen hebben mogelijk wel baat, mocht deze strategie in grotere studies en op langere termijn nuttig blijken te

zijn. Dan moet deze groep eerst duidelijker afgebakend worden, met een betere risicostatificatie. Ook geneesmiddelen die het onderscheid tussen van nature indolente en agressieve tumoren kunnen versterken, zouden in theorie nuttig kunnen zijn. Hierop wordt ook door de auteurs gealludeerd, maar dit werd in deze studie niet onderzocht. Andere **post-hoc analyses** hebben wel aangetoond dat 5-alfa-reductase-inhibitoren de sensitiviteit van PSA-screening voor de detectie van hooggradige tumoren vergroot zonder verlies aan specificiteit^{6,7}.

Het effect op ziektegerelateerde angst wordt in deze studie vermoedelijk ook vooral gedreven door de pathologische resultaten en het verschil in PSA. Het psychologische effect van een medicamenteuze behandeling zou vooral moeten onderzocht worden in een studie waarin alle deelnemers uitgebreide psychologische ondersteuning krijgen. Een uitbreiding van de psychosociale begeleiding voor alle patiënten lijkt dan ook in de eerste plaats belangrijker vooraleer dit probleem farmacologisch te benaderen. Op basis van deze studie kunnen we dus besluiten dat 5-alfa-reductase-inhibitoren tijdens actieve opvolging van prostaatkanker met een laag risico een beloftevolle strategie kan zijn (zowel wat betreft de individuele als maatschappelijke ziektelast). Verder (en onafhankelijk) onderzoek naar het nut bij prostaatkanker zou dan ook een hoge prioriteit moeten krijgen, maar het besluit van de auteurs (dat dutasteride de noodzaak tot actieve behandeling verlaagt en dat toekomstige studies dutasteride als comparator moeten includeren) is te voorbarig.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat dutasteride na drie jaar gepaard gaat met een beperkte absolute risicoreductie wat betreft de progressie op prostaatbiopsieën. De studie is echter te klein, van te korte duur en heeft te weinig harde klinische eindpunten om te besluiten dat het klinische voordeel opweegt tegen de potentiële nadelen en ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Volgens de NICE-richtlijn zouden mannen met prostaatkanker met laag risico die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling (T1c, Gleason score 3+3, PSA densiteit <0,15 ng/ml/ml, <50% positieve biopsiestalen, waarbij <10mm invasie van elk biopsiestaal) in de eerste plaats een actieve opvolging aangeboden moeten krijgen⁸. Wanneer tijdens regelmatige opvolging met PSA-bepaling en prostaatbiopsie progressie wordt vastgesteld moet een radicale therapie aangeboden worden. De beslissing om deze therapie daadwerkelijk te starten moet echter afhangen van de levensverwachting, de co-morbiditeit en de wens van de patiënt.

Er is op dit moment onvoldoende evidentie om 5-alfa-reductase-inhibitoren te gebruiken voor (bepaalde subgroepen van) patiënten met prostaatkanker tijdens deze fase van actieve opvolging. Ook moet vermeld worden dat deze middelen schadelijk zijn voor de foetus (condoomgebruik bij seksueel contact met vruchtbare vrouwen!) en dat dutasteride een CYP3A4 substraat is met mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Welke vorm van fysieke training is geschikt voor ouderen?

Duiding: Y. Paulus, kinesitherapeut, attaché expert RIZIV en P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Tschopp M, Sattelmayer MK, Hilfiker R. Is power training or conventional resistance training better for function in elderly persons? A meta-analysis. *Age Ageing* 2011;40:549-56.

Klinische vraag

Wat is het effect van krachttraining met snelle bewegingen versus conventionele weerstandstraining met trage bewegingen op functionele uitkomstmaten bij zestigplussers?

Achtergrond

Met de leeftijd vermindert de spiersterkte (kracht x snelheid van de beweging) vroeger en sneller dan de spierkracht. De functionele capaciteiten zijn meer afhankelijk van de spiersterkte dan van de spierkracht¹. Om de functionele capaciteiten bij ouderen te verbeteren stelt men in de praktijk, naast krachttraining, meestal weerstandstraining voor. Tot nu toe was het effect van beide opties nog niet onderling vergeleken in een meta-analyse.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, CINAHL, PEDro, Cochrane CENTRAL, Google Scholar, tot april 2010
- referentielijsten van de gevonden artikelen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies met **minimisatiemethode** voor de toewijzing van de groepen, vergelijking van het effect van krachttraining versus conventionele weerstandstraining bij ouderen
- krachttraining: oefenen met matige weerstand, zo snel mogelijk bewegen op zijn minst tijdens de concentrische fase van de oefening
- weerstandstraining: oefenen met hoge tot matige weerstand met een trage concentrische bewegingsfase
- 641 studies gevonden, waarvan elf geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- 377 zestigplussers (gemiddelde leeftijd van 66 tot 77 jaar naargelang de studies); functionele beperkingen meestal van minore aard (dus niet-fragiele ouderen)
- exclusie van studies bij patiënten met grotendeels neurologische of cardiopulmonale aandoeningen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: functionele capaciteit (bv. zitten naar rechtstaan, box stepping-oefeningen)
- secundaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde functionele ca-

paciteiten, evaluatie van evenwicht, stappen, kracht, sterkte en spieromvang of spiermassa, ongewenste effecten

- resultaten uitgedrukt in **gemiddeld gestandaardiseerd verschil** (SMD, standardised mean difference) voor continue variabelen gecorrigeerd met de **hedges' g factor**: een SMD van 0,2 komt overeen met een klein verschil, 0,5 met een matig verschil en 0,8 met een groot verschil; de auteurs geven 95% betrouwbaarheidsintervallen, maar ook 95% predictieve intervallen die nuttig kunnen zijn voor het uitvoeren van verdere studies
- analyse met het random effects model.

Resultaten

- resultaten voor krachttraining versus conventionele weerstandstraining: *zie tabel*
- resultaten voor de primaire uitkomstmaat: gebruik van verschillende testen; geen klinisch relevant effect omwille van de brede betrouwbaarheidsintervallen; 95% predictief interval van 0,05 tot 0,68.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat krachttraining haalbaar is voor ouderen en een iets gunstiger effect heeft dan versterkende oefeningen op het vlak van functionele uitkomstmaten. Op het vlak van veiligheid is er geen duidelijk besluit.

Financiering van de studie: niet vermeld

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

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaat en voor de secundaire uitkomstmaten in het voordeel van krachttraining (uitgedrukt in SMD met 95% BI, p-waarde en I²-test).

Uitkomstmaat	SMD	95% BI	p-waarde	I ² in %
Functionele capaciteiten op basis van testen	0,32	0,06 tot 0,57	0,016	0
Zelfgerapporteerde functionele capaciteiten	0,16	-0,17 tot 0,49	0,351	0
Evenwicht	0,91	-0,17 tot 1,99	0,098	80,7
Stappen	-0,02	-0,47 tot 0,42	0,918	0
Kracht	0,14	-0,10 tot 0,38	0,247	0
Sterkte	0,42	-0,02 tot 0,85	0,059	59,2
Spiervolume en spiermassa	0,22	-0,37 tot 0,82	0,459	0

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse varieert naargelang de onderzoeksfase. Twee onderzoekers selecteerden na een lange zoektocht in de literatuur de studies en evalueerden de methodologische kwaliteit ervan op een correcte manier. Ze gingen na of er in de verschillende studies sprake was van bias op het vlak van sequentiële toewijzing en concealment of allocation, blinding van de beoordeelaars (studies waren niet **dubbel-blind**), en adequaatheid van de analyses. De auteurs geven geen score per studie en besluiten dat het risico van bias matig was. Om die reden excludeerden ze geen enkele studie. Ze geven toe dat de gegevens in de meeste studies niet volstaan om het risico van bias te kunnen inschatten en dat de studie-uitval in twee studies zeer groot was. We hebben dus geen garantie dat deze meta-analyse gebaseerd is op gegevens van voldoende kwaliteit. Eén auteur verwerkte de studiegegevens en een tweede controleerde deze data. Wanneer gegevens ontbraken, contacteerden ze de auteurs van de originele studie. De evaluatie van de heterogeniteit gebeurde correct (I^2 -test) en de resultaten zijn gecorrigeerd voor de geringe steekproefgrootte (hedges' g factor). Elke studie-arm telde minder dan 22 deelnemers, behalve in één studie. Eén van de grootste problemen is het feit dat de auteurs blijkbaar niet corrigeerden voor de aanvangswaarden en slechts zeer zelden de verschillen vermeldden tussen de groepen voor de verandering van eindwaarden versus aanvangswaarden.

Interpretatie van de resultaten

In de verschillende studies varieerden de oefeningen van twee tot drie reeksen met acht tot twaalf herhaaldelijk uitgevoerde oefeningen in drie sessies per week en dit gedurende acht tot zestien weken (maximum 24 weken). Het essentiële verschil tussen krachttraining en weerstandstraining was de snelheid; slechts in vier studies was er een duidelijk verschil in belasting van de oefeningen. In de studies gebruikte men verschillende technieken en/of apparatuur. Voor de twee types oefeningen werden meestal toestellen gebruikt (zeven van de elf studies). In meerdere studies bouwde men de krachttraining progressief op (vertrekkende van weerstandstraining en geringe snelheid). De verschillen tussen beide groepen zijn dus verre van duidelijk en de interventies binnen elke groep waren niet gestandaardiseerd.

Uit de analyse van de resultaten blijkt dat het verschil statistisch significant was, maar niet klinisch relevant volgens de vooraf bepaalde criteria. De auteurs geven dit zelf ook aan in hun artikel, maar niet in de abstract! Dit verschil tussen de groepen is niet gecorrigeerd voor de beginwaarden. Het verschil in verandering tegenover de beginwaarde was alleen significant voor de secundaire uitkomstmaat 'spiersterkte'. De auteurs vermelden ook dat de studies in deze meta-analyse geen fragiele of zeer oude patiënten includeerden, noch patiënten met een verhoogd valrisico. De beschikbare gegevens over de geïncludeerde populaties volstaan echter niet om dit te bevestigen (ook niet op basis van de tabel die online beschikbaar is). We kunnen de resultaten waarschijnlijk niet toepassen bij fragiele ouderen bij wie de haalbaarheid en het nut van krachttraining nog moet aangetoond worden.

Ongewenste effecten

De ernstige ongewenste effecten die men vaststelde in deze kleine studies, werden niet in verband gebracht met de oefeningen. Valpartijen kwamen meer voor in de groep met versterkende oefeningen (7) dan in de groep met krachttraining (1). Studieuitval omwille van opstoten van artrose, heroptreden van chronische fasciitis plantaris, mineure spierproblemen of gewrichtspijn kwam in deze studies met (zeer) weinig patiënten zelden voor. Dat laat dus niet toe om de frequentie of het verschil te beoordelen naargelang het type oefeningen.

Besluit Minerva

Deze systematische review met meta-analyse includeert kleine studies met talrijke methodologische beperkingen en kan geen klinisch relevante meerwaarde aantonen van krachttraining versus conventionele weerstandstraining op het vlak van verandering in functionele capaciteiten bij niet-fragiele zestigplussers.

Voor de praktijk

Als cardiovasculaire preventie raadt de Belgische aanbeveling fysieke oefeningen aan (bv. vijf maal per week 30 minuten per dag fietsen, stevig wandelen, tuinieren of gelijkaardige activiteiten), zonder onderscheid te maken in leeftijd². Spierversterkende oefeningen en evenwichtsoefeningen zijn eveneens effectief voor de preventie van vallen bij ouderen, net zoals Tai-Chi in groepsverband³. Deze meta-analyse evalueerde het effect van kracht- en weerstandstraining op functionele capaciteiten bij niet-fragiele ouderen zonder valrisico (volgens de auteurs). Beide soorten oefeningen werden echter niet gestandaardiseerd uitgevoerd. De meta-analyse voegt geen nuttige elementen toe aan de huidige aanbevelingen.

Referenties

1. Skelton DA, Greig CA, Davies JM, Young A. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. *Age Ageing* 1994;5:371-7.
2. Boland B, Christiaens T, Coderis G, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-371.
3. Chevalier P. Prévention des chutes chez les personnes âgées. Société Scientifique de Médecine Générale, Recommandations de Bonne Pratique. Synthèse de la mise à jour SSMC mars 2008.

Bias door de sequentie van toewijzing

P. Chevalier

De risico's van bias

Bias in een studie wijst op een systematische fout of afwijking van de werkelijkheid in de resultaten of de besluiten, waardoor men de resultaten zowel kan overschatten als onderschatten. Het is dus correcter om te spreken van het 'risico van bias'. In deze rubriek 'EBM-begrippen' had Minerva reeds kort aandacht voor de huidige aanpak van de Cochrane Collaboration in verband met de risico's van bias¹. Nu bieden we de lezer hierover een reeks artikelen aan. We baseren ons daarvoor op de CONSORT-richtlijnen² en op het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³. We illustreren de theorie met voorbeelden uit Minervabesprekingen.

Risico's van bias verbonden aan de randomisatie

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie wijst men de te evalueren behandeling (bv. het effect van een nieuwe medicamenteuze behandeling versus placebo) op een toevallige wijze toe aan de verschillende deelnemers. De toewijzing aan de studie-armen gebeurt volledig toevallig en de sequentie van toewijzing organiseert op een consequente manier dit toeval. De randomisatie is bedoeld om slechts één enkel verschil te bekomen tussen de studie-armen, namelijk de te evalueren behandeling. Daarom moet de toewijzing op een methodologische correcte manier gebeuren, met een evenwicht tussen de studie-armen voor alle factoren die de prognose kunnen beïnvloeden. Iedere methode waarmee men zou kunnen anticiperen op de toewijzing, hetzij omdat ze voorspelbaar is, hetzij omdat men ze kent, kan leiden tot selectieve toewijzing (bv. minder zieke patiënten bij voorkeur toewijzen aan de groep die een nieuw geneesmiddel krijgt) of tot het niet includeren van patiënten in de studie. De sequentie van toewijzing mag dus niet voorspelbaar zijn. Indien de toewijzing alternerend gebeurt ('om en om'), op geboortedatum, hospitalisatiedag of indien de sequentie van toewijzing dezelfde is als deze van een vorige studie (en dus gekend), gebeurt ze in feite niet toevallig en kunnen onderzoekers deze identificeren (geen concealment of allocation).

Correcte sequentie van toewijzing

De sequentie van toewijzing is correct bij een eenvoudige randomisatie zonder restrictie: bv. kop of munt, een centrale voor de studie gegenereerde computerlijst (trekking door toeval) met verdeling in twee of meerdere groepen van dezelfde grootte. Hoe groter de studiepopulatie hoe kleiner het risico van verschillen in kenmerken tussen de studie-armen.

De randomisatie kan je ook op een beperkte manier toepassen. Om de juiste verhouding te respecteren tussen de deelnemers van de twee studie-armen (bv. 1 op 1) randomiseert men per blok. Ieder blok bestaat telkens uit een bepaald aantal patiënten (bv. per blok van 10 patiënten die het toeval daarna verdeelt over de twee studie-armen).

De blok grootte kan opeenvolgend op toevallige wijze variëren. Bij randomisatie met restrictie kan men ook stratificeren voor de factoren die mogelijk belangrijk zijn op het vlak van prognose, bv. stratificatie volgens de ernst van de aandoening.

Voorbeeld van correcte gestratificeerde randomisatie met restrictie

De APPRAISE-2-studie met apixaban voor acuut post coronair syndroom⁴ gebruikt een geïnformatiseerd centraal, interactief antwoordsysteem met stemtechnologie, in blokken van twee met stratificatie volgens centrum en volgens de geplande lange-termijnbehandeling met aspirine of aspirine + thiënoprydine.

Inadequate sequentie van toewijzing via permutatie

Het proces van toewijzing is niet adequaat wanneer bv. de toewijzing alternerend gebeurt of op basis van de geboortedatum, opeenvolgende dossiernummers, de datum van het eerste contact, de week of de maand. Bij al deze zogenaamde systematische processen is er een groot risico van bias: wanneer bijvoorbeeld toewijzing gebeurt op basis van de dag in de week voor een hospitalisatie, dan is dit niet alleen aan het toeval verbonden; deze toewijzing is dus vertekend (en de geheimhouding van de toewijzing is dus ook niet gegarandeerd).

Voorbeeld van een niet-correcte randomisatie

In 2010 besprak Minerva de meta-analyse van Gillespie et al. (2009)^{5,6}. Deze meta-analyse includeerde de studie van Assantachai (2002), een studie met clusterrandomisatie bij 1 043 zestig-plussers in elf verschillende stedelijke gemeenschappen. De toewijzing gebeurde op basis van de volgorde van het inbrengen van de gemeenschappen in de studie (onpaar nummer toegewezen aan de interventiegroep en paar nummer aan de controlegroep).

Geen duidelijke sequentie van toewijzing (= bias?)

Om een uitspraak te kunnen doen over het al of niet bestaan van bias bij de toewijzing, zijn eenvoudige vermeldingen zoals 'toevallige toewijzing' of 'toevallig opzet' niet voldoende. Het vermelden van blokrandomisatie zonder te beschrijven hoe de blokken zijn samengesteld, volstaat evenmin.

Voorbeeld van onduidelijke randomisatie

Minerva besprak in 2010 de meta-analyse van O'Meara et al. over het effect van compressietherapie voor veneuze beenulcera^{7,8}. Deze meta-analyse includeerde een studie (Charles et al. 1991) over verschillende soorten compressietherapie bij 53 patiënten met beenulcera. In de studie-opzet vermelden de auteurs alleen "Patients ... were randomly divided into a control and an experimental group". Uit deze uitspraak kunnen we niet opmaken of er al of niet een risico van bias was bij de toewijzing.

Besluit

EBM is afhankelijk van de resultaten van methodologisch goed uitgetekend onderzoek. Transparantie in de rapportering van de methodologie kan de lezer toelaten om de resultaten van een studie te evalueren op hun verdiensten. De correctheid van de randomisatie is één van de factoren die de betrouwbaarheid van de resultaten van een studie onderbouwt.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Centrale toewijzing

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

Dubbel blind (Eng: double blind study)

Bij een dubbel blind onderzoek zijn noch de onderzoekers noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegevoerde behandelingsvorm.

Fixed effects model

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

Gecorrigeerde Hedges' g (Engl: Hedges' adjusted g)

Bij het gemiddelde verschil in een meta-analyse is een standaarddeviatie aangegeven. Voor de berekening van de standaarddeviatie worden drie formules gebruikt. De Hedges' adjusted g corrigeert voor bias door kleine steekproeven. (Bron: Deeks J. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests; in Egger M et al. Systematic reviews in Health Care. BMJ Books 2007).

Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference – SMD)

Het gestandaardiseerd gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

HR - Hazard Ratio

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

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. 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.

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.

Minimisatie

Minimisatie is een toewijzingsmethode die streeft naar een gelijke verdeling tussen de studie-armen op het vlak van specifieke prognostische factoren. Elke volgende patiënt wordt toegewezen aan de studie-arm die de evenwichtige verdeling van de prognostische factoren tussen de groepen niet in het gedrang brengt. De minimalisatiemethode heeft hetzelfde doel als stratificatie. Het is een aanvaardbaar alternatief voor een aselechte steekproef.

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.

Open (label) onderzoek

Bij een open onderzoek opzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Post hocanalyse

Dit is een analyse die achteraf gebeurt, zonder dat deze in het protocol was vastgelegd. De waarde hiervan is dus beperkt.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksoptzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Selectiebias (Eng: selection bias)

Men spreekt van selectiebias wanneer de vertekening van de resultaten wordt veroorzaakt door het selectief includeren van personen in een studie. Bijvoorbeeld, als men bij het includeren van personen in een studie systematisch de personen selecteert bij wie de te onderzoeken interventie meer effect zou hebben.

VAS - visueel analoge schaal (Eng: visual analogue scale)

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

Continue Medische Navorming online

Nieuwe leestest beschikbaar!

De nieuwe leestest (nummer 9) is gebaseerd op de Minervanummers van februari en maart 2012 en geeft recht op 1 accrediteringspunt.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Diagnostiek van zwangerschapsdiabetes** P. Chevalier

Bespreking van: Farrar D, Duley L, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011, Issue 10.

Besluit van Minerva: de eerste systematische review toonde aan dat er geen studies zijn met een voldoende aantal patiënten en van goede methodologische kwaliteit, om op basis van harde eindpunten (bij de moeder en bij de foetus) te bepalen welke test de beste is voor de diagnostiek van zwangerschapsdiabetes. In de tweede review waren de aantonnende en de uitsluitende kracht van een challenge test zwak in vergelijking met een OGGT. Op basis van consensus raadt de Belgische aanbeveling een 50 g glucose challenge test aan tussen week 24 en 28. Bij een afwijkende challenge test zal vervolgens een orale glucosetolerantietest uitgevoerd worden.

- **Slokdarmkanker bij Barrett-mucosa: vier tot vijf maal minder frequent dan voorheen gedacht** M. Van de Casteele

Bespreking van: Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.

Besluit van Minerva: deze grootschalige Deense observationele studie laat toe te besluiten dat het risico van slokdarmkanker laag is bij Barrett-mucosa zonder laaggradige dysplasie. Onrechtstreeks kunnen we hieruit afleiden dat endoscopische opvolging alleen nuttig is bij Barrett-mucosa met laaggradige dysplasie. Wat de winst hierbij is en hoe frequent dit moet gebeuren, moet echter verder onderzocht worden.

- **Vitamine D: een weldaad voor vrouwen die in een voorziening voor ouderen verblijven?** P. Chevalier

Bespreking van: Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7.

Besluit van Minerva: vitamine D₃-supplementen bij ouderen die in een voorziening voor ouderenzorg verblijven (grotendeels vrouwen) lijken een gunstig effect te hebben op het vlak van mortaliteit, bovenop hun nut voor de preventie van fracturen.

- **Nieuwe anticoagulantia en anti-aggregantia na acuut coronair syndroom** P. Chevalier

Bespreking van:

~ Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

~ Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.

~ Tricoci P, Huang Z, Held C, et al; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012;366:20-33.

Besluit van Minerva: deze studies wijzen niet op een duidelijk klinisch voordeel van de nieuwe behandelingen na een acuut coronair syndroom. Ze vestigen de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een nieuw oraal anticoagulans met aspirine, al of niet gecombineerd met een thiënoprydine (vaak clopidogrel).

- **Enkeldistorsie: paracetamol of diclofenac?** J.L. Belche

Bespreking van: Lyrtzis C, Natsis K, Papadopoulos C, et al. Efficacy of paracetamol versus diclofenac for grade II ankle sprains. *Foot Ankle Int* 2011;32:571-5.

Besluit van Minerva: deze studie bij volwassenen met externe laterale enkeldistorsie laat niet toe om te besluiten dat diclofenac klinisch relevant superieur is aan paracetamol, als toevoeging aan de RICE-adviezen. Paracetamol blijft de eerste keuze pijnstillers, zowel voor deze indicatie als voor alle acute spier-en peesletsels.