

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Juni 2013
volume 12 ~ nummer 5

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Tussen verlicht despotisme en geïnformeerde toestemming Pierre Chevalier	53
MINERVA	Is aspirine nuttig voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie? Anne-Sophie Larock, Anne Spinewine	54
	Doeltreffendheid van het zonavaccin bij zestigplussers? Pierre Chevalier	56
	Acupunctuur voor chronische pijn? Jean Luc Belche	58
	Heeft dit kind appendicitis? Gilles Henrard	60
	Corticosteroiden voor keelpijn? Laura Delobelle, David Tuerlinckx, Pierre Chevalier	62
EBM-BEGRIPPEN	Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges Pierre Chevalier	64
VERKLARENDE WOORDENLIJST		65



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Redactie

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

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Pierre Chevalier
Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Gilles Henrard, Pascal Semaille

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.

Secretariaat

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

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

Abonnementen

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

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

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

Tussen verlicht despotisme en geïnformeerde toestemming

Wat hopen patiënten en wat mogen ze hopen wanneer ze akkoord gaan om deel te nemen aan een studie over de evaluatie van een nieuw geneesmiddel?

Verlicht despotisme

In de tweede helft van de 18^{de} eeuw stuurden verschillende Europese monarchen (in navolging van filosofen) voor het welzijn van de Staat en het geluk van de mensen aan op vooruitgang in overeenstemming met de Verlichting (ijveren voor vernieuwing van kennis, ethiek en esthetiek, tegen het obscurantisme...). Hoewel sommige omstandigheden verbeterden waardoor de economische bloei toenam, leidde dit ook tot despotisme: een absolutisme dat gerechtvaardigd werd door de rede, een versterking van de absolute macht van de Staat.

Geïnformeerde toestemming

Artikel 8 van de wet van 22 augustus 2002 over de rechten van de patiënt omschrijft het recht van de patiënt om geïnformeerd toe te stemmen in iedere tussenkomst van de beroepsbeoefenaar. De patiënt heeft recht op voorafgaandelijke, tijdig verstrekte, toegankelijke, exacte en niet-misleidende informatie. De patiënt moet geïnformeerd worden over het doel, de aard, de graad van urgentie en de mogelijke duur van de interventie, de contra-indicaties en de ongewenste effecten, de mogelijke complicaties, de mogelijke alternatieve therapeutische opties en «andere door de patiënt of beroepsbeoefenaar relevant geachte verduidelijkingen»¹. De verplichting om informatie te geven staat niet ter discussie. De manier waarop de patiënt de informatie ontvangt en waarop een geïnformeerde toestemming tot stand komt, blijft echter een aspect waar we weinig of niets over weten.

Een behandeling toelichten: met schijnwerpers of met led-lampjes?

Samen met enkele andere bekende EBM-auteurs brengt Benjamin Djulbegovic enkele opmerkelijke elementen aan bij het informed consent van de patiënt om deel te nemen aan de evaluatie van een nieuwe behandeling². In hun systematische review van RCT's die gefinancierd zijn met publieke fondsen, onderzochten deze auteurs op basis van de strikte Cochrane methodologie hoe dikwijls een nieuwe behandeling superieur is. Ze includeerden 4 cohorten van RCT's waardoor ze 743 RCT's met 297 744 patiënten konden analyseren. Twee cohorten evalueerden patiënten kankerbehandelingen, 1 cohort neurologische aandoeningen en 1 cohort verschillende pathologieën samen. Hun steekproef was echter slechts representatief voor minder dan 1% van alle beschikbare RCT's. De auteurs stelden vast dat het verschil in effectgrootte tussen de nieuwe en de oudere behandelingen over het algemeen symmetrisch verdeeld was. Ze besluiten dat men kan verwachten dat amper de helft van de nieuwe behandelingen beter zal zijn

November 2012: Alexander, een 21-jarige student in de rechten, wordt door zijn huisarts doorverwezen naar een universitaire dienst gastro-enterologie voor de bevestiging en de behandeling van de ziekte van Crohn, waarvan zeer recent een vermoeden is gerezen. Alexander krijgt meteen een anti-TNF behandeling aangeboden in het kader van een internationale studie en men vraagt hem om een geïnformeerde toestemming te ondertekenen ('informed consent'). De student krijgt in feite weinig exacte informatie over deze 'nieuwe behandeling die veel werkzamer is dan de oudere'. Integendeel, per SMS krijgt hij de aansporing om zich niet te laten beïnvloeden door zijn huisarts of zijn familie, maar om zo snel mogelijk deze 'opportunititeit van een nieuwe behandeling' te ondertekenen.

dan een oudere behandeling, maar dat heel weinig nieuwe behandelingen substantieel beter zijn: de HR voor de primaire uitkomstmaat bedroeg 0,91 (95% BI van 0,88 tot 0,95) en de HR voor globale overleving 0,95 (95% BI van 0,92 tot 0,98). Het aantal RCT's in deze review is beperkt. Anderzijds gaat het over RCT's die niet gefinancierd zijn door de firma('s) die het nieuwe geneesmiddel op de markt brengen. De JAMA publiceerde in 2003 een studie waaruit blijkt dat de besluiten van commercieel gefinancierde RCT's gunstiger zijn voor het nieuwe geneesmiddel en dat men in deze RCT's het nieuwe geneesmiddel meer aanbeveelt als eerste keuze (OR 5,3; 95% BI van 2,9 tot 14,4), ongeacht de werkzaamheid en ongeacht de ongewenste effecten³.

Zijn artsen die aan een patiënt voorstellen om deel te nemen aan een studie over een nieuw geneesmiddel, zich bewust van de kleine kans dat dit geneesmiddel beter is voor de patiënt en als er een effect is, dat dit waarschijnlijk gering zal zijn? Of anders uitgedrukt: is het een boodschap die aangebracht wordt met alle schijnwerpers op het nieuwe of is het een spaarzame, geïndividualiseerde en complete boodschap?

Toelichten zonder te verblinden

Vooruitgang in de zorg voor patiënten, ook op medicamenteus vlak, blijft een permanente bekommernis van zorgverstrekkers. Deelnemen aan de evaluatie van nieuwe behandelingen (medicamenteuze of andere) kan verantwoord zijn indien deze evaluatie in het belang van de patiënt is. De arts onderzoeker/voorschrijver moet zich ervan vergewissen dat de evaluatie gebeurt in het kader van een goed opgezette studie die niet bedoeld is om een geneesmiddel in de pen te krijgen⁴. De informatie aan de patiënt moet correct zijn: d.w.z. informeren zonder de patiënt te overdonderen. Uit verschillende recente ervaringen blijkt dat deze voorwaarden niet steeds vervuld zijn en dat we soms dichter aanleunen bij een verlicht despotisme van de onderzoeker dan bij een geïnformeerde toestemming van de patiënt.

Referenties

1. Artikel 8 van de wet betreffende de rechten van de patiënt, 22 augustus 2002. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&table_name=wet&cn=2002082245; geraadpleegd 05/04/2013.
2. Djulbegovic B, Kumar A, Glasziou PP, et al. New treatments compared to established treatments in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.
3. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaegaerd LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003;290:921-8.
4. Chevalier P. 'Seeding trials': zaaïen om winst te oogsten? *Minerva* 2008;7(10):145.

Is aspirine nuttig voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van aspirine voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie nadat de initiële anticoagulatiebehandeling voor een niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie is stopgezet?

Referentie Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.

Duiding Anne-Sophie Larock¹ et Anne Spinewine^{1,2}

¹ Université Catholique de Louvain, CHU UCL Mont-Godinne Dinant ; Namur Thrombosis and Hemostasis Research Center

² Louvain Drug Research Institute

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 822 patiënten, minstens 18 jaar (gemiddeld 54), met een eerste episode van bevestigde, niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie (VTE) of longembool (LE); duur van de eerste anticoagulatiebehandeling tussen 6 weken en 24 maanden; definitie van niet-uitgelokte veneuze trombose: afwezigheid tijdens de 2 voorbije maanden van immobilisatie gedurende meer dan 1 week, majeure chirurgie, trauma dat een gipsverband vereiste, zwangerschap of post-partumperiode, gebruik van orale contraceptie of hormonale substitutietherapie; 54% mannen, 36% van de patiënten had een BMI ≥ 30 kg/m²
- exclusiecriteria: eerste episode van VTE langer dan 2 jaar geleden; indicatie of contra-indicatie voor aspirine, een ander anti-aggregerend middel of een NSAID; indicatie voor anticoagulatie; levensverwachting <6 maanden; actieve bloeding of verhoogd bloedingsrisico; geen therapietrouw.

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, internationale studie (5 landen, 3 continenten)
- interventie: maagsapersistent aspirine 100 mg per dag (n=411) of placebo (n=411) gedurende 2 tot 4 jaar (mediaan 37,2 maanden)
- omwille van het te trage rekruteringsproces: prospectieve meta-analyse samen met de resultaten van de WARFASA-studie⁴, zoals voorzien in het initiële protocol.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: recidief van VTE (DVT, fataal en niet-fataal longembool)
- samengestelde secundaire uitkomstmaten:
 - ~ majeure vasculaire gebeurtenissen (DVT, myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire mortaliteit)
 - ~ klinische winst (VTE, myocardinfarct, CVA, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding of globale mortaliteit)

Achtergrond

Bij patiënten met een episode van veneuze trombo-embolie door uitgelokte en omkeerbare risicofactoren is een anticoagulatiebehandeling aanbevolen van 3 maanden¹. Bij patiënten met een niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie verhoogt het risico van recidief na de stopzetting van de anticoagulatietherapie met ongeveer 10% per jaar^{2,3}. Bij deze patiënten is een langdurige behandeling met een vitamine K-antagonist effectief, maar hieraan zijn verschillende nadelen verbonden, o.a. het bloedingsrisico en de regelmatige INR-controles. De behandeling verderzetten met aspirine in de plaats van een vitamine K-antagonist kan een interessante optie zijn.

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding (op basis van de ISTH-criteria)
- intention to treat analyse en per protocol analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 32% (placebo) en 28% (aspirine); 22% van de patiënten was niet therapietrouw
- primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: *zie tabel*
- per protocol analyse (werkelijk ingenomen geneesmiddel) voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: **HR** 0,65 (95% BI van 0,44 tot 0,96; p=0,03)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: *zie tabel*
- meta-analyse van de ASPIRE- en de WARFASA-studies voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: HR 0,68 (95% BI van 0,51 tot 0,90; p=0,007); **NTT** 18 (95% BI van 11 tot 89); meer majeure vasculaire gebeurtenissen in de placebogroep (HR 0,66; 95% BI van 0,51 tot 0,86; p=0,002), geen significant verschil voor klinisch relevante majeure bloedingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat aspirine in vergelijking met placebo niet significant het aantal recidieven van VTE vermindert, maar wel significant het aantal majeure vasculaire gebeurtenissen reduceert en dat aspirine op die manier de netto klinische winst verbetert. Deze resultaten bevestigen wat eerder is aangetoond: aspirine heeft een therapeutisch voordeel na de initiële anticoagulatiebehandeling voor een eerste episode van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie.

Tabel. Incidentie in de ASPIRE-studie van de primaire en de secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid en van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid in de aspirinegroep versus de placebogroep, uitgedrukt in percentage per jaar, met HR (95% BI) en p-waarde.

	Aspirine (%/jaar)	Placebo (%/jaar)	HR (95% BI); p-waarde
Werkzaamheid: primaire uitkomstmaat (ITT-analyse)	4,8	6,5	0,74 (0,52 - 1,05); 0,09
Werkzaamheid: vasculaire gebeurtenissen	5,2	8,0	0,66 (0,48 - 0,92); 0,01
Werkzaamheid: klinische winst	6,0	9,0	0,67 (0,49 - 0,91); 0,01
Veiligheid: primaire uitkomstmaat	1,1	0,6	1,73 (0,72 - 4,11); 0,22

Financiering van de studie National Health and Medical Research Council (Australië), Health Research Council (Nieuw-Zeeland), Australasian Society of Thrombosis and Hemostasis, National Heart Foundation of Australia, Bayer HealthCare

Belangenconflicten van de auteurs verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van diverse firma's.

Methodologische beschouwingen

De methodologie voldoet aan de vereiste criteria: randomisatie via een centraal elektronisch systeem, dubbele blindering, intention to treat analyse en participatie van verschillende centra en verschillende landen. Hoewel de primaire en de secundaire uitkomstmaten verschillende componenten bevatten (samengestelde uitkomstmaten), zijn het toch harde eindpunten met een klinisch coherente entiteit. Daartegenover is het aantal gerekruteerde patiënten relatief beperkt: 822 over een periode van 8 jaar. De auteurs hadden aanvankelijk de steekproef berekend op 3000 patiënten, om met een power van 90% in de aspirinegroep een relatieve vermindering in incidentie van VTE te bekomen van 30%. De powerberekening veronderstelde een jaarincidentie van VTE in de placebogroep van 7%. De auteurs hadden al vooraf voorzien om de resultaten van de ASPIRE-studie samen te voegen met deze van de WARFASA-studie (403 patiënten). In die zin kan het samenvoegen van de 2 studies het tekort aan power compenseren. De auteurs toetsten de heterogeniteit om te bevestigen dat de onderzochte populaties homogeen waren. De studie-uitval was hoog, wat de interpretatie van de gegevens zeer moeilijk maakt.

Resultaten in perspectief

De klinische relevantie van de onderzoeksvraag staat als een paal boven water. Daartegenover gaat het om een vrij geselecteerde onderzoekspopulatie: patiënten zonder andere indicatie voor aspirine en zonder de gebruikelijke risicofactoren voor VTE. Deze inclusiecriteria kunnen aan de basis liggen van de rekruteringsmoeilijkheden. Ook al zijn de resultaten interessant, ze zijn alleen van toepassing op een klein aantal patiënten.

Minerva publiceerde in 2013 een bespreking over het nut van aspirine in de cardiovasculaire preventie⁵, maar het nut van aspirine in het specifieke kader van de preventie van VTE is tot nu toe nog niet aan bod gekomen. Nochtans zijn er hierover al verschillende studies gepubliceerd. De Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994)⁶ en de PEP-studie (2000)⁷ toonden aan dat aspirine het risico van recidieven vermindert met 30 tot 40% bij patiënten met VTE door een orthopedische ingreep of door sommige medische factoren zoals bv. immobilisatie.

De hier besproken ASPIRE-studie geeft hiervoor geen hard bewijs aan: voor de primaire samengestelde uitkomstmaat is er geen verschil tussen aspirine en placebo en de (gunstige) resultaten voor de secundaire uitkomstmaten zijn hypothesevormend en moeten nog bevestigd worden. Door de rekruteringsproblemen is er een tekort aan power in deze studie, niettegenstaande de internationale opzet. Betekent dit dat een verdergezette behandeling (met aspirine of een anticoagulans) na een niet-uitgelokte VTE weinig populair is bij klinici?

De auteurs van de ASPIRE-studie hadden voorzien om bij onvoldoende power de resultaten van de studie in een meta-analyse te poolen met de resultaten van de WARFASA-studie. Bij het groeperen van beide studieresultaten vermindert aspirine significant het risico van recidieven van VTE met een RRR van 28%, een ARR van 5,3% en een NNT van 18 (95% BI van 11 tot 89) over de totale duur van beide studies (mediane duur van 24 maanden in de WARFASA-studie met 8% studie-uitval, en 37 maanden in de ASPIRE-studie). De vaststelling dat er een significant verschil is in de WARFASA-studie met 403 patiënten, terwijl er geen significant verschil is met 822 patiënten in de ASPIRE-studie roept nogal wat vragen op. De betrouwbaarheidsintervallen zijn breed in beide studies alsook in de meta-analyse, wat wijst op onvoldoende precisie. In beide studies is er ook een

groot verschil in incidentie van recidieven in de placebogroepen: 11,2% per jaar in de WARFASA-studie en 6,5% per jaar in de ASPIRE-studie. In de WARFASA-studie is de populatie gemiddeld ouder (62 jaar versus 55 in de ASPIRE-studie), zijn er meer mannen opgenomen en is het aantal patiënten met aanvankelijk een longembool hoger. De populaties in beide studies zijn strikt genomen dus niet homogeen.

Deze resultaten kunnen veelbelovend lijken, maar toch blijven er een aantal vragen onbeantwoord. De optimale behandelingsduur met aspirine is niet bekend en evenmin het tijdsinterval tussen het stoppen met anticoagulatie en het starten van aspirine. In de ASPIRE-studie bedroeg het interval mediaan 7 dagen. Op basis van een individuele evaluatie van de risico/batenverhouding zou het ook interessant zijn om te kunnen bepalen welke behandeling de meest adequate is: aspirine, verderzetten van een vitamine K-antagonist, starten met of verderzetten van een factor Xa-inhibitor, een nieuw oraal anticoagulans, of geen behandeling. Over een dergelijke evaluatie beschikken we momenteel echter niet.

Besluit van Minerva

De resultaten van de ASPIRE-studie tonen aan dat aspirine, na de initiële anticoagulatiebehandeling van 6 weken tot 24 maanden, niet effectief is voor de preventie van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie. Een pooling van de ASPIRE-studie met de WARFASA-studie leidt wel tot gunstige resultaten, maar beide studies zijn strikt genomen niet homogeen op het vlak van de onderzoekspopulaties, de studieduur en de studie-uitval.

Voor de praktijk

De meest recente richtlijn dateert van 2012 en is een Amerikaanse richtlijn die bij veneuze trombo-embolie een anticoagulatiebehandeling aanbeveelt van 3 maanden¹. Bij patiënten zonder omkeerbare risicofactoren is een recidiefrequentie vastgesteld van 6 tot 10% per jaar⁴ of van 40% na 5 jaar³. Een antitrombotische behandeling zou nuttig zijn. Op basis van de huidige literatuurgegevens (zoals de hier besproken studie) kunnen we het voordeel van verschillende opties (aspirine, een vitamine K-antagonist, een nieuw oraal anticoagulans of geen behandeling) niet met elkaar vergelijken.

Referenties

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2Suppl):e419S-494S.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
4. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-65.
5. Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012;11(3):28-9.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-46.
7. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention trial (PEP). *Lancet* 2000;355:1295-302.

Klinische vraag

Heeft vaccinatie tegen zona een preventief effect op de incidentie van zona en van post-herpetische neuralgie?

Referentie Cagliardi AM, Comes Silva BN, Torloni MR, Soares BC. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

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

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Zona ontstaat bij reactivatie van het varicella-zoster-virus als gevolg van een verminderde specifieke cellulaire immuniteit en/of een verworven immuundeficiëntie. De incidentie van zona is groter bij diabetici, immuungecompromitteerde patiënten, blanken en ouderen. De definitie van postherpetische neuralgie kan variëren van 'pijn die 6 weken tot 3 maanden na het verdwijnen van de huidletsels blijft aanhouden' tot 'pijn die 6 weken of 3 maanden na het verschijnen van de huidletsels blijft aanhouden'¹. Over het algemeen maakt men een onderscheid tussen acute neuralgie die optreedt binnen de 30 dagen na het verschijnen van de letsels, subacute neuralgie binnen de 30 tot 120 dagen en postherpetische neuropathie wanneer de pijn blijft aanhouden na 120 dagen². Een studie in Nederlandse huisartspraktijken stelde 6,5% risico vast voor blijvende pijn na 1 maand (11,5% voor 55-plussers) en 2,6% voor pijn na 3 maanden³. In een eerstelijnsstudie in IJsland had 2% van de 60-plussers nog ernstige pijn na 3 maanden, maar niemand had nog ernstige pijn na 12 maanden⁴. Uit een studie in de V.S. blijkt dat vaccinatie van 60-plussers een potentieel voordeel kan hebben⁵. Bevestigen de huidige literatuurgegevens deze resultaten?

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1948 tot juli 2012), EMBASE (2010 tot juli 2012), Cochrane Central Register of Controlled Trials 2012, Issue 7, LILACS (1982 tot juli 2012), CINAHL (1981 tot juli 2012)
- referentielijsten van de gevonden artikels
- auteurs van originele studies
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies (thesissen, proceedings).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het vaccin tegen zona vergelijken met placebo of geen vaccin, als preventie van zona bij 60-plussers
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met een immunosuppressieve aandoening
- geen taalrestrictie
- 8 RCT's behouden: 4 studies versus placebo, 1 studie met een hoger gedoseerd versus een lager gedoseerd vaccin, 1 studie met gekoeld versus diepgevroren vaccin, 1 studie met levend vaccin versus geïnactiveerd vaccin en ten slotte 1 studie met het zostervaccin versus het pneumokokkenvaccin
- studieduur: van 28 dagen tot (in 1 studie⁵) 3,1 jaar.

Bestudeerde populatie

- 52 269 ouderen (gemiddeld minstens 60 jaar)
- geen andere specifieke gegevens over de studiepopulatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van zona (op basis van klinische en/of biologische eindpunten in de originele studies)
- secundaire uitkomstmaten: lokale of systemische ongewenste effecten (bv. pijn, pruritus, zwelling, hoofdpijn) die optreden na vaccinatie (binnen gelijk welke periode); gemiddelde duur van de bescherming door het vaccin.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: RR voor zona (1 studie) van 0,49 (95% BI van 0,43 tot 0,56); risicoverschil van 2% en een **NNT** van 50
- volgens leeftijd (1 studie): gunstiger effect voor gevaccineerden tussen 60 en 69 jaar (RR 0,36; 95% BI van 0,30 tot 0,45) dan voor gevaccineerden van 70 jaar en ouder (RR 0,63; 95% BI van 0,53 tot 0,75)
- incidentie van post-herpetische neuropathie (1 studie): RR 0,34 (95% BI van 0,22 tot 0,52), maar dit risicoverschil is niet significant
- aantal deelnemers met minstens 1 ongewenst effect (3 studies): RR 1,86 (95% BI van 1,44 tot 2,4); **NNH** 2,4 (95% BI van 2,8 tot 5)
- systemische ongewenste effecten (2 studies): RR 1,29 (95% BI van 1,05 tot 1,57); **NNH** 100
- lokale ongewenste effecten (3 studies): RR 4,51 (95% BI van 2,35 tot 8,68); **NNH** 2,8 (95% BI van 2,3 tot 3,4)
- ongewenste effecten frequenter bij de deelnemers tussen 60 en 69 jaar dan bij 70-plussers (1 studie) en frequenter na een tweede injectie van het vaccin (42 dagen na de eerste) (1 studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het herpes zoster vaccin effectief is voor de preventie van herpes zoster. Het gunstige effect is groter in de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar, maar het is net in deze groep dat er meer ongewenste effecten optreden. Het vaccin wordt over het algemeen goed verdragen, veroorzaakt weinig systemische ongewenste effecten en de ongewenste effecten verbonden aan de injectieplaats zijn mild tot matig.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs raadpleegden verschillende databanken en zochten naar niet-gepubliceerde studies. Ze evalueerden de risico's van bias bij de **sequentie van de randomisatie**, de **geheimhouding van de toewijzing**, de blinding van onderzoekers, deelnemers en beoordeelaars, en de onvolledige en selectief gerapporteerde gegevens of andere risico's. Slechts bij 2 studies vonden ze weinig risico van bias en dit zijn 2 placebogecontroleerde studies. Ze contacteerden de auteurs van de originele studies om ontbrekende gegevens te kunnen aanvullen. Voor de nog resterende ontbrekende gegevens pasten ze intention to treat analyses toe met het 'worst case' scenario. De statistische heterogeniteit spoorden ze op met de I^2 -test en in het geval van heterogeniteit pasten ze het random effects model toe.

Ze bestempelen hun publicatie als 'systematische review met meta-analyses', maar dit is misleidend (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Bij de analyse van de werkzaamheid zijn alle statistisch significante resultaten gebaseerd op de studie van Oxman et al., namelijk de SPS-studie⁵. Hierin zijn 38 546 zestigplussers opgenomen met een voorgeschiedenis van varicella of die minstens 30 jaar in de V.S. woonden (mediane leeftijd van 69 jaar; 6,6 en 6,9% van de deelnemers zijn tachtigplussers). In de gevaccineerde groep daalt over een periode van ongeveer 4 jaar de frequentie en de duur van de algemene (acute en chronische) pijn en het ongemak door zona. De incidentie van zona neemt af, maar minder bij 70-plussers dan in de leeftijdsgroep van 60 tot 69 jaar. Na 90 dagen is ook de frequentie van post-herpetische pijn gedaald. Het potentiële voordeel van het vaccin kan uitgedrukt worden in **Number Needed to Vaccinate** (NNV). In de SPS-studies bedraagt de NNV om bij één extra persoon zona te voorkomen 59 (95% BI van 50 tot 72), de NNV voor post-herpetische pijn na minstens 90 dagen bedraagt 364 (259 tot 577) en de NNV voor post-herpetische pijn na minstens 6 maanden 805. De bescherming van het vaccin is niet 100% en bij de gevaccineerden die antivirale medicatie kregen omwille van zona ondanks vaccinatie, bedraagt de incidentie van post-herpetische pijn na 120 dagen 0,29 per 1 000 patiëntjaren.

In een retrospectieve studie in de V.S. verminderde de incidentie van zona bij 75 761 gevaccineerde immunocompetente zestigplussers versus de niet-gevaccineerde groep: HR 0,45 (95% BI van 0,42 tot 0,48)⁶. De winst verschilde niet naargelang leeftijd, ras of aanwezigheid van een chronische ziekte.

In 2012 verscheen er een open-label vervolgpublishatie op de SPS-studie die de werkzaamheid van het vaccin evalueerde tot 7 jaar na de vaccinatie⁷. Na de SPS-studie liet 89% van de deelnemers uit de SPS-placebogroep zich vaccineren. De auteurs van de vervolgstudie besluiten dat het vaccin werkzaam blijft tot 5 jaar na de vaccinatie, maar dat na deze periode het beschermende effect niet meer verzekerd is.

Onbeantwoorde vragen

Het vaccin is gecontra-indiceerd bij patiënten met immunodeficiëntie. Het gebruik van immunosuppressiva (methotrexaat, glucocorticoiden, anti-TNF) bij de vaccinatie of binnen de 42 dagen na de vaccinatie leidt niet tot een hogere incidentie van

zona na de vaccinatie. Bij toediening van het zonavaccin vooraleer er sprake is van immunodeficiëntie, weten we niet of het beschermende effect ook behouden blijft bij het optreden van immunodeficiëntie. La Revue Prescrire besluit dat het vaccin weinig werkzaam is voor de patiënten die er het meeste nood aan hebben⁸.

De werkzaamheid van het vaccin voor de preventie van recidieven is nog niet aangetoond. Over de frequentie van recidieven van zona bij immunocompetente patiënten zijn de resultaten tegenstrijdig, variërend van een lage frequentie⁹ tot een relatief hoge (6,2% van de patiënten na 8 jaar)¹⁰.

De eventuele risico's van transmissie van dit levend vaccin naar personen in de omgeving zijn nog onvoldoende onderzocht.

Het acute probleem bij zona is vooral pijn. Maar het is voornamelijk de post-herpetische neuropathie die de patiënt last bezorgt en de verzorgenden voor problemen plaatst. Heeft het vaccin een preventief effect op post-herpetische neuralgie? Niets is minder zeker. De Cochrane Collaboration publiceerde hierover een andere systematische review¹¹ en kon alleen de bovenvermelde SPS-studie⁵ includeren. De auteurs besluiten dat er onvoldoende direct bewijs is dat het vaccin werkzaam is als preventie van post-herpetische neuropathie, hoewel vaccinatie de incidentie van zona kan verminderen ... en dus ook de incidentie van neuropathie bij zona.

Het Federaal Kenniscentrum besluit in zijn rapport over de kosteneffectiviteit van het vaccin: "Vaccinatie van volwassenen en ouderen tegen zona (herpes zoster) wordt niet aanbevolen, gebaseerd op de huidige analyses van de kosteneffectiviteit aan de huidige vaccinprijs"¹².

Besluit van Minerva

Deze 'zozegde' meta-analyse is bijna uitsluitend gebaseerd op de resultaten van één enkele studie. Ze bevestigt logischerwijze de resultaten van de auteurs van deze ene studie. Deze resultaten zijn voor de zorgverstrekkers weinig overtuigend en geven geen antwoord voor specifieke situaties waarbij preventie van zona juist wenselijk is.

Voor de praktijk

De Amerikaanse richtlijnen zijn over het algemeen 'pro vaccinatie' en bevelen het vaccin tegen zona aan bij alle 60-plussers¹³. In België is dit vaccin tot op heden niet beschikbaar en dus ook niet opgenomen in de aanbevelingen. De hier besproken systematische review bevat geen overtuigende, praktische argumenten om een systematische vaccinatie aan te bevelen bij 60-plussers, omwille van twijfels over de werkzaamheid op lange termijn en bij personen die er, precies door hun verhoogd risico van zona, a priori het meeste voordeel zouden kunnen uithalen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van acupunctuur bij patiënten met chronische lagerugpijn, nek- en schouderpijn, osteoartritis of chronische hoofdpijn in vergelijking met sham-acupunctuur of een controlegroep zonder acupunctuur?

Referentie Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al; Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1444-53.

Analyse Jean Luc Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyses met individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- databanken: MEDLINE, Cochrane Collaboration Central Register of Controlled Trials en clinicaltrials.gov, zonder taalrestrictie, tot 2008 (RCT's voor de meta-analyse met individuele patiëntgegevens); tweede zoektocht in 2010 (RCT's zonder de individuele patiëntgegevens)
- referentielijsten van systematische reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met een adequate **geheimhouding van de toewijzing**, die acupunctuur vergelijken met sham-acupunctuur of met een controlegroep zonder acupunctuur bij patiënten met nekpijn of niet-specifieke rugpijn, osteoartritis (gonartrose in 5 van de 6 studies), schouder- of hoofdpijn gedurende minstens 4 weken, met evaluatie van het primaire eindpunt minstens 4 weken na de initiële interventie
- criteria voor exclusie uit de meta-analyses: RCT's met een hoog risico van bias door het niet blinderen waren geëxcludeerd uit de vergelijking van acupunctuur met sham-acupunctuur
- 83 RCT's gevonden, 29 RCT's kwamen in aanmerking voor analyse (van 2 RCT's waren de oorspronkelijke studiegegevens niet beschikbaar).

Bestudeerde populatie

- 17922 patiënten (N=29) (V.S.A., V.K., Duitsland, Spanje en Zweden)
 - 5320 patiënten (N=20): acupunctuur versus sham-acupunctuur
 - 14597 patiënten (N=18): acupunctuur versus controlegroep zonder acupunctuur (o.a. gewone zorg, wachtlijsten, groepssessies...)
- patiëntkenmerken niet vermeld
- toegelaten co-behandelingen: zeer variabel in de studies (o.a. medicamenteuze of niet-medicamenteuze pijnbehandeling).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **effectgrootte** van acupunctuur versus controlegroep met 95% BI voor de gestandaardiseerde primaire uitkomstmaat (score gedeeld door de gepoolde standaarddeviatie)

Achtergrond

Veel patiënten laten zich voor diverse indicaties behandelen met acupunctuur, o.a. voor pijnverlichting. Talrijke studies en reviews onderzochten de werkzaamheid en in mindere mate de veiligheid van acupunctuur voor verschillende domeinen. Minerva publiceerde in 2013 een korte bespreking over pijnbestrijding met acupunctuur^{1,2}. We besloten dat de resultaten van reviews en de geïnccludeerde studies contradictorisch zijn en dat de methodologische kwaliteit van de originele studies vaak beperkt is. Omdat de studies verschillende uitkomstmaten gebruikten, was het niet mogelijk om meer algemene besluiten te trekken. Een nieuwe meta-analyse includeert nu alleen RCT's met een valide methodologie, gebruikt de individuele patiëntgegevens en onderzoekt de effectgrootte van alle primaire uitkomstmaten. Met deze methodiek proberen de auteurs de bovengenoemde beperkingen weg te werken.

Opmerking over de primaire uitkomstmaten in de verschillende studies: bv. score voor de ernst van de hoofdpijn, visueel analoge schaal voor pijn, SF-36, WOMAC, WOMAC Pain subscore.

Resultaten

- studie-uitval: gewogen gemiddelde van 10%
- effectgrootte: zie tabel.

Tabel. Effectgrootte van acupunctuur versus sham-acupunctuur of versus controlegroep zonder acupunctuur, met 95% BI en p-waarde voor heterogeniteit, en analyses volgens het **fixed*** of **random effects model**.

	Acupunctuur versus sham-acupunctuur	Acupunctuur versus controlegroep zonder acupunctuur
Nek- en rugpijn	0,52 (0,14 - 0,90) p<0,001	0,51 (0,36 - 0,67) p<0,001
Artrosepijn	0,37 (0,03 - 0,72) p<0,001	0,57 (0,29 - 0,85) p<0,001
Hoofdpijn	0,15 (0,07 - 0,24) p=0,31*	0,38 (0,22 - 0,55) p<0,001
Schouderpijn	0,62 (0,46 - 0,77) p=0,44*	geen studies

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat acupunctuur effectief is voor de behandeling van chronische pijn en daarom een aanvaardbare verwijsoptie is. De significante verschillen tussen acupunctuur en sham-acupunctuur wijzen erop dat acupunctuur meer is dan een placebo. Toch zijn de resultaten relatief bescheiden, wat suggereert dat ook andere factoren dan de specifieke effecten van acupunctuur, een belangrijke bijdrage leveren aan het therapeutische effect van acupunctuur.

Financiering van de studie National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) at the National Institutes of Health (NIH, USA) en Samueli Institute (non-profitorganisatie voor onderzoek naar alternatieve en complementaire geneeswijzen) die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten gemeld.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review met 7 meta-analyses is goed. De auteurs includeerden alleen de RCT's met een adequate geheimhouding van de toewijzing. Uit de publicatie kunnen we niet opmaken of de auteurs ook andere klassieke vormen van bias onderzochten (performance bias, responsbias, ...). In tegenstelling tot de vroegere reviews over het effect van acupunctuur, berust deze systematische review op individuele patiëntgegevens (bij 29 van de 31 RCT's). De auteurs hanteerden de gestandaardiseerde effectgrootte als uitkomstmaat, waardoor ze studies met verschillende primaire uitkomstmaten konden samenvoegen. In vroegere reviews is deze methodiek nooit toegepast. De auteurs onderzochten of er sprake was van publicatiebias en meenden dat dit niet het geval was. Ze berekenden dat het verschil tussen acupunctuur en sham-acupunctuur niet meer significant zou zijn als er 47 ongepubliceerde RCT's met 100 patiënten een gunstiger effect (0,25 SD) zouden aantonen van sham-acupunctuur. In 5 van de 7 meta-analyses was de heterogeniteit statistisch significant (zonder vermelding van de resultaten van de **I²-test**). Dat was grotendeels te wijten aan de diversiteit van de interventies in de controlegroepen zonder acupunctuur (gewone zorg is zeer verschillend van persoonsgerichte kinesitherapie waar, net als bij acupunctuur, de relatie met de therapeut een mogelijke rol speelt), maar ook aan de diversiteit in de groepen met sham-acupunctuur. Ook na andere sensitiviteitsanalyses of na de inclusie van bijkomende gegevens uit 4 recente RCT's bleven de resultaten voor acupunctuur gunstig.

Interpretatie van de resultaten

Het concept chronische pijn is in deze systematische review weergegeven als (en beperkt tot) pijn die minstens 4 weken duurt. Het gaat alleen om patiënten met rug- en nekpijn, osteoartritis, chronische hoofdpijn en schouderpijn. De specifieke kenmerken van de geïncludeerde patiënten zijn niet vermeld in de publicatie.

De auteurs tonen aan dat acupunctuur een gunstiger effect heeft dan een controlebehandeling (behalve bij schouderpijn waarvoor er onvoldoende gegevens beschikbaar waren) en dan sham-acupunctuur, waar de effectgrootte geringer was. Het verschil werd nog sterker bij de exclusie van studies die de heterogeniteit veroorzaakten (dit waren de studies met het meest gunstige effect van acupunctuur!).

De auteurs zelf benadrukken de belangrijke heterogeniteit tussen de verschillende geïncludeerde studies en ook Avlin et al.³ wijzen op dit probleem in hun commentaar op dit onderzoek. De 15 RCT's over rug- en nekpijn bijvoorbeeld gebruikten 7 verschillende uitkomstmaten o.a. voor het meten van zenuwpijn, de mate van functioneel herstel, etc. Verder was er een variatie in co-behandelingen (performance bias) en in de behandelingen van de controlegroepen, weten we niets over de patiëntkenmerken en gebeurde de evaluatie op uiteenlopende tijdstippen (van 1 tot 24 maanden). Alleen de variabiliteit tussen de uitkomstmaten konden de auteurs statistisch correct oplossen door de effectgrootte te evalueren. Voor de clinicus echter is dit een abstract begrip (zonder eenheid). De auteurs verduidelijken hun resultaten op een meer klinische manier: als 'respons' op een behandeling een pijnreductie van minstens 50% betekent, dan bedraagt het aantal patiënten met respons op een controlebehandeling 30%, op sham-acupunctuur 42,5%, en op acupunctuur 50%. Het placebo-effect is dus groot en het responsniveau globaal gezien relatief bescheiden: 1 patiënt op 5 heeft baat bij acupunctuur op zich.

De auteurs erkennen zelf dat de werkzaamheid van acupunctuur te maken heeft met zowel het specifieke effect van het aanpakken van de precieze acupunctuurpunten (voor discussie vatbaar!), als met het niet-specifieke fysiologische effect van het inbrengen van naalden en het niet-specifieke psychologische effect (placebo).

Andere studies

Een overzicht van systematische reviews over de werkzaamheid en veiligheid van acupunctuur voor de behandeling van pijn¹ toonde aan dat de resultaten van de verschillende reviews contradictorisch zijn². Zo besloten 2 goed opgezette systematische reviews van de Cochrane Collaboration (rugpijn⁴ en schouderpijn⁵) dat de bewijskracht té gering is om conclusies te kunnen formuleren. In twee minder recente reviews deden de auteurs geen meta-analyse^{6,7}.

In 2009 publiceerden Madsen et al. een systematische review over het effect van acupunctuur als pijnbehandeling versus placebo-acupunctuur of geen acupunctuur⁸. Ze besloten dat het effect van acupunctuur klinisch niet relevant was en de heterogeniteit significant ($I^2=66\%$).

De Cochrane Collaboration publiceerde tussen 2009 en 2010 verschillende systematische reviews over acupunctuur. Studies bij patiënten met artrose van knie, hand- of heup suggereren een beter effect voor de acupunctuurgroep in vergelijking met een controlegroep van patiënten op een wachtlijst maar niet in vergelijking met sham-acupunctuur⁹. Voor de preventie van migraine kan acupunctuur een bijkomend voordeel bieden als monotherapie of in combinatie met de gewone zorg, maar acupunctuur is niet effectiever dan sham-acupunctuur¹⁰. Voor de behandeling van frequente spanningshoofdpijn is acupunctuur effectiever gebleken dan andere interventies (ook dan sham-acupunctuur)¹¹.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van individuele patiëntgegevens suggereert dat acupunctuur, bij evaluatie op zeer variabele tijdstippen (1 tot 24 maanden), een effectieve behandeling is van nek- en rugpijn, gonartrose of hoofdpijn in vergelijking met een controlebehandeling zonder acupunctuur en in mindere mate in vergelijking met sham-acupunctuur. De kenmerken van de geïncludeerde patiënten zijn niet vermeld en in vergelijking met een controlebehandeling zonder acupunctuur is het aantal patiënten met respons op acupunctuur (minstens 50% pijnvermindering) beperkt (20% meer). We moeten ook rekening houden met de individuele kost van deze interventie.

Voor de praktijk

In de consensus van het RIZIV over het doelmatige gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg (2007) is het eventuele nut van acupunctuur niet opgenomen¹². Volgens een Amerikaanse richtlijn (2010) over de behandeling van chronische pijn kan men acupunctuur overwegen als toevoeging aan de conventionele behandeling bij niet-specifieke, niet-inflammatoire lage rugpijn¹³.

Omwille van de onduidelijkheden voor de praktijk is er op basis van de hier besproken meta-analyses van individuele patiëntgegevens, geen aanleiding om systematisch acupunctuur aan te bevelen bij pijn die langer duurt dan 4 weken.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is de voorspellende waarde van de huidige klinische predictieregels voor de diagnose van appendicitis bij kinderen met acute buikpijn?

Referentie Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol* 2013;66:95-104.

Guiding Gilles Henrard, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databanken: MEDLINE en EMBASE (1950-2012)
- referentielijsten van gevonden artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve of retrospectieve studies met evaluatie van klinische predictieregels voor de diagnostiek van appendicitis bij kinderen en adolescenten tussen 0 en 18 jaar met acute buikpijn (<1 week), of bij volwassenen en kinderen indien een afzonderlijke analyse gebeurde voor kinderen; studies met als doel klinische predictieregels af te leiden (**derivatiestudies**), te valideren (**validatiestudies**) of studies die de impact evalueerden van klinische predictieregels; een klinische predictieregel is gedefinieerd als een instrument voor klinische besliskunde dat minstens 3 predictieve variabelen bevat (op basis van anamnese, klinisch onderzoek of eenvoudige diagnostische testen), met de kans op een uitkomst of uitmondend in een reeks diagnostische of therapeutische handelingen bij een specifieke patiënt; de klinische predictieregel is geen besliskundige analyse en geen praktijkrichtlijn
- geen exclusiecriteria vermeld
- 12 van de 369 relevante publicaties voldeden aan de inclusiecriteria (5 derivatie- en 7 validatiestudies), analyse van 6 verschillende klinische predictieregels.

Bestudeerde populatie

- 4201 kinderen, variabele leeftijd naargelang de studies, met vermoeden van appendicitis, mediaan aantal kinderen: 192 (range van 70 tot 1170)
- setting: ziekenhuismilieu (11 studies: spoeddienst)
- frequentie van appendicitis bij kinderen die appendectomie ondergingen: van 0,14 tot 0,80 naargelang de studies
- geëvalueerde predictieregels: MANTRELS/Alvarado (Migration, Anorexia, Nausea/vomiting, Tenderness in the right lower quadrant, Rebound pain, Elevation in temperature, Leukocytosis >103/mcl (neutrophilia >75%), Shift to the left); Modified MANTRELS/Alvarado (- neutrotrophilia), PAS (Pediatric Appendicitis Score: - tenderness, + cough/percussion/hopping tenderness); en 3 andere predictieregels.

Achtergrond

Acute appendicitis is een frequente aandoening. Zeven tot negen procent van de totale bevolking loopt risico om ooit appendicitis te krijgen¹, met een piekincidentie bij adolescenten². De morbiditeit van appendicitis bij kinderen is hoog met perforaties bij 12,5% tot 30% van de kinderen en adolescenten tot 18 jaar³ en bij 74% van de kinderen tot 5 jaar⁴. De diagnostiek van appendicitis blijft nog steeds moeilijk en de medische beeldvorming biedt zeker in de huisartsgeneeskunde maar een gedeeltelijke oplossing. In deze context is er nood aan een snelle en niet-invasieve diagnostische methode zoals klinische predictieregels.

Uitkomstmeting

- evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies op basis van 17 items
- evaluatie van de performantie van een klinische predictieregel: sensitiviteit, specificiteit en **negatieve likelihood ratio** (met 95% BI); drempelwaarden: sensitiviteit >95% en negatieve likelihood ratio <0,1
- hiërarchie van de validatie van een klinische predictieregel: alleen ontwikkelen van een klinische predictieregel zonder validatie (niveau 4, zwakste niveau van bewijs); validatie bij 1 steekproef (niveau 3); grootschaligere validatie in verschillende contexten (niveau 2); impactanalyse met gunstig resultaat bij toepassing (niveau 1).

Resultaten

- methodologische kwaliteit van de studies: grote variabiliteit (studies voldeden aan 4 tot 16 van de 17 kwaliteitscriteria); betere methodologische kwaliteit in de validatiestudies en in de studies gepubliceerd in de laatste 5 jaar
- validatie: de PAS- en de Alvarado-scores behalen een niveau 2, de andere predictieregels een niveau 4
- performantie: sensitiviteit van 65 tot 99% en negatieve likelihood ratio van 0 tot 0,344; slechts 3 derivatiestudies en 1 validatiestudie (PAS-score) behaalden 1 van de 2 vooropgestelde performantiedrempels (sensitiviteit >95% en negatieve likelihood ratio <0,1), maar geen enkele studie behaalde de 2 criteria.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de PAS- en de Alvaradoscores het best gevalideerd zijn, maar niet voldoen aan de huidige norm voor performantie. Er kon geen goed gevalideerde en consistent performante predictieregel van hoge kwaliteit gevonden worden. Verder onderzoek is nodig vooraleer men in de dagelijkse praktijk een klinische predictieregel kan gebruiken bij kinderen met vermoeden van appendicitis.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden een strikte methodologie en gebruikten o.m. een schema voor de evaluatie van klinische predictieregels in de pediatrie dat in 2011 gepubliceerd werd door Maguire et al.⁵ Specifieke MESH-termen voor klinische predictieregels bestaan niet en daarom gebruikten de auteurs de zoekstrategie van Maguire et al. Omwille van de heterogeniteit van de studies op het vlak van leeftijd en van onderzochte predictieve variabelen, konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. Ze wijzen op de vele beperkingen in de studies: tekort aan power, geen adequate beschrijving van de predictieve variabelen, geen test voor de reproduceerbaarheid van de predictieve variabelen, geen blinde evaluatie van de predictieve variabelen of van de uitkomst en ten slotte een inadequate rapportering van de resultaten.

Er bestaat geen algemeen aanvaarde referentietest voor de diagnostiek van appendicitis vóór operatie waarmee we het gebruik van klinische predictieregels kunnen vergelijken. Nochtans kunnen echografie (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 80%) en nog meer CT-scan (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 90%) bijdragen aan een preciezere diagnosestelling⁶. Ook een lage dosis CT lijkt performant te zijn⁷. Het formele diagnostische criterium is (post)operatorie histologie.

De hier besproken klinische predictieregels zijn ontwikkeld en/of gevalideerd in een ziekenhuiscontext (biologische test bij 5 van de 6 predictieregels).

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De verschillende studies includeren niet dezelfde populatie. Soms gaat het over 'alle kinderen die zich op een spoeddienst aanmelden met acute buikpijn', soms over 'kinderen die door de huisarts doorverwezen worden met vermoeden van appendicitis' en soms over kinderen die geopereerd worden voor appendicitis (6 studies op 12). In dit laatste geval zijn de predictieve regels afgeleid van een populatie waarmee de clinicus die moet beslissen over de diagnostische aanpak niet geconfronteerd wordt, een fictieve populatie dus.

De frequentie van appendicitis verschilt van studie tot studie (van 14 tot 80%). De verschillende onderzoekspopulaties kunnen hierin een rol spelen, maar ook de leeftijd van de kinderen en het seizoen of de geografische regio waarin de studie plaatsvond. Een test is performanter naarmate de prevalentie hoger is. De auteurs dringen aan op verder nauwkeuriger onderzoek: inclusie en opvolging van niet-gehospitaliseerde kinderen in de plaats van alleen kinderen die een appendectomie ondergingen. Bij acute appendicitis is appendectomie aanbevolen als eerste-keuzebehandeling. In een Minervabespreking (2012) stelden we de vraag of antibiotica een alternatief kunnen zijn bij ongecompliceerde appendicitis⁸. De auteurs stellen ook voor om in verder onderzoek alle kinderen op te nemen van 0 tot 18 jaar met een vermoeden van appendicitis sinds minder dan 1 week en om de studies over één jaar te laten lopen.

De 2 best gevalideerde klinische predictieregels (PAS en Alvarado) bevatten een biologische test (leukocytose/neutrofielen), wat een beperking kan zijn voor hun toepassing in de eerste lijn. Kharbanda et al. evalueerden hun predictieregel alleen in een derivatiestudie, volgens de auteurs van de hier besproken publicatie dus het zwakste niveau van bewijskracht⁹. Hun evaluatie is gebaseerd op de volgende criteria: migrerende rechter fossapijn, nausea/braken, gevoeligheid kwadrant rechtsonder, loslaatspijn, neutrofielen ($\geq 6,75 \times 10^3/\text{mcl}$), pijn bij hoest/percussie/springen, niet mogelijk om te stappen. Dit is de meest performante test waarvan de predictieve factoren vastgelegd zijn in een

studie van goede methodologische kwaliteit. Deze test verdient validatie in andere studies.

Uit de resultaten van deze goed opgezette systematische review kunnen we vooral leren dat klinische predictieregels de diagnostische competenties van de arts kunnen aanscherpen en de vaardigheid om risico's in te schatten kunnen versterken. Vanuit het standpunt van de huisarts zou een klinische predictieregel voor acuut chirurgisch abdomen door eender welke oorzaak ook relevant zijn.

De klinische predictieregels in de 'derivation' studie van Kharbanda et al. en in de validatiestudies voor de Alvarado- en de PAS-score lijken performant. Toch is geen enkele van deze 3 predictieregels onderzocht in een impactstudie om het eventuele voordeel voor de patiënt en/of de maatschappij aan te tonen (het niveau met de hoogste bewijskracht ('1') volgens de auteurs). Daarom is het raadzaam om in de dagelijkse praktijk voorzichtig om te springen met deze klinische predictieregels.

Besluit van Minerva

Dit systematisch overzicht laat niet toe om een voldoende performante en gevalideerde klinische predictieregel vast te leggen voor de diagnose van acute appendicitis bij kinderen in de eerste lijn.

Voor de praktijk

Een Amerikaanse richtlijn van goede methodologische kwaliteit geeft aan dat de kliniek (tekenen en symptomen) een risicostratificatie toelaat van patiënten met eventuele appendicitis, met het oog op al dan niet verder onderzoek of al dan niet behandeling (niveau van aanbeveling B, niveau van bewijskracht 2 (diagnostisch retrospectief observationeel onderzoek))¹⁰. Bij kinderen met vermoeden van appendicitis laat een positieve echografie toe om de diagnose van appendicitis te bevestigen; een negatieve echografie kan de diagnose niet uitsluiten. Een CT-scan met bijhorende stralenbelasting kan de diagnose van appendicitis bevestigen of uitsluiten (niveau van aanbeveling B, niveau van bewijskracht 2). Deze systematische review brengt geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen, maar wijst op het belang van de validatie van klinische predictieregels voor de huisartspraktijk, onder andere voor de diagnose van appendicitis.

Referenties

- Henderson J, Goldacre MJ, Fairweather JM, Marcovitch H. Conditions accounting for substantial time spent in hospital in children aged 1-14 years. *Arch Dis Child* 1992;67:83-6.
- Kömer H, Söndena K, Söreide JA, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg* 1997;21:313-7.
- Gadomski A, Jenkins P. Ruptured appendicitis among children as an indicator of access to care. *Health Serv Res* 2001;36:129-42.
- Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:160-2.
- Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, et al. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:e666-77.
- Imagerie des appendicites ; mettre en balance les performances diagnostiques et les risques propres à chaque technique. *Rev Prescr* 2011;31:757-60.
- Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2012;366:1596-605.
- Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie? *Minerva* 2012;11(8):93-4.
- Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RC. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics* 2005;116:709-16.
- Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, et al. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010;55:71-116.

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van corticosteroiden in monotherapie of als toevoeging aan de standaardzorg voor de symptomen van keelpijn bij kinderen en volwassenen?

Referentie Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

Duiding Laura Delobelle, étudiante en médecine (Master 4, UCL), David Tuerlinckx, Service de pédiatrie (infectiologie), Mont Godinne UCL ; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (juni 2012) waarin het 'Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialised Register' opgenomen is, MEDLINE (1966-mei 2012), EMBASE (1974-juni 2012), DARE en NHS Health Economics Database (via de Cochrane Library, juni 2012)
- opzoeken van lopende studies geregistreerd in het International Clinical Trials Register van de WHO
- geen taal- of publicatierestricties.

Geselecteerde studies

- RCT's die het effect van corticosteroiden vergelijken met placebo of met de klinische standaardzorg (in de studies gaat het om orale of intramusculaire toediening van dexamethason 8 tot 10 mg, betamethason 8 mg of prednison 60 mg) bij patiënten met keelpijn (acute tonsillitis, faryngitis of een klinisch syndroom van keelpijn (pijnlijke keel, odyndofagie))
- exclusie: studies bij gehospitaliseerde patiënten (maar inclusie van ambulante patiënten die een spoeddienst raadpleegden), bij patiënten met infectieuze mononucleose, met keelpijn na tonsillectomie of intubatie, of met peritonsillair abces
- uiteindelijke inclusie van 8 RCT's (op 712 gevonden referenties).

Bestudeerde populatie

- 743 patiënten (369 tussen 5 en 21 jaar; 374 tussen 12 en 65 jaar)
- 44% van de patiënten had een infectie met groep A β -hemolytische streptokokken en 47% had exsudatieve keelpijn
- in alle studies kregen zowel de patiënten in de placebogroep als in de corticosteroidengroep antibiotica, behalve in 1 studie waar alleen de GABHS-positieve patiënten een antibioticum kregen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verdwijnen of verbeteren van de symptomen en gemiddelde duur tot verlichting of verdwijnen van de pijn

Achtergrond

Keelpijn (pijnlijke keel, faryngitis, tonsillitis) is dikwijls het motief is voor een consultatie in de huisartspraktijk: in het V.K. is keelpijn het motief bij 9% van de patiënten die hun huisarts raadplegen¹. Acute tonsillitis is de 8^{ste} meest frequente diagnose in de Belgische huisartspraktijk (36,15 op 1 000 consultaties per jaar in de jaren 2000)². Niettegenstaande het nut van antibiotica onvoldoende onderbouwd is, krijgen deze patiënten vaak een antibioticum voorgeschreven³. De anti-inflammatoire werking van corticosteroiden is bekend. Dragen lokaal of systemisch (oraal of parenteraal) toegediende corticosteroiden ertoe bij om de symptomen van een keelontsteking effectief te verminderen? Dat is zeker het geval bij infectieuze mononucleose⁴, maar kunnen we dit veralgemenen naar alle vormen van keelpijn zowel bij kinderen als bij volwassenen? Hoe zit het met de risico/batenverhouding van deze geneesmiddelen waarbij er veel ongewenste effecten zijn vastgesteld?

- secundaire uitkomstmaten: vermindering van de pijn op een visueel analoge schaal (in 1 studie op de McGrath Facial Affective scale), ongewenste effecten, aantal dagen werk- of schoolverzuim, herval.

Resultaten

- complete pijnresolutie na 24 uur voor corticosteroiden versus placebo (N=4, n=286): RR=3,16 (95% BI van 1,97 tot 5,08; I² 44%; **NNT** 4); geen verschil tussen orale en intramusculaire toediening; ook na 48 uur een voordeel voor corticosteroiden (N=3, n=209): RR =1,65 (95% BI van 1,32 tot 2,06)
- gemiddelde tijd tot pijnresolutie (N=6, n=609): gemiddeld verschil van -6,3 uur in het voordeel van corticosteroiden (95% BI van -9,29 tot -3,35); bij een sensitiviteitsanalyse bleef het significante verschil behouden
- vermindering van de pijn op een visueel analoge schaal na 24 uur (N=6, n=617): verbetering met 1,3 eenheden (95% BI van 0,61 tot 2,06) bij de patiënten die corticosteroiden kregen
- ongewenste effecten: onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen formuleren.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van orale of intramusculaire corticosteroiden aan antibiotica de kans op resolutie en vermindering van de pijn verhoogt bij patiënten met keelpijn. Verder onderzoek naar het effect van corticosteroiden zonder antibiotica dringt zich op.

Financiering van de studie British Society of Antimicrobial Chemotherapy, UK
Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review heeft een goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten in verschillende valide databanken. Twee onderzoekers selecteerden de studies en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar en evalueerden de klassieke vormen van bias. Een statisticus herbekeek alle gegevens die uit de oorspronkelijke studies werden gehaald, om de kwaliteit van de gebruikte methodes en analyses te verifiëren. Wanneer de auteurs heterogeniteit vaststelden (op basis van de I^2 van Higgins), gebruikten ze het **random effects model** en voerden ze sensitiviteitsanalyses uit. Subgroepanalyses deden ze alleen als minstens 2 studies de betrokken subgroep onderzochten.

Resultaten in perspectief

Deze meta-analyse toont aan dat corticosteroiden statistisch significant de duur van keelpijn verminderen bij patiënten die daarnaast ook antibiotica krijgen. De klinische relevantie van deze resultaten is wel twijfelachtig. Corticosteroiden geven een winst van gemiddeld 6 uur voor pijnresolutie, maar de veiligheid is slechts zeer beperkt geëvalueerd. De auteurs spreken in hun discussiegedeelte niet over het mogelijke nut van corticosteroiden bij het PFAPA-syndroom (periodieke koorts, adenitis, faryngitis, stomatitis aftosa syndroom).

In 1987 beschreven Marshall et al.⁵ voor het eerst dit syndroom, maar het acroniem PFAPA is pas gebruikt vanaf 1989⁶. Dit syndroom treft kinderen tussen 2 en 5 jaar en evolueert gunstig tegen het tiende levensjaar, hoewel er in de literatuur een aantal zeldzame gevallen bij volwassenen zijn beschreven⁷⁻⁹. Het PFAPA-syndroom is niet erfelijk, maar ook enkele familiale gevallen zijn bekend^{10,11}. De achterliggende oorzaak zou een ontregeling zijn van het immuunsysteem met een toegenomen activiteit van pro-inflammatoire cytokinen bij koortsaanvallen (IL-6, IL-1 β , TNF- α ...). De diagnostiek berust alleen op klinische criteria geobjectiveerd door 3 koortsepisodes, die niet langer duren dan 5 dagen en optreden met regelmatige tussenpozen van 2 tot 8 weken. De koorts gaat het grootste deel van de tijd gepaard met orale aften, faryngitis en zwelling van de halsklieren. Keelkweek voor groep A β -hemolytische streptokokken is negatief (behalve bij chronische dragers). Gedurende de koortsperiode is er sprake van een inflammatoir syndroom en matige leukocytose. De groei en de ontwikkeling van de kinderen verlopen overigens normaal en tussen de verschillende episodes in zijn de kinderen in goede gezondheid^{7,8,12}. Toediening van 1 tot 2 mg/kg prednison bij het begin van de koorts kan de symptomen binnen de 24 u over het algemeen spectaculair doen dalen, maar heeft geen preventief effect op recidieven^{8,13}. Penicilline, paracetamol, ibuprofen, aspirine, colchicine of cimetidine hebben geen effect¹⁴. Amygdalectomie blijkt de opstoten te verminderen met 82 tot 100% naargelang de studies^{8,12,15-17} en is even effectief als corticosteroiden. Adenoïdectomie alleen blijkt niet effectief te zijn⁸. De therapeutische keuze blijft controversieel gezien de gunstige evolutie van de ziekte over enkele jaren (over het algemeen na 4,5 tot 8 jaar).

In een andere systematische review van de Cochrane Collaboration tonen Candy et al. aan dat corticosteroiden sneller keelpijn kunnen verlichten in het geval van infectieuze mononucleose, maar de auteurs bevelen de behandeling niet aan voor deze indicatie⁴.

Ongewenste effecten

De veiligheid van een korte kuur met orale corticosteroiden is in de literatuur weinig geëvalueerd. Uit een niet-systematische review blijkt dat een kortdurende corticosteroidbehandeling over het algemeen veilig is, maar er zijn meerdere meldingen van avasculaire necrose en een aantal fatale gevallen van herpes zoster, in zeldzame gevallen ernstige gemoedsverandering en psychotische reacties¹⁸. Bij (niet-gediagnosticeerde) acute lymfatische leukemie met tonsillitis, kan de toediening van corticosteroiden levensbedreigend zijn¹⁹. We weten ook niet of herhaalde corticosteroidkuren naast de ongewenste effecten ook het risico van een streptokokkeninfectie en/of gewrichtsreuma verhogen²⁰.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit groepeerde de resultaten van een beperkt aantal studies met kleine populaties en toont aan dat corticosteroiden als toevoeging aan antibiotica sneller keelpijn kunnen verlichten bij kinderen ouder dan 3 jaar en bij volwassenen. De klinische relevantie van deze statistisch significante winst is echter twijfelachtig en de veiligheid is onvoldoende geëvalueerd.

Voor de praktijk

In de Belgische richtlijn over de aanpak van acute keelpijn zijn corticosteroiden niet vermeld als behandelingsoptie²¹. Voor de symptomen van keelpijn (voornamelijk de pijn) beveelt SIGN paracetamol aan als eerste keuze bij kinderen (met ibuprofen als alternatief behalve bij dehydratie) en ibuprofen als eerste keuze bij volwassenen (paracetamol indien ibuprofen niet verdragen wordt)²². SIGN meent dat de gegevens over corticosteroiden tegenstrijdig zijn en dat het beschikbare bewijs niet voldoet om een aanbeveling te formuleren. Een uitzondering hierop is infectieuze mononucleose met noodzaak van hospitalisatie; dan kunnen corticosteroiden nuttig zijn (geen niveau van bewijskracht vermeld).

Deze systematische review geeft geen voldoende klinisch relevante argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges

Pierre Chevalier, met dank aan Piet Vancraeynest voor zijn waardevolle commentaar

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Non-inferioriteitsstudies in de lift

In de rubriek 'EBM-concepten' besprak Minerva in 2009 de techniek van non-inferioriteitsstudies¹. Een non-inferioriteitsstudie wil aantonen dat een (nieuw) geneesmiddel binnen een bepaalde vastgelegde marge niet inferieur is op het vlak van werkzaamheid aan de standaardbehandeling. Verschillende studies die we in Minerva besproken hebben, zijn gebaseerd op een non-inferioriteitsopzet, bv. de studies over de nieuwe orale anticoagulantia. Dat is bijlange niet het enige onderzoeksdomein waarin non-inferioriteitsstudies populair zijn. Een zoektocht in PubMed op het woord 'non-inferior' in titel en abstract leverde in 2000 9 publicaties en in 2010 260 publicaties op. In maart 2013 zijn het er 1 851 geworden.

Onterecht besluiten tot non-inferioriteit

In onze vroegere bespreking over non-inferioriteitsstudies verwezen we naar een onderzoek dat de non-inferioriteitsmarges van studies in het cardiovasculaire domein evalueerde². Deze auteurs besloten dat na een nauwkeurige herevaluatie, de geclaimde non-inferioriteit voor verschillende studies niet overleefde. Wangge et al. publiceerden in 2013 een onderzoek over de gekozen non-inferioriteitsmarges in de studies over de nieuwe anticoagulantia als preventie van trombo-embolische gebeurtenissen na een majeure orthopedische ingreep³. Volgens deze auteurs was de keuze van de marges niet altijd correct, waardoor in deze gevallen onterecht besloten is tot non-inferioriteit. Alles draait dus om de keuze van de non-inferioriteitsmarge...

Over de grens

De non-inferioriteitsmarge is de marge of de drempel die het maximale verschil in werkzaamheid versus de referentiebehandeling bepaalt. Er is geen algemeen aanvaarde consensus over de precieze methode om deze marge te bepalen. In de praktijk kiest men over het algemeen een waarde die de helft bedraagt van de marge voor superioriteit, en soms twee derde om een duidelijke en klinisch relevante marge te bekomen⁴. De FDA publiceerde in 2010 richtlijnen voor non-inferioriteitsstudies waarmee het agentschap o.m. een correcte bepaling van de non-inferioriteitsmarge wou vastleggen⁵. De richtlijn geeft aan om in de eerste plaats de werkzaamheid van de actieve controlebehandeling te bepalen versus placebo. Deze waarde wordt M_1 genoemd. M_1 is gekozen als de minimale effectgrootte van de actieve vergelijking versus placebo. M_1 komt dus overeen met de meest 'pessimistische' marge (=de minimale werkzaamheid) van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de gepoolde effectgrootte in een meta-analyse van studies in het onderzochte domein.

Eens de M_1 -waarde vastgelegd, moet men de klinische M_2 -waarden bepalen. De M_2 -waarde bevindt zich binnen de M_1 -waarde en komt overeen met het grootste aanvaardbare klinische verschil tussen de nieuwe behandeling en de standaardbehandeling. De FDA legt geen strikte regel vast over de verhouding van M_2 ten opzichte van M_1 , maar kiest in een illustratie voor een M_2 -waarde die 50% bedraagt van de M_1 -waarde. Het belangrijkste is om in termen van klinische relevantie vast te leggen hoeveel van de werkzaamheid van de referentiebehandeling er maximaal mag verloren gaan bij de toepassing van de nieuwe behandeling.

De formules om de M_2 -waarde te berekenen variëren naargelang de werkzaamheid tussen de referentiebehandeling en placebo uitgedrukt is als risicoverschil (ARR: absolute risicoreductie) of relatief risico (RR). In haar richtlijn geeft de FDA niet aan welke de beste keuze is.

Illustratie in de FDA-richtlijn

De FDA voerde in 2010 een meta-analyse uit met studies over warfarine bij voorkamerfibrillatie. Bij analyse met het random effects model bedroeg het relatief risico voor warfarine versus placebo 0,361 (95% BI van 0,248 tot 0,527) voor de primaire uitkomstmaat (CVA, TIA of systemische embolie) (RR (Warfarine/Placebo)). De meest pessimistische marge (0,527) komt overeen met een risicoreductie van 47%. Anders uitgedrukt betekent dit dat het risico bij placebo toeneemt met ongeveer 90% versus warfarine ($1/0,527 = 1,898 = RR (P/W)$). De M_1 -waarde is hier dus 1,898. Voor een meer symmetrische verdeling kunnen we de natuurlijke logaritme (I_n) gebruiken: $\ln 1,898 = 0,641$. Wanneer we kiezen voor een M_2 -waarde die 50% bedraagt van de M_1 -waarde, is de I_n voor M_2 $0,641 \times 50\% = 0,3205$. Niet logaritmisches uitgedrukt betekent dit: $e^{0,3205} = 1,378$. Deze non-inferioriteitsmarge van 1,378 mag dus niet overschreden worden wanneer men de non-inferioriteit van een andere behandeling wil aantonen versus warfarine.

De SPORTIF V-studie vergeleek het effect van ximelagatran met warfarine. Het relatieve risico voor het primaire eindpunt bedroeg 1,39 (95% BI van 0,91 tot 2,12). De marge van het betrouwbaarheidsinterval (2,12) is groter dan de hierboven vastgelegde M_2 -waarde (1,378). In dit voorbeeld is de non-inferioriteit van ximelagatran ten opzichte van warfarine dus niet aangetoond.

Hypothese van overeenstemming ('constancy assumption')

In een non-inferioriteitsstudie wil men op een indirecte manier de werkzaamheid van een nieuwe behandeling aantonen ten opzichte van placebo door de nieuwe behandeling te vergelijken met een referentiebehandeling die werkzaam is gebleken versus placebo. Om valide conclusies te kunnen trekken uit een non-inferioriteitsstudie (om dus de resultaten van de steekproef te kunnen veralgemenen naar de betrokken populatie) neemt men aan dat het effect van de actieve controlebehandeling in de non-inferioriteitsstudie gelijk is aan het effect van deze behandeling versus placebo in de studies waarin de M_1 -waarde werd bepaald. Dat is de zogenaamde 'constancy assumption'. Het betekent dat de patiëntkenmerken in de non-inferioriteitsstudie en in de studies die placebo vergeleken met de referentiebehandeling identiek zijn en dat de medische behandeling, de co-behandelingen, de referentiewaarden (INR-streefwaarden bijvoorbeeld) of de uitkomstmaten in belangrijke mate overeenkomen.

Besluit

Verschillende publicaties, o.a. deze van Wangge et al., wijzen op een aantal cruciale vragen bij het toepassen van non-inferioriteitsstudies, meer bepaald met betrekking tot het vastleggen van de non-inferioriteitsmarge en de hypothese van overeenstemming met de referentiestudies waarin de marge werd vastgelegd. Strikte internationale aanbevelingen en de garantie dat deze toegepast worden, zouden voor klinici een geruststelling betekenen over de validiteit van de conclusies van non-inferioriteitsstudies.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: concealment of allocation]

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

Derivatiestudie [Eng: derivation study] voor een klinische predictieregel

In een derivation studie worden de verschillende factoren geïdentificeerd die bij de opbouw van een klinische predictieregel moeten opgenomen worden. Een dergelijke studie moet beantwoorden aan strikte methodologische criteria. Alle belangrijke voorspellende factoren moeten opgenomen zijn in het proces, aanwezig zijn bij een groot deel van de studiepopulatie en duidelijk omschreven. De personen die de predictieve factor evalueren moeten geblindeerd zijn voor de uitkomst en vice versa. De steekproef moet voldoende groot zijn en ten slotte moet de klinische predictieregel klinisch relevant zijn.

Effectgrootte

[Eng: effect size]

Deze effectmaat wordt gebruikt bij het poolen van de resultaten van verschillende studies in een meta-analyse. Studies gebruiken vaak verschillende schalen en instrumenten om een zelfde variabele te meten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men dan een standaardisatietechniek.

Fixed effects model

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

Hazard Ratio - HR

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel, dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een

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

Negatieve likelihood ratio - LR-

[Eng: negative likelihood ratio]

De negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. LR- = 1 - sensitiviteit / specificiteit. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Number Needed to Harm - NNH

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

Number Needed to Treat - NNT

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

Number Needed to Vaccinate - NNV

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gevaccineerd om de ziekte bij één persoon te voorkomen.

Random effects model

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

Sequentie van toewijzing

[Syn: sequentie van randomisatie - Eng: attribution sequence]

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

Validatiestudie [Eng: validation study] voor een klinische predictieregel

In een validatiestudie wordt een klinische predictieregel gevalideerd bij een steekproef van de bevolking. Een validatiestudie moet voldoen aan strikte methodologische criteria: geen bias bij de selectie van patiënten zodat een spectrum van patiënten behouden blijft die zich in verschillende ernststadia van de aandoening bevinden, blinding van de evaluatie, correcte interpretatie van de predictieve variabelen met resultaten voor alle geïncludeerde patiënten.

Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

● Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: langetermijnbehandeling met dabigatran?Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.**Besluit**

Het verderzetten van dabigatran voor de preventie van recidiverende trombo-embolie na een initiële anticoagulatiebehandeling heeft een gunstiger effect dan placebo, evenwel ten koste van meer bloedingen. De non-inferioriteit op het vlak van werkzaamheid ten opzichte van warfarine moet nog bevestigd worden.

● Oestrogenen voor de behandeling van urine-incontinentie bij post-menopauzale vrouwenCody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.**Besluit**

Deze systematische review bevestigt dat systemisch toegediende oestrogenen (met of zonder progestagenen) de urine-incontinentie verergeren, met daarbij het risico van de gekende, ernstige ongewenste effecten. De resultaten tonen aan dat intravaginaal toegediende oestrogenen mogelijk wel nuttig zijn, maar waarschijnlijk minder effectief zijn dan bekkenbodemspieroefeningen.

● Zwangerschapsdiabetes: metformine versus insulineNiromanesh S, Alavi A, Sharbat FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-9.**Besluit**Deze nieuwe kleine RCT heeft geen meerwaarde boven wat reeds vaststaat: bij vrouwen in de 20^{ste} tot de 34^{ste} week van de zwangerschap waarvan op basis van de challenge test en de glucosetolerantietest is vastgesteld dat ze onvoldoende glykemiecontrole bekomen met alleen dieet, is er tijdens de zwangerschap en de geboorte noch voor de moeder, noch voor het kind een klinisch significant verschil tussen metformine en insuline. Indien dieet alleen niet volstaat, blijft insuline de meest werkzame behandeling van zwangerschapsdiabetes.**● Relatieve veiligheid van inhalatiemedicatie voor de behandeling van COPD**Dong YH, Lin HH, Shau WY, et al. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2013;68:48-56.**Besluit**

Deze meta-analyse (van RCT's) bevat directe en indirecte vergelijkingen van inhalatiemedicatie versus placebo en versus andere bronchodilatoren voor de behandeling van COPD. De resultaten tonen aan dat alleen tiotropium in doseeraërosol (Respimat, niet terugbetaald in België) het risico van globale mortaliteit verhoogt, en dan vooral op het vlak van cardiovasculaire mortaliteit en bij patiënten met ernstige COPD. De helft van de studies in dit onderzoek excludeerde patiënten met specifieke cardiovasculaire co-morbiditeit.

● Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: langetermijnbehandeling met apixaban?Agnelli C, Buller H, Cohen A, et al;AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.**Besluit**

Deze RCT toont aan dat apixaban (2 x 2,5 mg of 2 x 5 mg per dag) na de conventionele anticoagulatieperiode van 6 tot 12 maanden voor een trombo-embolische gebeurtenis, gepaard gaat met minder recidieven van trombo-embolie dan placebo. Eén vijfde van de onderzochte populatie waren patiënten met een verhoogd risico van recidief. Het bleedingsrisico bij deze langetermijnbehandeling is nog niet geëvalueerd in de dagelijkse praktijk en is nog niet vergeleken met het risico van de vitamine K-antagonisten.

● Multivitaminen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij mannen ouder dan 50 jaar?Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1751-60.**Besluit**

De resultaten van deze studie bij Amerikaanse artsen ouder dan 50 jaar tonen aan dat multivitaminen geen enkel nut hebben als cardiovasculaire preventie en bevestigen hiermee de resultaten van de meeste studies over het cardiovasculaire preventieve effect van vitaminesupplementen en/of antioxidantia.

● Anticoagulatie: is het bleedingsrisico voorspelbaar?Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185:E121-7; Donzé J, Rodondi N, Waeber C, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012;125:1095-102.**Besluit**

Iedere orale anticoagulatiebehandeling (vitamine K-antagonist, factor Xa-inhibitor, trombine-inhibitor) houdt een bleedingsrisico in. Dat risico lijkt het hoogst tijdens de eerste 30 dagen van de behandeling. De huidige predictiescores om het bleedingsrisico in te schatten bij een anticoagulatiebehandeling, zijn weinig performant. Een groter risico van CVA of systemische embolie verhoogt bovendien het bleedingsrisico.

● Aspirineresistentie: speelt de maagsapresistente vorm een rol?Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013;127:377-85.**Besluit**

Deze studie toont aan dat sommige testen kunnen leiden tot het besluit dat er bij een aantal patiënten sprake is van aspirineresistentie wanneer ze de maagsapresistente vorm gebruiken, terwijl het hier alleen gaat om een vertraagde en verminderde absorptie in vergelijking met aspirine met onmiddellijke vrijstelling. De klinische consequentie van dit verschil is niet onderzocht.

● Geen rivaroxaban voor patiënten met verminderde mobiliteit door een interne pathologieCohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.**Besluit**

Deze studie toont aan dat een behandeling van 10 dagen met rivaroxaban bij 40-plussers die geïmmobiliseerd zijn omwille van een medische pathologie, niet inferieur is aan enoxaparine, maar gepaard gaat met een hoger risico van majeure of klinisch relevante bloedingen. De supplementaire behandeling van 25 dagen met rivaroxaban is vergeleken met placebo, waardoor we voor deze periode geen praktische conclusies kunnen formuleren.

● Vitamine K-antagonisten of heparines met laag moleculair gewicht voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.**Besluit**

Deze update van een vroegere meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit en toont geen verschil aan op het vlak van werkzaamheid (de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie) of van veiligheid tussen 3 maanden (in zeldzame gevallen 6) behandeling met LMWH en vitamine K-antagonisten bij patiënten die eerder een veneuze trombo-embolie doormaakten. Vitamine K-antagonisten zijn goedkoper en blijven de eerstekeuzebehandeling voor deze indicatie.