



# Minerva

5

juni 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

## Evidence Based Medicine

voor de eerste lijn

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

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus P 309115 ~  
Afgiftekantoor Kortijk

### EDITORIAAL

**De pijler van de patiënt in  
Evidence-Based Medicine** 53

Gilles Henrard, Fabrizio Cantelli

### MINERVA

**Roken en de relatieve werkzaamheid  
van de nieuwe anti-aggregantia** 54

Pierre Chevalier

**Secundaire preventie van veneuze  
trombo-embolie: welke antitrombotische  
behandeling?** 56

Pierre Chevalier

**Is aspirine effectief voor de preventie van  
trombo-embolie na totale heupprothese?** 58

Pierre Chevalier

**Preventie van recidiverende nierstenen** 60

Pierre Chevalier

**Preventie van tandcariës bij kinderen  
jonger dan 5 jaar** 62

Eve Chevalier, Pierre Chevalier

### EBM-BEGRIPPEN

**Bias door selectiviteit bij de keuze en  
de rapportering van resultaten** 64

Pierre Chevalier

**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](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

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

### Redactie

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

### Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier  
Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard

### Belangenconflicten

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

### Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto: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](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

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

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

Elektronisch abonnement: maandelijkse 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.



### Copyright

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

### Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

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

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

Eén van de pijlers van Evidence-Based Medicine is de evidentie uit de literatuur gebruiken om samen met de patiënt tot een gezamenlijke besluitvorming te komen. Binnen dit proces is er tot nu toe weinig aandacht besteed aan de manier waarop ervaringen en kennis van de patiënt kunnen ingecalculereerd worden. We staan in dit debat niet alleen voor wetenschappelijke, maar ook voor democratische uitdagingen. Vandaar de medewerking van de Franstalige patiëntenvereniging LUSS aan dit editoriaal.

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège; Fabrizio Cantelli, Ligue des Usagers des Services de Santé (LUSS)

LUSS (Ligue des Usagers des Services de Santé) is een onafhankelijke Franstalige patiëntenvereniging en verdedigt o.m. de patiëntenrechten bij de betrokken instanties ([www.luss.be/](http://www.luss.be/))

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Referenties zie [website](#)

**E**BM-bewijs toegankelijk maken voor patiënten is één van de uitdagingen. Het zijn vooral patiënten met een hoog opleidingsniveau (die dus dicht aansluiten bij de attitudes van professionele gezondheidswerkers), die zoeken naar EBM-informatie en er ook gemakkelijker toegang tot hebben. Sommige patiëntenverenigingen hebben niet gewacht op mogelijke initiatieven van experts om EBM te vulgariseren, maar namen hiervoor zelf initiatief in domeinen die zij belangrijk vonden. Sociale wetenschappers ontwikkelden voor deze collectieve engagementen het concept 'evidence-based activism'<sup>1</sup>. Heel wat patiënten/consumenten vallen echter uit de boot als het gaat om beslissingen nemen met betrekking tot hun gezondheid. Uit een recente publicatie over alfabetisatie en gezondheid blijkt dat dit probleem zeer relevant is<sup>2</sup>. Deze auteurs verwijzen naar het begrip 'alfabetisatie in gezondheid' ('Health Literacy') dat het verband meet tussen gezondheid en instructies aan de patiënt. Dat begrip wordt gedefinieerd als 'de capaciteit om de informatie te vinden, te begrijpen, te evalueren en erover te spreken op een zodanige manier dat dit kan leiden tot gezondheidsbevordering, -behoud en -verbetering in verschillende omstandigheden van het leven'.

Pedagogische aspecten inbouwen in de dagelijkse interactie tussen artsen en patiënten vereist een ommezwaai naar een coöperatieve aanpak en vraagt om zelfreflectie bij het medische corps en een aanpassing van de taal- en de luistervaardigheden van hulpverleners<sup>3</sup>. Wanneer we spreken over participatie van de patiënt is er een eensgezindheid nodig over de definitie. Participatie betekent méér dan eenzijdig informatie geven aan de patiënt. Participatie lijkt ons zowel een operationele uitdaging als een ethische vereiste te zijn. Ethisch in de zin van de juiste keuze maken: de patiënt blijft immers het middelpunt van de zorg, niet zozeer om het volledige psychomedisch-sociale arsenaal op los te laten, maar wel als volwaardige partner. Operationeel omdat de interventies van gezondheidswerkers vaak falen als patiënten niet duidelijk het nut ervan inzien. Dat is duidelijk merkbaar in de eerstelijnspraktijk, bv. bij de therapietrouw aan een behandeling of bij rookstopadviezen. Voor het slagen van een medische, soms zeer complexe, interventie moet deze interventie dus afgestemd zijn op de patiënt.

Patiëntenparticipatie is niet alleen wenselijk op het individuele niveau, maar ook op het institutionele niveau. Een mooi voorbeeld is het Observatorium voor chronische ziekten met vertegenwoordiging van patiëntenverenigingen en inbreng van patiëntenexpertise. Het openstellen van gezondheidsinstellingen voor patiënten zal de participatie stimuleren en de inbreng van patiënten zal uiteindelijk leiden tot een verbetering van de zorg. In welke mate is er in de EBM-wereld aandacht voor de evaluatie van de effecten van patiëntenparticipatie?

De JAMA publiceerde in 2013 twee cross-sectionele onderzoeken over de betrokkenheid van patiënten in de gezondheidszorg. In de eerste studie kijken Fowler et al. hoe patiënten het medische beslissingsproces ervaren na een consultatie<sup>4</sup>. Deze auteurs besluiten dat het vaak nog de arts is die beslissingen neemt en dat er nog vrij paternalistisch opgetreden wordt (in het bijzonder voor beslissingen die doorgaans in de eerste lijn plaatsvinden). In de tweede studie onderzoeken Tak et al. het verband tussen de voorkeur van gehospitaliseerde patiënten om mee medische beslissingen te nemen en hun zorggebruik<sup>5</sup>. Patiënten met een duidelijke voorkeur voor deelname aan het medische beslissingsproces (over het algemeen patiënten met een hoger opleidingsniveau) verbleven in deze studie iets langer in het ziekenhuis en hadden een iets hogere totale hospitalisatiefactuur. We moeten voorzichtig zijn bij de interpretatie van deze resultaten, maar met hun publicaties trekken deze auteurs wel de aandacht op aspecten van de zorg die in de EBM-wereld weinig aan bod komen.

EBM is dus een middel om het beslissingsproces te verhelderen, maar niet het enige middel en niet altijd het meest relevante in een klinische situatie. Op het vlak van sociale wetenschappen zijn er kwalitatief goede tijdschriften beschikbaar die sociologische, antropologische en etnografische aspecten combineren. Deze tijdschriften bieden ook perspectieven voor de geneeskunde en verdienen daarom meer aandacht. Tot op heden blijft het moeilijk om lekenkennis en wetenschappelijke kennis zomaar naast elkaar te plaatsen, maar we mogen de bijdrage van de actoren in het middenveld zeker niet vergeten. In zijn boek over AIDS toont Steven Epstein aan dat AIDS-patiënten een actieve inbreng kunnen hebben in het onderzoek naar AIDS-middelen en actief het gezondheidsbeleid kunnen beïnvloeden.

Om tot werkelijk gedeelde beslissingen te komen, zijn er grote veranderingen nodig op verschillende niveaus: micro (de interactie tussen patiënt en zorgverlener), meso (locaal, regionaal) en macro (gezondheidsbeleid). Het belang van participatie door patiënten/consumenten varieert uiteraard naargelang de situatie. Dit editoriaal wijst op de praktische voorwaarden die grotendeels nog moeten uitgekiend worden, maar op lange termijn stimulerend zullen werken.

# Roken en de relatieve werkzaamheid van de nieuwe anti-aggregantia

## Achtergrond

Roken is een goed gedocumenteerde risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen en voor kanker. De anti-aggregantia clopidogrel, prasugrel en ticagrelor zijn mogelijke therapeutische opties voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, met voor elk van deze 3 geneesmiddelen minder of meer beperkte indicaties. De resultaten van een post-hoc analyse<sup>1</sup> van de CHARISMA-studie<sup>2,3</sup> toonden aan dat actief roken de werkzaamheid en de veiligheid van clopidogrel kan wijzigen. Is dit bevestigd en geldt hetzelfde voor de andere anti-aggregantia?

## Samenvatting

### Duiding

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

Met dank aan Prof. em.  
Marc Bogaert voor zijn  
advies over aspirine

### Referentie

Gagne JJ, Bykov K,  
Choudhry NK, et al.  
Effect of smoking on  
comparative efficacy  
of antiplatelet agents:  
systematic review,  
meta-analysis, and indi-  
rect comparison. *BMJ*  
2013;347:f5307.

Tekst onder de verant-  
woordelijkheid van de  
Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses en indi-  
recte vergelijkingen

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966 tot 18/07/2013), EMBASE (1974 tot 18/07/2013), CINAHL, CAB Abstracts, abstracts van belangrijke cardiologiecongressen, Google Scholar
- referentielijsten van meta-analyses over anti-aggregantia en van de gevonden artikels.

### Geselecteerde studies

- RCT's die clopidogrel, prasugrel of ticagrelor evalueren op basis van klinische gegevens, bij subgroepen van rokers en niet-rokers
- geen exclusiecriteria
- selectie van 9 RCT's: 6 met clopidogrel (versus placebo, versus aspirine, toegevoegd aan aspirine, versus alleen aspirine, in verschillende doseringen), 2 met prasugrel versus clopidogrel en 1 met ticagrelor versus clopidogrel.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met een cardiovasculaire aandoening
- studies met clopidogrel: 74489 patiënten, 29% rokers, patiënten met acuut coronair syndroom (ACS), atherosclerotische aandoening (acuut CVA, myocardinfarct, symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden), myocardinfarct, cardiovasculaire aandoening behandeld met aspirine, acuut coronair syndroom met geplande percutane coronaire interventie
- studies met prasugrel: 20788 patiënten, 32% rokers, met (risico van) ACS
- studies met ticagrelor: 14507 patiënten, 36% rokers, met ACS.

## Uitkomstmeting

- samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid (= primaire uitkomstmaat in op één na alle studies):

## Klinische vraag

Heeft roken een invloed op de werkzaamheid en de veiligheid van clopidogrel, prasugrel en ticagrelor, anti-aggregantia voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij volwassenen met cardiovasculaire antecedenten?

- cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA
- analyse voor de langste follow-up periode in de studies (variërend van 30 dagen tot 3 jaar)
- meta-analyse voor clopidogrel en voor prasugrel
- indirecte vergelijkingen voor prasugrel, ticagrelor, clopidogrel en de controle-armen (placebo, aspirine) in de clopidogrelstudies en voor prasugrel versus ticagrelor.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor clopidogrel versus vergelijking (meta-analyse)
  - ~ rokers: RR van 0,75 met 95% BI van 0,67 tot 0,83, I<sup>2</sup> 0,01
  - ~ niet-rokers: RR van 0,92 95% BI van 0,87 tot 0,98, I<sup>2</sup> 0,00
- indirecte vergelijkingen tussen anti-aggregantia:
  - ~ prasugrel en ticagrelor versus clopidogrel en de controle-arm in de clopidogrelstudies: zie tabel
  - ~ prasugrel versus ticagrelor:
    - rokers: RR van 1,03 met 95% BI van 0,67 tot 1,09
    - niet-rokers: RR van 0,85 met 95% BI van 0,88 tot 1,20.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de RCT's met anti-aggregantia de klinische winst van clopidogrel voor de reductie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA vooral is vastgesteld bij rokers en dat deze winst gering is bij niet-rokers.

Financiering van de studie interne fondsen van de Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Tabel. Resultaten van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor prasugrel en ticagrelor versus clopidogrel en versus de controle-arm in de clopidogrelstudies, uitgedrukt in relatief risico met 95% BI.

	Prasugrel		Ticagrelor	
	versus clopidogrel	versus controle in de clopidogrelstudies	versus clopidogrel	versus controle in de clopidogrelstudies
Rokers	0,71 (0,61 tot 0,82)	0,53 (0,44 tot 0,64)	0,83 (0,68 tot 1,00)	0,62 (0,50 tot 0,78)
Niet-rokers	0,92 (0,83 tot 1,01)	0,85 (0,76 tot 0,95)	0,89 (0,79 tot 1,00)	0,82 (0,72 tot 0,93)

## Methodologische beschouwingen

De algemene kwaliteit van dit literatuuroverzicht met indirecte vergelijkingen is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur in functie van hun doelstelling en raadpleegden hierbij de nodige databanken. Twee auteurs evalueerden de artikels onafhankelijk van elkaar en onderzochten mogelijke vormen van bias aan de hand van de Cochrane-richtlijnen. De auteurs vonden in geen enkel artikel een groot risico van bias. Ze evalueerden de heterogeniteit met de **Q-test** en met de  $I^2$  van Higgins. De funnel plot toonde geen publicatiebias aan, maar de conclusies van een funnel plot zijn beperkt bij een klein aantal studies.

Het hier besproken artikel is een post-hoc analyse van publicaties waarin een subgroepanalyse op basis van al dan niet roken (verschillend gedefinieerd) niet voorzien was. Sommige resultaten zijn gebaseerd op niet-peer-reviewed secundaire publicaties of op abstracts van congressen.

Het belangrijkste probleem van deze meta-analyse is de heterogeniteit van de onderzoekspopulatie. In de 2 studies met prasugrel bv. includeert de ene studie patiënten bij wie een percutane coronaire interventie gepland was, terwijl de andere studie deze patiënten uitsluit. In de prasugrel- en de ticagrelor studies gaat het alleen over patiënten met ACS, terwijl de clopidogrel studies patiënten includeren met andere cardiovasculaire aandoeningen naast ACS.

De auteurs erkennen het probleem van heterogeniteit, maar vermelden dat, ondanks deze verschillen, de resultaten voor rokers en niet-rokers consistent zijn in de verschillende studies en in de sensitiviteitsanalyses.

## Resultaten in perspectief

Voor de primaire, samengestelde uitkomstmaat leidt clopidogrel in deze meta-analyse tot een risicoreductie van 25% bij rokers en van 8% (duidelijk minder) bij niet-rokers, waarbij de marge van het 95% BI dicht bij een afwezigheid van verschil ligt. Alle studies hanteerden dezelfde primaire, samengestelde uitkomstmaat, behalve de CLARITY-TIMI-studie bij patiënten met myocardinfarct, waar dit een secundaire uitkomstmaat was. Het besluit van de auteurs over clopidogrel lijkt correct. De meer recentere anti-aggregantia, prasugrel en ticagrelor, zijn alleen ge-

ëvalueerd bij patiënten met ACS. Beide geneesmiddelen zouden bij rokers werkzaamere kunnen zijn dan clopidogrel, maar bij niet-rokers is het verschil niet relevant.

De auteurs brengen het bleedingsrisico alleen maar ter sprake in hun discussiegedeelte. Slechts 5 studies kunnen het bleedingsrisico van de anti-aggregantia evalueren in functie van al dan niet roken. Bij de bespreking van de CHARISMA-studie<sup>2</sup> in Minerva<sup>3</sup>, wezen we op een niet-significante toename van ernstige bloedingen (RR van 1,25 met 95% BI van 0,97 tot 1,61,  $p=0,09$ ) en een significante toename van matige bloedingen (RR 1,62 met 95% BI van 1,27 tot 2,10) met  $p<0,001$ ) bij de associatie van clopidogrel met aspirine versus alleen aspirine. Voor ernstige of matige bloedingen stellen de auteurs van de hier besproken meta-analyse voor de CHARISMA-studie een HR vast van 1,31 bij niet-rokers (95% BI van 0,90 tot 1,90), 1,43 bij ex-rokers (95% BI van 1,05 tot 1,95) en 1,62 bij actieve rokers (95% BI van 1,02 tot 2,58). In een andere studie met clopidogrel was er geen verschil in bleedingsrisico tussen rokers en niet-rokers (mogelijk door een tekort aan power). In 2 andere studies (1 met prasugrel en 1 met ticagrelor) was er geen bewijs van verschil in bleedingsrisico tussen rokers en niet-rokers met beide geneesmiddelen versus clopidogrel.

Het bleedingsrisico van deze plaatjesremmers in functie van al dan niet roken is dus nog onvoldoende geëvalueerd.

Het geheel van deze resultaten toont aan dat deze plaatjesremmers een minder gunstig effect hebben bij niet-rokers en waarschijnlijk een toename van het bleedingsrisico veroorzaken bij rokers.

Zhao et al. publiceerden in 2014 een systematische review met meta-analyses en groepeerden de resultaten van dezelfde RCT's met clopidogrel<sup>4</sup>. Deze meta-analyse bevestigt dat clopidogrel voor de preventie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen minder werkzaam is bij niet-rokers, terwijl het effect 2,9 maal sterker was bij actieve rokers. Een gepoolde analyse van laboratoriumstudies in deze meta-analyse wijst op een geringere bloedplaatjesreactiviteit onder clopidogrel bij rokers in vergelijking met patiënten die nooit rookten.

## Wat met aspirine?

Over de werkzaamheid en de veiligheid van aspirine in functie van al dan niet roken vinden we geen RCT's terug. De interactie tussen tabak en plaatjesremmers zou volgens de auteurs van de hier besproken meta-analyse plaatsvinden op het niveau van het metabolisme via de cytochromen CYP1A2 voor clopidogrel, CYP1A2 voor prasugrel en CYP3A4 voor ticagrelor. Aspirine is een minder substraat van CYP2C9 en een zwakke tot matige CYP2C19-inductor. Tabak is een CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2D6- en CYP3A4-inductor. De hypothese dat de interactie plaatsvindt via CYP moet nog bewezen worden. Een farmacodynamisch of ander interactiemechanisme is momenteel niet uitgesloten. Indien dit zou vastgesteld worden, valt het eventuele belang ervan voor aspirine in functie van al dan niet roken nog te evalueren.

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Dit systematische literatuuroverzicht toont op basis van beperkte gegevens aan dat de werkzaamheid van clopidogrel voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen (sterfte, myocardinfarct, CVA) beperkt is bij niet-rokers dan bij rokers en dat het bleedingsrisico toeneemt bij rokers. Op het vlak van werkzaamheid lijkt dit ook te gelden voor prasugrel en ticagrelor.

## Voor de praktijk

Rookstop is de eerste en belangrijkste maatregel voor cardiovasculaire preventie<sup>5</sup>. In welomschreven omstandigheden zijn plaatjesremmers ook aanbevolen. De invloed van al dan niet roken op het cardiovasculaire preventieve effect van clopidogrel, prasugrel en ticagrelor is onvoldoende geëvalueerd, maar waarschijnlijk vermindert de werkzaamheid van deze geneesmiddelen bij niet-rokers. Met clopidogrel lijkt het bleedingsrisico daarentegen toe te nemen bij rokers. Deze wijzigingen in risico's in functie van al dan niet roken zijn niet beschreven met aspirine. Als een plaatjesremmer aangewezen is, blijft aspirine in de meeste gevallen de eerstekeuzebehandeling.



# Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling?

## Achtergrond

Na een episode van veneuze trombo-embolie bij patiënten met bekende en reversibele risicofactoren is 3 maanden anticoagulatie aanbevolen<sup>1</sup>. Voor patiënten die de stopzetting van de anticoagulatie na 3 maanden nog steeds kans hebben op een recidief, is een langetermijnbehandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) aanbevolen. Aan deze behandeling zijn verschillende nadelen verbonden, o.a. het verhoogde bloedingsrisico. Zowel de nieuwe orale anticoagulantia (niet-vitamine K-antagonisten) als aspirine zijn onderzocht voor secundaire preventie op lange termijn. De hier besproken meta-analyse vergelijkt de verschillende behandelingsopties.

## Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van orale anticoagulantia en anti-aggregantia voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen met een gemiddelde leeftijd ouder dan 50 jaar?

## Samenvatting

### Duiding

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

### Referentie

Castellucci LA,  
Cameron C, Le Gal  
C, et al. Efficacy and  
safety outcomes of  
oral anticoagulants  
and antiplatelet drugs  
in the secondary  
prevention of venous  
thromboembolism:  
systematic  
review and network  
meta-analysis. *BMJ*  
2013;347:f5133.

Tekst onder de  
verantwoordelijkheid  
van de Franstalige  
redactie

## Methodologie

Systematische review met **Bayesiaanse netwerk meta-analyse**

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (vanaf 1950), EMBASE (vanaf 1980), Cochrane Register of Controlled Trials; de meest recente, geïncludeerde studie is de AMPLIFY-EXT-studie<sup>2,3</sup>
- referentielijsten van de geïncludeerde studies en reviews
- geen restrictie voor taal, jaar of type publicatie.

### Geselecteerde studies

- prospectieve, gerandomiseerde studies die consecutief patiënten opnemen met objectief bevestigde diepe veneuze trombose (DVT) of longembolus (LE) en een anticoagulatetherapie krijgen van minstens 3 maanden; nadien verdergezette behandeling met een anti-aggregans (aspirine), een oraal anticoagulant (vitamine K-antagonist (VKA)), een nieuw oraal anticoagulant (apixaban, dabigatran, rivaroxaban of ximelagatran), placebo of observatie voor secundaire preventie, met vermelding van de resultaten voor één of meerdere primaire of secundaire uitkomstmaten
- exclusie: studies waarbij de risicofactoren gebeurde op het einde van de initiële anticoagulatieperiode; studies die asymptomatische VTE includeerden
- inclusie van 13 RCT's (12 publicaties): 8 versus placebo, 2 met VKA versus observatie, 3 studies vergeleken verschillende types anticoagulatie, 1 studie vergeleek 2 actieve behandelingen met placebo; de meeste studies evalueerden VKA.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met gedocumenteerde DVT of LE: 11 999 patiënten in de analyse voor werkzaamheid en 12 167 in de analyse voor veiligheid
- 162 tot 2 856 patiënten per studie (mediaan 780)
- mediane follow-up van 14,3 maanden (range van 6 tot 37,2)
- weinig initiële patiëntgegevens beschikbaar: gemiddelde leeftijd varieert van 53 tot 68 jaar, 51 tot 58% mannen, niet-uitgelokte VTE in op 3 na alle studies (in 1 studie niet vermeld).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van veneuze trombo-embolie (symptomatisch en paraklinisch aangetoond) en episodes van majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten: fataal recidief van VTE, fatale bloedingsepisode

- **intention to treat analyse**; alleen de gebeurtenissen die zich voordeden tijdens de studieperiode zijn opgenomen in de analyse
- resultaten uitgedrukt in **Odds Ratio** met **credibiliteitsintervallen** (CrI) voor de Bayesiaanse analyses.

### Resultaten

- alle behandelingen reduceren het risico van recidiverende veneuze trombo-embolie
  - ~ VKA (streef INR 2-3) versus placebo of observatie: OR van 0,07 met CrI van 0,03 tot 0,15
  - ~ aspirine versus placebo of observatie: OR van 0,65 met CrI van 0,39 tot 1,03
  - ~ nieuwe orale anticoagulantia versus placebo of observatie: OR van 0,09 (dabigatran 150 mg twee maal per dag) tot 0,18 (apixaban 5 mg twee maal per dag) met CrI van 0,04 tot 0,41
- risico van majeure bloedingen:
  - ~ VKA: OR van 5,24 met CrI van 1,78 tot 18,25
  - ~ aspirine: OR van 1,29 met CrI van 0,40 tot 4,08
  - ~ nieuwe orale anticoagulantia versus placebo of observatie: OR van 0,19 (apixaban 5 mg twee maal per dag) tot 20,79 (rivaroxaban 20 mg per dag) met CrI van 0,01 tot 14 230
- zelden fatale gebeurtenissen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat alle in deze analyse onderzochte orale anticoagulantia en anti-aggregantia leiden tot minder recidieven van veneuze trombo-embolie in vergelijking met placebo of observatie. Aspirine geeft de minste risicoreductie. De vitamine K-antagonisten aan een standaard aangepaste dosis geven de meeste risicoreductie van recidiverende veneuze trombo-embolie, maar ook het grootste risico van bloedingen.

Financiering van de studie geen specifieke financiering; 4 auteurs kregen beurzen en/of zetelen in stichtingen of onderzoekscentra.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren dat ze voor deze publicatie van geen enkele organisatie financiering hebben ontvangen.

## Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is complex en van goede kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische validiteit van de originele studies aan de hand van de methode voor het opsporen van het risico van bias in het Cochrane handbook voor gerandomiseerde studies. Het risico is over het algemeen gering. De auteurs voerden een klassieke meta-analyse uit voor de directe vergelijkingen en vervolgens 2 Bayesiaanse netwerk meta-analyses, waarbij de eerste de verschillende antitrombotica onderling vergelijkt en waarbij de tweede antitrombotica vergelijkt met placebo of met observatie. De Bayesiaanse netwerk meta-analyses zijn correct uitgevoerd met de Markov keten Monte Carlo-technieken. Ook de similariteit, de homogeniteit en de coherentie van de studies zijn onderzocht en de resultaten van de indirecte vergelijkingen werden kwalitatief vergeleken met deze van de directe vergelijkingen. De auteurs volgden dus alle aanbevolen stappen<sup>4</sup>.

## Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat de verschillende antitrombotica effectief zijn voor secundaire preventie na een VTE. Alle studies met de nieuwe orale anticoagulantia die we besproken hebben in Minerva zijn in deze analyse opgenomen: rivaroxaban<sup>5,6</sup>, dabigatran<sup>7,8</sup> en apixaban<sup>2,3</sup>. Ook de studies over aspirine die in Minerva aan bod kwamen zijn geïnccludeerd<sup>9-11</sup>. Uit de resultaten van de meta-analyse blijkt dat VKA de meest werkzame behandeling is om een INR tussen 2 en 3 te bekomen, maar deze behandeling gaat gepaard met meer majeure bloedingen (toch nog 4 maal minder dan met rivaroxaban). Om de klinische nettowinst van de verschillende behandelingen te illustreren maakten de auteurs een pictogram waarop we zien dat een aangepaste dosis van een VKA, dabigatran

en apixaban de meeste winst geven in vergelijking met placebo, observatie of aspirine. In hun discussiegedeelte nuanceren ze terecht deze voorstelling van de resultaten. Een aantal auteurs van deze meta-analyse was betrokken in een eerdere systematische review over secundaire preventie van VTE<sup>12</sup>. Zij hadden vastgesteld dat het aantal fatale gevallen van recidiverende VTE en majeure bloedingen tijdens de initiële 3 maanden even hoog was (11,3%), maar dat de mortaliteit door recidiverende VTE sterk daalde na de initiële anticoagulatietherapie (3,6%). Over de evolutie van bloedingen met fatale afloop na de initiële anticoagulatieperiode zijn er geen gegevens beschikbaar. Voor de evaluatie van een langetermijn anticoagulatie is dus verder onderzoek nodig.

## Beperkingen van de studie

De auteurs halen verschillende beperkingen aan van hun meta-analyse. De duur van de follow-up varieert in de studies: een kortere duur (niet langer dan 1 jaar) met de nieuwe orale anticoagulantia dan met VKA en met aspirine. De baten/risicoverhouding na 1 jaar van de nieuwe orale anticoagulantia moet dus nog onderzocht worden.

De auteurs beschikten niet over de individuele patiëntgegevens. Hierdoor waren ze niet in staat om conclusies te trekken voor specifieke populaties, rekening houdende met de index gebeurtenis (DVT of LE), risicofactoren voor VTE, leeftijd, BMI en duur van de initiële anticoagulatie, allemaal elementen die de mate van fataliteit van een recidief of een bloeding kunnen beïnvloeden.

Er zijn maar weinig directe vergelijkingen gebeurd tussen de verschillende antitrombotische behandelingen. Deze beperken zich tot dabigatran versus VKA, standaard dosis VKA (INR 2-3) versus een lage dosis VKA, en apixaban 2,5 versus 5 mg twee maal per dag.

Voor sommige behandelingen zijn de gegevens (zeer) beperkt, in het bijzonder voor rivaroxaban.

Bij het afwegen van het recidief risico versus het bleedingsrisico zijn de kostprijs en de voorkeur van de patiënt niet in rekening genomen.

Andere risico's zijn in deze meta-analyse niet geëvalueerd: risico van coronaire gebeurtenissen (hoger met dabigatran<sup>13</sup>) en hepatotoxiciteit. Patiënten met ernstiger pathologie waren waarschijnlijk niet geïnccludeerd in de RCT's. De auteurs besluiten ook dat verder onderzoek nodig is naar de nettowinst van aspirine versus VKA en versus de nieuwe orale anticoagulantia.

De resultaten van deze meta-analyse gelden alleen voor gebeurtenissen tijdens de behandelingsperiode en houden dus geen rekening met gegevens na de behandeling. Zo is er bij voorkamerfibrillatie opnieuw CVA/systemische embolie vastgesteld bij het stopzetten van de behandeling met dabigatran<sup>14</sup>. Dat risico is nog niet onderzocht voor dabigatran en de andere antitrombotica in secundaire preventie na een VTE.

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse van goede methodologische kwaliteit bevestigt de resultaten van eerdere studies over het nut van vitamine K-antagonisten, de nieuwe orale anticoagulantia en aspirine in secundaire preventie na een veneuze trombo-embolie. De resultaten over de relatieve werkzaamheid en veiligheid zijn indicatief omdat er weinig directe vergelijkingen beschikbaar zijn en vragen om bevestiging in direct vergelijkend onderzoek.

## Voor de praktijk

De meest recente richtlijn van de American College of Chest Physicians raadt bij proximale diepe veneuze trombose of longembool aan om in de acute fase een laag moleculair gewicht heparine (LMWH) in subcutane vorm toe te dienen eerder dan een niet-gefractioneerd heparine in intraveneuze vorm (GRADE 2C) of een niet-gefractioneerd heparine in subcutane vorm (GRADE 2B)<sup>1</sup>. Voor een preventieve behandeling op lange termijn gaat de eerste keuze (indien er geen sprake is van kanker) naar een vitamine K-antagonist (VKA) boven een LMWH (GRADE 2C). Indien een VKA niet aangewezen is, stellen de auteurs voor om een LMWH te verkiezen boven dabigatran en rivaroxaban (GRADE 2C, op basis van de gegevens beschikbaar tot oktober 2011).

De resultaten van deze meta-analyse over secundaire preventie van veneuze trombo-embolie bevestigen het nut van VKA, dabigatran, apixaban en (in mindere mate) aspirine. Om conclusies te kunnen trekken voor de praktijk moet de relatieve klinische winst van deze verschillende behandelingen nog beter onderzocht worden in direct vergelijkend onderzoek bij duidelijk gedefinieerde populaties.

# Is aspirine effectief voor de preventie van trombo-embolie na totale heupprothese?

## Achtergrond

De klassieke behandeling voor trombo-embolische preventie na een geplande heupprothese is in de eerste plaats een heparine met laag moleculair gewicht (LWMH), in de tweede plaats fondaparinux, een nieuw oraal anticoagulans (niet-vitamine K-antagonist) of een geringe dosis niet-gefractioneerd heparine en in de laatste plaats een vitamine K-antagonist of aspirine. Voor heupchirurgie is een profylaxe met LWMH aanbevolen gedurende 35 dagen<sup>1</sup>. Het bewijs voor aspirine is gebaseerd op 2 studies met hoge doses (2 x 350 mg en 2 x 650 mg) versus LMWH en op indirecte vergelijkingen tussen LMWH en aspirine versus placebo<sup>1</sup>. De hier besproken RCT is dus interessant omdat de auteurs een LMWH vergelijken met aspirine aan een dosis van 81 mg per dag, een dosis die in de V.S. gebruikelijk is voor cardiovasculaire preventie.

## Klinische vraag

Is een verdergezette profylaxe gedurende 28 dagen met aspirine even werkzaam en veilig voor trombo-embolische preventie als heparine bij patiënten die na een totale heupprothese eerst gedurende 10 dagen een LMWH kregen?

## Samenvatting

### Duiding

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

### Referentie

Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. (EPCAT study). *Ann Intern Med* 2013;158:800-6.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Bestudeerde populatie

- 778 patiënten gerekruteerd in 12 orthopedische referentiecentra (Canada); patiënten ondergingen tussen 2007 en 2010 een unilaterale heupprothese
- exclusiecriteria: o.a. heupfractuur in de 3 voorafgaande maanden, kankermetastasen, levensverwachting minder dan 6 maanden, contra-indicatie voor anticoagulatie omwille van bloedingsrisico, actief peptisch ulcus of gastritis met contra-indicatie voor aspirine, trombocytopenie door heparine, creatinineklaring <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Onderzoeksopzet

- gecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter, parallel groepen, non-inferioriteitsstudie
- initiële behandeling met dalteparine gedurende 10 dagen bij alle patiënten (5 000 IE per dag, gestart de morgen na de interventie); nadien gedurende 28 dagen ofwel dalteparine (5 000 IE per dag, n=400) en aspirineplacebo ofwel aspirine (81 mg per dag, n=386) en dalteparineplacebo
- gelijktijdig gebruik van NSAID afgeraden, maar niet verboden
- geen routinematige screening voor asymptomatische veneuze trombo-embolie (VTE).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: gedocumenteerde veneuze trombo-embolie (symptomatische, proximale diepe veneuze trombose (DVT) in het been of longembool (LE)) binnen de 90 dagen na de randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: sterfte, majeure bloeding, klinisch relevante niet-majeure bloeding, myocardinfarct, CVA, wondinfectie
- primaire uitkomstmaten voor veiligheid: majeure bloeding, klinisch relevante maar niet-majeure bloeding, mineure bloeding.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,3% in de dalteparinegroep (3 LE en 2 proximale DVT's) versus 0,3% in de aspirinegroep (1 proximale DVT): **absoluut risicoverschil** van 1% met 95% BI van -0,5 tot 2,5; non-inferioriteit aangetoond ( $p < 0,001$ ) maar geen superioriteit ( $p = 0,22$ )

- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen verschil voor wondinfectie, arteriële vasculaire gebeurtenissen, sterfte
- primaire uitkomstmaten voor veiligheid: majeure en klinisch relevante niet-majeure bloedingen: 1,3% in de dalteparinegroep versus 0,5% in de aspirinegroep
- netto klinische winst (samengestelde uitkomstmaat van VTE, majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen): absoluut risicoverschil van 1,7% met 95% BI van -0,3 tot 3,8 en  $p = 0,091$  in het voordeel van aspirine.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verdergezette profylactische behandeling van 28 dagen met aspirine (na een initiële preventieve behandeling van 10 dagen met dalteparine) niet inferieur is aan en even veilig is als dalteparine voor de preventie van veneuze trombo-embolie na totale heupprothese. Omwille van de geringe kostprijs en het gebruiksgemak kan aspirine beschouwd worden als een acceptabel alternatief voor langdurige profylaxe na totale heupartroplastiek.

**Financiering van de studie** Canadian Institutes for Health Research, Pfizer Pharmaceuticals Canada, Bayer Health Care (hulp in natura); National Research Scholar Award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Pfizer Pharmaceuticals en Bayer Healthcare waren niet betrokken bij de opzet, de uitvoering en de analyse van de studie.

**Belangenconflicten van de auteurs** dertien van de 22 auteurs verklaren dat hun instituut vergoedingen kreeg voor dit onderzoek (o.a. van Pfizer); de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor dit onderzoek.



## Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een valide onderzoeksopzet. De auteurs moesten de studie vroegtijdig stoppen omwille van rekruteringsproblemen.

De randomisatie gebeurde in blokken van 4 of 6. Patiënten, artsen, studiecoördinatoren, leden van het verzorgend team, de personen die verantwoordelijk waren voor de toewijzing van de gebeurtenissen en de onderzoekers die de analyses deden, waren niet op de hoogte van de toewijzing van de geneesmiddelen, waardoor het risico van bias minder groot is.

Het tekort aan **power** is een belangrijke beperking van de studie. Gebaseerd op een initiële incidentie van gebeurtenissen van 1,5% en een minimaal klinisch relevant verschil van 2,0% waren er 1 100 patiënten nodig in elke studiegroep om een power van 95% te bekomen. De rekrutering verliep niet probleemloos: 1 185 van de 2 080 gerekruteerde patiënten weigerden om deel te nemen en tijdens de rekruteringsfase kwam rivaroxaban ter beschikking in Canada. De stuurgroep wou het protocol aanpassen door ook patiënten op te nemen die rivaroxaban namen. Een interimanalyse aangevraagd door de 'Data Safety Monitoring Board' toonde echter aan dat het niet nodig was om méér patiënten te includeren. Een rekrutering tot het voorziene aantal patiënten bereikt was, zou waarschijnlijk geen superioriteit aangetoond hebben op het vlak van werkzaamheid voor dalteparine en op het vlak van veiligheid voor aspirine.

Bij de berekening van de power baseerden de auteurs zich op een minimaal klinisch relevant verschil van 2%; ze vermelden dat dit gebaseerd is op de definitie van non-inferioriteit zonder erop te wijzen dat het moet gaan om de non-inferioriteitsmarges in de betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten.

Een andere beperking is de primaire analyse volgens het **intention to treat principe** en niet volgens een **per protocol analyse**, zoals vereist voor een non-inferioriteitsstudie.

Dalteparine als vergelijking lijkt in de hier besproken studie even werkzaam te zijn als in een meta-analyse<sup>2</sup>, wat dan weer een goed punt is voor een non-inferioriteitsstudie<sup>3</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze RCT met geringe power toont aan dat na een totale heupprothese een preventieve verdergezette behandeling gedurende 28 dagen met aspirine aan een dosis van 81 mg per dag niet inferieur is aan heparine met laag moleculair gewicht bij patiënten die eerst gedurende 10 dagen een laag moleculair gewicht heparine toegediend kregen.

## Voor de praktijk

Voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten na een geplande totale heupprothese bestaat de klassieke behandeling uit een laag moleculair gewicht heparine (GRADE 1B) gedurende minstens 10 tot 34 dagen maar bij voorkeur gedurende 35 dagen (GRADE 2B), of uit fondaparinux, een nieuw oraal anticoagulans (niet-vitamine K-antagonist) of uit een kleine dosis niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2B), of uit een vitamine K-antagonist of aspirine (GRADE 2C)<sup>1</sup>.

De hier besproken studie toont aan dat aspirine als voortgezette trombo-embolische preventie na totale heupprothese mogelijk nuttig kan zijn, maar bij deze indicatie blijft de bewijskracht voor aspirine geringer dan voor LMWH.

## Interpretatie van de resultaten

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid omvatte symptomatische veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. De auteurs screenden niet systematisch voor asymptomatische VTE en dat sluit beter aan bij de dagelijkse praktijk. Na een initiële profylaxe met LMWH van minimum 10 dagen, zoals aanbevolen bij totale heupartroplastiek, is een verdergezette behandeling met aspirine niet inferieur aan dalteparine. Bij de extrapolatie van de gunstige resultaten voor aspirine moeten we rekening houden met de vele (terechte) exclusiecriteria van de hier beproven studie.

In deze studie die plaatsvond in referentiecentra (derde lijn) is er een trend voor een netto voordeel van aspirine.

In de loop van de studie is het protocol aangepast, zodat patiënten die langdurig aspirine moesten nemen voor andere redenen, ook konden deelnemen. 39 patiënten zijn op deze manier geïnccludeerd. In beide studiegroepen is bij deze patiënten geen VTE vastgesteld, wel 1 niet-majeure maar klinisch relevante bloeding bij 1 langdurig aspirinegebruiker die toegewezen was aan de aspirinegroep (op een totaal van 2 niet-majeure klinisch relevante bloedingen in de aspirinegroep).

De relatieve werkzaamheid van aspirine versus de nieuwe orale anticoagulantia had kunnen onderzocht worden in deze studie, maar moet dus nog verder geëvalueerd worden zowel voor deze indicatie als voor andere indicaties.

## Andere studies

In de literatuur zijn er maar 2 studies terug te vinden over aspirine voor trombo-embolische profylaxe na knie- of heupartroplastiek. De methodologische kwaliteit van deze 2 studies is zeer gering. De eerste studie is gepubliceerd in een supplement van een minder belangrijk tijdschrift en vergelijkt aspirine 325 mg twee maal per dag met enoxaparine gedurende 4 weken na de interventie<sup>4</sup>. De auteurs vonden geen verschil in aantal DVT vastgesteld met ultrasonografie: 14,1% in de enoxaparinegroep en 17,8% in de aspirinegroep. De tweede studie is alleen in abstractvorm beschikbaar<sup>5</sup> en evalueert een dosis van 2 x 650 mg aspirine. Een meta-analyse van de resultaten van deze 2 studies toont aan dat er meer asymptomatische DVT's optreden in de aspirinegroep: RR van 1,87 met 95% BI van 1,3 tot 2,7<sup>1</sup>. Voor longembool was het niet mogelijk om de resultaten te groeperen noch om conclusies te trekken, omwille van het te kleine aantal gebeurtenissen.

De 'Antiplatelet Trialists' Collaboration' publiceerde in 1994 een meta-analyse van alle RCT's (tot en met maart 1990) met anti-aggregantia als trombo-embolische veneuze profylaxe<sup>6</sup>. In 13 studies bij 863 patiënten met geplande majeure orthopedische chirurgie bedroeg de OR voor anti-agregantia versus controle 0,49 (SD 0,11). De internationale PEP-studie, gepubliceerd in 2000, includeerde 13 356 patiënten met chirurgie voor heupfractuur en 4 088 patiënten met geplande artropastiek<sup>7</sup>. Aspirine aan een dosis van 160 mg per dag gedurende 35 dagen na de interventie verminderde het aantal VTE: relatieve risicoreductie van 36% met 95% BI van 19 tot 50 en  $p=0,0003$ .

LMWH zijn werkzamer dan aspirine of placebo, zo blijkt uit indirecte vergelijkingen van studies die een LMWH of aspirine vergeleken met placebo<sup>1</sup>.

Referenties zie website

## Achtergrond

In de V.S. zou ongeveer 13% van de mannen en 7% van de vrouwen in de loop van hun leven last hebben van nierstenen<sup>1</sup>. Na een symptomatische niersteen hervalt 35% tot 50% van de patiënten indien ze geen specifieke behandeling krijgen<sup>1</sup>. Ongeveer 80% van de nierstenen bestaat uit calcium<sup>2</sup>. Recent verschenen er nieuwe RCT's die het effect vergeleken van verschillende actieve behandelingen (incl. combinatiebehandelingen) of die het effect nagingen van bepaalde patiëntkenmerken op de resultaten van de behandeling. De hier besproken publicatie zet alle literatuurgegevens op een rij.

## Samenvatting

### Duiding

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

### Referentie

Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:535-43.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en Cochrane Library tot september 2012, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, Web of Science
- referentielijsten van systematische review en RCT's
- artikels gesuggereerd door experts.

### Geselecteerde studies

- RCT's die het effect evalueren van een dieet of van een farmacologische behandeling voor de preventie van recidiverende nierstenen bij volwassenen; RCT's die klinische uitkomsten hanteren (recidiverende symptomatische en/of radiografisch ontdekte nierstenen, of verandering in grootte van de steen)
- exclusie: niet-Engelstalige publicaties
- inclusie van 28 RCT's.

### Bestudeerde populatie

- volwassenen  $\geq 18$  jaar met  $\geq 1$  episode van nierstenen; verhouding mannen versus vrouwen niet vermeld
- 8 studies evalueerden een dieetadvies en 20 studies een farmacologische aanpak
- de meerderheid van de studies includeerde alleen volwassenen met idiopathische calciumstenen
- bijna alle studies excludeerden patiënten met een bekende aan nierstenen geassocieerde pathologie
- exclusie van studies over de behandeling van nierkolieken of over de evacuatie van ureterstenen en van studies met patiënten die binnen de 90 dagen een lithotripsie ondergingen
- studieduur: van 1 tot 5 jaar.

## Uitkomstmeting

- recidiverende niersteen: 6 studies met symptomatische recidieven als uitkomstmaat, 8 studies met radiografisch vastgestelde recidieven en 18 studies met symptomatische of radiografisch vastgestelde recidieven.

## Resultaten

- bij patiënten die 1 episode van een calciumsteen doormaakten, halveert een verhoogde vochtinname (om 2 of 2,5 liter urine per dag te bekommen) het risico van symptomatische of radiografisch vastge-

## Klinische vraag

Welke zijn de voordelen en de risico's van interventies voor de preventie van recidiverende nierstenen?

stelde recidiverende nierstenen: RR van 0,45 met 95% BI van 0,24 tot 0,84 (zwak niveau van bewijskracht)

- het risico van nierstenen daalt door een verminderde consumptie van softdranken, maar dit geldt alleen voor patiënten die bij aanvang softdranken gebruikten die alleen fosforzuur bevatten: RR van 0,83 met 95% BI van 0,71 tot 0,98
- patiënten met recidiverende calciumstenen: meestal in combinatie met meer vochtinname, vermindert het risico van recidieven met thiaziden (RR van 0,52 met 95% BI van 0,39 tot 0,69), citraten (RR van 0,25 met 95% BI van 0,14 tot 0,44) en (in het geval van hyperuricemie of hyperuricosurie bij aanvang) met allopurinol (RR van 0,59 met 95% BI van 0,42 tot 0,84) versus placebo of controlegroep (matige bewijskracht)
- toevoeging van citraat of allopurinol aan een thiazide: niet superieur aan thiazide alleen (geringe bewijskracht)
- invloed van de samenstelling van de steen op het effect van de interventie: geen conclusies mogelijk
- behalve urinezuur kon geen enkele biologische marker (o.a. initiële gehalte van calcium, oxalaat of citraat in de urine) de werkzaamheid voorspellen,
- weinig gegevens vermeld in de originele studies over ongewenste effecten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten die 1 episode van een calciumsteen doormaakten, een verhoogde vochtinname het risico van recidieven vermindert. Bij patiënten met meerdere calciumstenen in het verleden vermindert de toevoeging van een thiazide, citraat of allopurinol verder het risico.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA.

Belangenconflicten van de auteurs vier auteurs verklaren voor verschillende redenen vergoedingen te hebben ontvangen van de AHRQ (ten persoonlijke titel of via hun instituut); de zes overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van dit literatuuroverzicht is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Eén auteur verwerkte de studiegegevens en een tweede controleerde deze gegevensextractie. Twee auteurs evalueerden de methodologische kwaliteit op basis van de adequaatheid van klassieke criteria: **geheimhouding van de toewijzing**, blinding, verantwoorden van de studie-uitval, en het in rekening nemen van ontbrekende gegevens. Op het niveau van de originele publicaties zijn er enkele beperkingen: 2 studies zijn van geringe kwaliteit, 2 van goede kwaliteit en de overige hebben een 'aanvaardbare' kwaliteit. In twee derde van de studies is de geheimhouding van de toewijzing slecht omschreven en zijn de resultaten van de intention to treat-analyse niet beschreven. De meeste studies (20 op 28) hanteren een samengestelde uitkomstmaat voor recidiverende nierstenen, met inbegrip van asymptomatische, radiografisch ontdekte nierstenen. Behalve in de ene studie over het effect van softdranken en in de studies over niet-medicamenteuze interventies, is het aantal deelnemers (zeer) gering. We kunnen moeilijk **publicatiebias** uitsluiten, gezien het gering aantal studies voor elk van de interventies.

## Interpretatie van de resultaten

Slechts 1 studie vond plaats in de huisartspraktijk en onderzocht het effect van thiazide als preventie. De resultaten zijn echter gelijklopend met de resultaten in andere settings.

Een meta-analyse van 6 RCT's van aanvaardbare kwaliteit toont dus aan dat thiaziden effectief zijn voor de preventie van recidiverende nierstenen, meestal in combinatie met meer vocht- en minder oxalaatname. De duur van de studies (2 jaar versus  $\geq 3$  jaar) heeft geen invloed op de werkzaamheid. De dagelijkse dosis van hydrochloorthiazide bedraagt minimum 50 mg en van chloorthalidon minstens 25 mg. Over lagere doses toegediend als antihypertensivum kunnen we dus geen uitspraak doen.

De 3 medicamenteuze interventies zijn niet onderling vergeleken en deze 3 combineren geeft geen bijkomend voordeel.

Naast de reeds vermelde resultaten, vinden we geen bewijs dat consumptie van meer vezels en minder dierlijke eiwitten in vergelijking met een vochtinname van 2 liter water en 800 tot 1 000 mg calcium per dag, nuttig is; de grote studie-uitval (>50%) maakt elke conclusie onmo-

gelijk. In 1 studie bij patiënten met hypercalciurie die het advies kregen om meer te drinken en overmatig oxalaat te vermijden, had een dieet met normale tot hoge inname van calcium (1 200 mg per dag), een laag gehalte aan dierlijke eiwitten en een laag zoutgehalte meer effect op de preventie van recidiverende nierstenen dan een dieet met lage calciuminname (400 mg per dag).

Over de mogelijke invloed van de samenstelling van de steen en de initiële biomarkers op het preventieve effect van de behandelingen kunnen we geen conclusies trekken. Bij patiënten met hyperuricosurie of hyperuricemie is allopurinol werkzaam, maar hetzelfde geldt zeer waarschijnlijk ook voor de thiaziden en de citraten (op basis van studies waarin deze populatie was geïncludeerd), wat niet toelaat om een verantwoorde keuze te maken tussen deze 3 geneesmiddelen. De potentiële ongewenste effecten van allopurinol (zie volgende paragraaf) kunnen een argument zijn om niet te kiezen voor allopurinol.

De meeste studies in de hier besproken review includeerden alleen volwassenen met idiopathische calciumstenen. We kunnen dus geen uitspraak doen onder meer over patiënten met voorbeschiktheid voor nierstenen, over patiënten met nierstenen die niet uit calcium bestaan of over kinderen.

## Ongewenste effecten

Hierboven hebben we reeds vermeld dat de ongewenste effecten weinig aan bod komen in de oorspronkelijke studies van deze review. Het aantal patiënten dat stopt met de behandeling in de studies is gering in studies over het effect van meer vochtinname, hoger in de langetermijnstudies met andere dieetinterventies en variabel in de studies met een thiazide of citraten (maar telkens hoger dan in de placebogroepen, wat kan wijzen op een verband met de ongewenste effecten van de behandeling). De potentiële (ernstige) ongewenste effecten van allopurinol kwamen reeds aan bod in Minerva<sup>3</sup>.

## Referenties

1. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. *J Urol* 2005;173:848-57.
2. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.
3. Henrard C. De start van een chronische behandeling met allopurinol bij een acute jichtaanval vereenvoudigen? *Minerva* 2013;12(9):106-7.
4. Arndt UP, Van Koningsbruggen PJ, Salden NM, et al. NHC-Standaard Urinesteenlijden (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2007;50:215-21. De standaard en de noten zijn herzien ten opzichte van de vorige versie (*Huisarts Wet* 1997;40:491-502).
5. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet* 2006;367:333-44.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit is gebaseerd op kleine studies van minder goede kwaliteit. Bij patiënten met minstens 1 episode van calciumstenen zijn een verhoogde vochtinname (om 2 tot 2,5 liter per dag te verliezen), in combinatie met een thiazide, citraat of allopurinol effectief voor de preventie van recidiverende nierstenen. De oorspronkelijke studies bevatten weinig gegevens over de ongewenste effecten van deze preventieve behandelingen.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard Niersteenlijden raadt een verhoogde vochtinname aan voor de preventie van recidieven<sup>4</sup>. Deze auteurs wijzen ook op het nut van thiazide, allopurinol en citraten en verwijzen hiervoor naar een narratieve review die verscheen in de *Lancet* in 2006<sup>5</sup>.

De hier besproken systematische review komt tot gelijkaardige besluiten, maar deze zijn beter onderbouwd en meer genuanceerd.

### Achtergrond

Tandcariës is een infectieus proces dat leidt tot vernietiging van het tandglazuur<sup>1</sup>. Bij jonge kinderen gaat cariës gepaard met pijn, tandverlies, een mogelijk vertraagde groei, verminderde gewichtstoename en een negatieve invloed op spraak, zelfbeeld en kwaliteit van leven<sup>2</sup>. De evaluatie van de aanbevelingen op het vlak van preventie is tot nu toe vooral gericht op de verschillende mogelijke preventieve interventies<sup>3</sup>. Eind jaren negentig is de systematische toediening van fluoride in vraag gesteld<sup>4</sup>.

De hier besproken systematische review is een update van de US Preventive Services Task Force Recommendation (USPSTF, 2004) en is interessant omdat de auteurs gegevens verzamelden zowel over systematische screening als over verschillende preventieve behandelingen.

Welke zijn bij kinderen jonger dan 5 jaar de preventieve werkzaamheid en de nadelen van screening voor tandcariës door eerstelijnsclinici? Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de voorgestelde preventieve interventies?

### Samenvatting

#### Duiding

Eve Chevalier, étudiante en Sciences Dentaires UCL; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

#### Referentie

Chou R, Cantor A, Zakher B, et al. Preventing dental caries in children <5 years: systematic review updating USPSTF recommendation. *Pediatrics* 2013;132:332-50.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Ovid MEDLINE (januari 1999 tot maart 2013), Cochrane Library Database (tot begin 2013)
- referentielijsten.

#### Geselecteerde studies

- RCT's, niet-gerandomiseerde klinische studies, cohortstudies, observationele onderzoeken voor het risico van fluorose, interventies op het niveau van de gemeenschap
- volledig gepubliceerde studies met de originele gegevens
- studies over screening of diagnostiek in de eerste lijn, over preventieve behandeling in de eerste lijn of buiten de eerste lijn indien de behandeling geen uitgebreide tandheelkundige opleiding vereiste
- exclusie van Engelstalige publicaties
- inclusie van 20 studies.

#### Bestudeerde populatie

- kinderen jonger dan 5 jaar
- geëvalueerde interventies: educatie door de ouders of de verzorgenden, verwijzing vanuit de eerste lijn naar een tandarts, preventieve behandelingen (fluoridesupplement, fluoridelak, xylitol).

### Uitkomstmeting

Onder andere:

- voor- en nadelen van screening voor tandcariës in de eerste lijn
- accuraatheid van mondonderzoek door niet-tandheelkundigen
- werkzaamheid van preventieve behandelingen
- risico van tandfluorose.

### Resultaten

- over de voor- en nadelen van screening in de eerste lijn vonden de auteurs geen studies bij kinderen jonger dan 5 jaar
- accuraatheid van mondonderzoek (kinderen jonger dan 3 jaar)
  - ~ eerstelijnspediater versus kindertandheelkundige: **sensitiviteit** van 0,76 om één kind op te sporen met meer dan 1 gaatje en sensitiviteit van 0,63 om kinderen te identificeren die moeten doorverwezen worden naar de tandarts; respectievelijke **specificiteit** van 0,95 en 0,98 (1 studie)
  - ~ onderzoek door pediater met 4 uur opleiding in mondzorg: sensitiviteit van 1,0 en specificiteit van 0,87 om cariës op te sporen die verdere zorg vereist (1 studie)

- werkzaamheid van mondzorgeducatie in de eerste lijn: geen studies die specifiek het effect van educatie onderzoeken, wel studies die educatie combineren met andere interventies, maar deze studies zijn van minder goede kwaliteit
- werkzaamheid van verwijzing door de eerste lijn naar een tandarts: geen prospectieve studies
- werkzaamheid van preventieve behandelingen:
  - ~ fluoridesupplement: in regio's met een fluorideconcentratie in het leidingwater van <0,6 ppm varieerde de reductie in cariësincidentie naargelang de studies van 48% tot 72% voor melktanden; in 1 studie bij fluorideconcentraties in het leidingwater van <0,1 ppm varieerde de reductie naargelang de toedieningsvorm van 52% tot 72% voor melktanden; bij een langere follow-up in 2 studies bleek dat fluoridesupplementen gepaard gaan met een lagere incidentie van cariës op de leeftijd van 7 en 10 jaar (reductie van 33 tot 80%)
  - ~ fluoridelak: in 2 van de 3 studies gepubliceerd na 2004 was de incidentie van cariës significant gedaald na 2 jaar met 24 tot 59%; in de USPSTF-review van 2004 varieerde de reductie van 37 tot 63%
  - ~ xylitol: discordantie in de resultaten van de studies (4 RCT's, 1 niet-gerandomiseerde studie)
- risico van fluorose: verhoogd bij toediening van fluoride aan jonge kinderen, met een OR variërend van 10,8 (95% BI van 1,9 tot 62,0) bij fluoridesupplementatie tijdens de eerste 2 levensjaren tot een licht verhoogd risico met een OR die varieerde van 1,1 tot 1,7 naargelang de vergelijking; deze resultaten komen overeen met de vroegere USPSTF-review (OR in retrospectieve studies variërend van 1,3 tot 10,7).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen direct bewijs is dat screening in de eerste lijn de incidentie van tandcariës kan verminderen bij jonge kinderen. In de vroegere US Preventive Services Task Force-review was aangetoond dat orale fluoridesupplementatie de incidentie van cariës kan verminderen; er is nieuw bewijs dat fluoridelak werkzaam is bij kinderen met een hoog risico.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) for the US Preventive Services Task Force

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.



## Methodologische beschouwingen

De resultaten van deze update van het USPSTF-literatuuroverzicht uit 2004 is vrij teleurstellend. De auteurs includeren verschillende soorten studies (met verschillende niveaus van bewijskracht). Ze evalueren de methodologische kwaliteit wel op basis van de criteria vastgelegd door de USPSTF en vermelden de kwaliteit ook telkens bij de resultaten. Ze geven aan dat ze geen meta-analyse konden uitvoeren omwille van de methodologische beperkingen van de studies en omwille van de verschillen tussen de studies op het vlak van opzet, interventies, onderzoekspopulatie en andere factoren. Niettegenstaande tandcariës frequent voorkomt en financiële gevolgen heeft, zijn er maar weinig studies terug te vinden, ook al waren de doelstellingen van dit onderzoek ruim (werkzaamheid van mondzorgeducatie, van verwijzing naar de tandarts en van preventieve behandelingen).

## Interpretatie van de resultaten

Sommige interventies die momenteel voorgesteld worden zijn niet opgenomen in dit literatuuroverzicht zoals bv. dicht sealen van de fissuren, maar deze interventie kan niet uitgevoerd worden bij kinderen jonger dan 5 jaar aangezien dit alleen kan bij een definitief gebit. Voor kinderen jonger dan 5 jaar brengt dit literatuuroverzicht weinig nieuwe elementen aan. Wat betreft screening zijn er geen eerstelijnsstudies. Als preventieve behandeling is (naast gefluoriseerde tandpasta) het aanbrengen van fluoridelak ook effectief gebleken, terwijl het nut van xylitol nog altijd niet aangetoond is. De auteurs nemen in hun literatuuroverzicht het gebruik van fluoridehoudende tandpasta niet op bij de onderzoeksvragen, terwijl de werkzaamheid hiervan wel bekend is. De prospectieve studies over de werkzaamheid van fluoride geven geen valide informatie

over de potentiële toxiciteit van fluoride bij deze leeftijdsgroep, maar de retrospectieve studies bevestigen het risico van fluorose.

## Tandfluorose

Teveel fluoride tijdens de mineralisatie van de gebitselementen (vanaf de derde maand van de zwangerschap tot de leeftijd van 12 jaar) kan onherstelbare schade veroorzaken aan het tandemail (horizontale krijtachtig witte strepen). Bij meer ernstige gevallen kunnen matte, witte of zelfs bruine vlekken verschijnen, en kan de structuur van het glazuur aangetast worden. Fluoride-intoxicatie veroorzaakt maag- en cardiorespiratoire problemen<sup>5</sup>. Bij kleine kinderen is fluoride toxisch vanaf een dosis van 5 mg per kg. Tandpasta die 0,10% (1 000 ppm) tot 0,15% (1 500 ppm) fluoride bevat zou niet mogen gebruikt worden door kinderen jonger dan 6 jaar, behalve in een zeer kleine hoeveelheid (dagelijks de grootte van een erwte, vermelding wettelijk verplicht sinds het Koninklijk Besluit van 3 februari 2010) en na controle van gefluoreerde voeding (zout, drinkwater).

De Hoge Gezondheidsraad stelt in zijn advies over fluoride dat de consumptie van leidingwater (kraantjeswater) of verpakt verhandeld water (fleswater) in België geen risico vormt voor de menselijke gezondheid voor zover de criteria inzake samenstelling en etikettering van de overheidsinstanties nageleefd worden<sup>6</sup>.

## Andere studies

Er zijn wel meta-analyses gepubliceerd, maar de onderzoekspopulaties zijn hier veel breder (kinderen en adolescenten).

Een systematische review van de Cochrane Collaboration vergelijkt het effect van de verschillende applicatiemogelijkheden van fluoride<sup>7</sup>. Fluoridehoudende tandpasta, mondspoeling en gel zijn even effectief voor de preventie van cariës bij kinderen. Over de superioriteit van fluoridelak ten opzichte van gel kunnen we geen uitspraak doen, net zomin als over mondspoeling ten opzichte van gel. Fluoridehoudende tandpasta is waarschijnlijk de best aanvaarde behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens in de studies om de ongewenste effecten te evalueren.

Een tweede systematische review van de Cochrane Collaboration bevestigt dat fluoridehoudende tandpasta nuttig kan zijn voor de preventie van cariës bij kinderen en volwassenen<sup>8</sup>. De fluorideconcentratie moet minimaal 1 000 ppm bedragen. Het preventieve effect verhoogt bij hogere concentraties. Bij kinderen jonger dan 6 jaar moet de fluorideconcentratie gekozen worden in functie van het risico van fluorose.

De recentste systematische review van de Cochrane Collaboration verscheen in 2013 en onderzoekt het preventieve effect van fluoridelak bij kinderen en adolescenten<sup>9</sup>. Op basis van 22 RCT's of quasigerandomiseerde, gecontroleerde studies veronderstellen de auteurs dat fluoridelak de incidentie van cariës vermindert bij melktanden en definitieve tanden. De kwaliteit van het bewijs is echter matig: er is dikwijls risico van bias en een zeer belangrijke heterogeniteit ( $I^2$  75% of 59%).

Referenties zie website

## Besluit van Minerva

Deze update van een literatuuroverzicht gepubliceerd in 2004 bevestigt het nut van fluoride lokaal toegepast in de vorm van fluoridelak en via de voeding. Fluoridetandpasta komt niet aan bod in deze publicatie, terwijl de werkzaamheid ervan wel bewezen is. Voor xylitol, screening in de eerste lijn en educatieve interventies is er geen wetenschappelijke onderbouwing.

## Voor de praktijk

Voor de preventie van tandcariës bij kinderen, raadt een Schotse richtlijn gepubliceerd in 2010, aan om de consumptie van suiker te beperken en zorgvuldig de tanden te poetsen<sup>10</sup>. Ook andere internationale richtlijnen geven dit advies. We vinden echter in deze richtlijnen geen enkel niveau van bewijskracht terug voor deze en andere maatregelen. De 2013 USPSTF-richtlijn (nog als draft gepubliceerd bij de redactie van deze bespreking) is de enige richtlijn die specifiek voor kinderen jonger dan 5 jaar bestemd is<sup>11</sup>. Op basis van het hier besproken literatuuroverzicht raadt deze richtlijn bij kinderen met een onvoldoende fluoridegehalte via het leidingwater, vanaf de leeftijd van 6 maanden orale fluoridesupplementatie aan en toepassing van fluoridelak op de melktanden (niveau van aanbeveling B: goed bewijs van een matig effect). De richtlijn besluit dat er onvoldoende bewijs is om een systematische screening aan te bevelen. De recente richtlijn van SIGN<sup>12</sup> raadt op basis van de studies en de meta-analyses bij oudere kinderen alleen een lokaal gebruik aan van fluoride in de vorm van tandpasta (1 000 tot 1 500 ppm), in een dagelijkse hoeveelheid die overeenkomt met de grootte van een erwte (1,3 ml), en vanaf de leeftijd van 1 jaar; vanaf 4 jaar is dat 2,2 ml (GRADE A)<sup>12</sup>.

## Bias door selectiviteit bij de keuze en de rapportering van resultaten

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

Tekst onder de  
verantwoordelijkheid van de Frans-  
talige redactie

Referenties: zie  
webside

Bias bij de vermelding van de resultaten ontstaat door bij de publicatie van een studie een deel van de uitkomstmaten en analyses te selecteren in functie van de bekomen resultaten (o.a. in functie van de statistische significantie, de effectgrootte...). Minerva vestigde de aandacht op dit probleem in een eerdere methodologische bijdrage<sup>1</sup>. Daarnaast wezen we er in een andere bijdrage op dat in studies met multiële gegevens (en in meta-analyses die dergelijke studies includeren) het risico van selectieve rapportering van de resultaten aanzienlijk kan toenemen<sup>2</sup>. Multipliciteit van de gegevens kan zich situeren op verschillende niveaus: meerdere uitkomstmaten, meerdere studie-armen, meerdere evaluatiemomenten, meerdere analyses van verschillende uitkomstmaten, subgroepenanalyses, meerdere evaluaties van cumulatieve gegevens. Als oplossing stelden we voor dat auteurs bij het schrijven van het protocol van de meta-analyse op basis van klinische overwegingen de evaluatietijdstippen, de meetinstrumenten en de interventie- en controlegroepen zouden vastleggen die ze zullen gebruiken in de analyse. Page et al. publiceerden in 2013 een onderzoek waarin ze zochten naar voorbeelden van deze vorm van vertekening in RCT's en in meta-analyses met de gepoolde resultaten van deze RCT's, en waarin ze deze voorbeelden ook classificeerden<sup>3</sup>. In hun systematische review van goede kwaliteit includeerden ze 290 publicaties. In de RCT's stelden ze een risico vast van bias door selectieve rapportering (selectieve vermelding) van de resultaten en in de systematische reviews van de RCT's een risico van selectieve inclusie en/of selectieve rapportering.

### • Selectieve rapportering in RCT's

De auteurs brachten de voorbeelden van selectieve vermelding van de resultaten in RCT's onder in verschillende categorieën: selectief weglaten van resultaten voor bepaalde uitkomstmaten, selectieve rapportering in het geval van multiële metingen van eenzelfde uitkomstmaat (of ook kiezen tussen globale of subscore), selectieve vermelding in het geval van multiële omzettingen van een uitkomstmaat (bv. omzetting van continue/ordinale gegevens naar een dichotome uitkomstmaat), selectieve vermelding in het geval van multiële analysemodellen, selectieve vermelding van de resultaten van subpopulaties, selectieve (en inconsistente!) rapportering van uitkomstmaten doorheen resultaten en analyses in verschillende publicaties van dezelfde RCT of binnen eenzelfde RCT.

### • Selectieve inclusie in systematische reviews van RCT's

De auteurs classificeerden de voorbeelden van selectieve inclusie als volgt: selectieve inclusie van bepaalde uitkomstmaten in functie van de resultaten voor deze uitkomstmaat, selectieve inclusie in het geval van multiële metingen van eenzelfde uitkomstmaat (meerderetijdstippen, evaluatoren of meetinstrumenten voor dezelfde uitkomstmaat of meerdere metingen van een uitkomstmaat met verschillende definities), selectieve inclusie in het geval van multiële omzettingen van een uitkomstmaat (bv. finale resultaten versus veranderingen opzichte van de aanvangswaarde, resultaten op

welbepaalde tijdstippen in de plaats van resultaten over de totale periode), selectieve vermelding in het geval van multiële analysemodellen (multiële analyses voor de tijd tot het optreden van bepaalde uitkomstmaten), selectieve inclusie van resultaten van bepaalde subgroepen (selectie van bepaalde interventies in RCT's met meerdere studie-armen), selectieve inclusie in het geval van meerdere statistische analyses en imputaties (naargelang de imputaties leiden tot al dan niet gunstige resultaten), selectieve inclusie van gunstige resultaten in het geval van meerdere publicaties met inconsistente resultaten van dezelfde studie.

### • Selectieve rapportering in systematische reviews van RCT's

Ook de voorbeelden van selectieve vermelding in systematische reviews van RCT's werden door de auteurs gerangschikt volgens verschillende niveaus: op basis van de resultaten selectief weglaten van bepaalde uitkomstmaten of van in een meta-analyse geïncludeerde RCT's waarvan de resultaten wel beschikbaar zijn, in het geval van multiële metingen selectieve vermelding van uitkomstmaten (selectie uit verschillende meetinstrumenten voor eenzelfde uitkomst, keuze voor samengestelde uitkomstmaat versus een element van de uitkomst), selectieve vermelding in het geval van multiële omzettingen van een uitkomstmaat (bv. gegevens op een continue/ordinale schaal versus dezelfde gegevens omgezet naar een dichotome uitkomst), selectieve vermelding in het geval van multiële effectmetingen (keuze voor risk ratio of odds ratio of risicoverschil naargelang de resultaten), selectieve vermelding in het geval van multiële analysemodellen (keuze voor fixed effects model of voor random effects model, keuze tussen verschillende methoden om de heterogeniteit te evalueren), selectieve vermelding van de resultaten van subgroepen (keuze voor groepen met een bepaalde interventie in RCT's met verschillende studie-armen), op basis van de resultaten selectieve partiële vermelding van de resultaten in de hoofdttekst of in het abstract, selectieve en inconsistente rapportering van uitkomstmaten en analyses doorheen verschillende publicaties of binnen de verschillende secties van een systematische review.

De auteurs illustreren elk voorbeeld aan de hand van één of meerdere publicaties.

### • Waakzaamheid geboden

De lijst met voorbeelden van selectieve inclusie en rapportering (volledig of selectief weglaten of niet opnemen van resultaten) is even lang als indrukwekkend, vooral in het geval van systematische reviews. Als onderzoekers en auteurs van systematische reviews zich meer bewust zouden worden van deze voorbeelden, is het volgens Page et al. mogelijk om het risico van deze vorm van vertekening te beperken.

Het is realistischer om aan diegene die een publicatie analyseren een grotere alertheid te vragen voor deze vorm van vertekening op het ogenblik dat ze de literatuur kritisch bekijken, door bv. onder meer na te gaan of de vooraf in het protocol vastgelegde (statistische) analyses overeenkomen met de effectief vermelde resultaten van deze analyses.

### Absolute risicoverschil

Het absolute risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR - 'absolute risk reduction'), bij toename absolute risicotoenamen (ARI - 'absolute risk increase').

### Bayesiaanse netwerkmeta-analyse

Een systematische review met meta-analyse van meerdere onderzoeken voor een specifieke indicatie (bv. arteriële hypertensie) kan zijn beperkingen hebben als er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar is tussen alle mogelijke behandelingen. Bij een indirecte vergelijking kan men de resultaten vergelijken van 2 studies, van 2 verschillende meta-analyses, of van studie-armen uit verschillende onderzoeken. Bij dergelijke vergelijkingen is er een risico van vertekening. Dit kan verholpen worden door 2 interventies te vergelijken die zelf vergeleken werden met eenzelfde interventie. Een netwerk meta-analyse groepeerde de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen. Een Bayesiaanse netwerk meta-analyse is een analysemethode volgens de Bayesiaanse statistiek op basis van de geloofwaardigheid van de hypothesen. De resultaten worden uitgedrukt in Odds Ratio met een 95% geloofwaardigheidsinterval (credibiliteitsinterval – CrI).

### 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.

### Geloofwaardigheidsinterval – credibiliteitsinterval - CrI

Een klassiek betrouwbaarheidsinterval is gebaseerd op geobserveerde waarden. Een Bayesiaans betrouwbaarheidsinterval of geloofwaardigheidsinterval integreert a priori de contextuele gegevens die specifiek zijn aan een probleem; het gaat hier dus om een waarschijnlijkheidsinterval op basis van de a posteriori verdeling.

### I<sup>2</sup> van Higgins

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een I<sup>2</sup> van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

### Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd.

Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

### Odds Ratio – OR

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

### Per protocolanalyse

[Eng: per protocol analysis]

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

### 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 onderzoeksopzet 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.

### Publicatiebias

[Eng: publication bias]

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

### Q-test

De Q-test is een chi<sup>2</sup>-toets die toelaat om de heterogeniteit te evalueren in een meta-analyse.

### Sensitiviteit

[Eng: sensitivity]

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

### Specificiteit

[Eng: specificity]

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.



• **Betrouwbaarheid van de oestro-progestagene combinatiepil bij vrouwen met overgewicht**

McNicholas C, Zhao Q, Secura C, et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2013;121:585-92.

**Duiding** Gilles Henrard

**Besluit** Deze prospectieve cohortstudie over 3 jaar toont aan dat het risico van zwangerschap bij vrouwen met overgewicht of obesitas die kozen voor oestro-progestagene anticonceptie (oraal, pleister of vaginale ring), niet verschilt met het risico van zwangerschap bij vrouwen met een BMI <25.

• **Kans op kanker bij longnodules ontdekt op lage-dosis-CT-scan**

McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369:910-9.

**Duiding** Alain Van Meerhaeghe

**Besluit** Deze studie van goede methodologische kwaliteit ontwikkelt en valideert aan de hand van 2 cohorten een mathematisch model dat kan voorspellen in hoeverre een nodule ontdekt bij een eerste lage-dosis-CT-scan, kwaad- of goedaardig is. Het model moet nog gevalideerd worden in een RCT.

• **Bij gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij COPD lijkt er zeker een kleine maar verhoogde kans op pneumonie te zijn**

Janson C, Larsson K, Lisspers KH, et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.

**Duiding** Jean-Pierre Sturtewagen

**Besluit** Dit observationeel onderzoek over 3 jaar bevestigt het hoger risico van pneumonie bij de associatie van een inhalatiecorticosteroid aan een bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD. Het risico lijkt hoger met fluticason dan met budesonide.

• **Welk beleid bij lang bestaande gastro-oesofageale refluxziekte?**

Grant AM, Cotton SC, Boachie C, et al; REFLUX Trial Group. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised trial (REFLUX). *BMJ* 2013;346:f1908.

**Duiding** Marc Van de Castele

**Besluit** Deze studie met gegevens over 5 jaar na de interventie tonen voor de kwaliteit van leven in termen van refluxklachten een statistisch significant verschil en een klinisch beperkte doch waarneembare superioriteit aan van heelkunde versus antirefluxmedicatie. Dat in de 2 chirurgische armen een minderheid van de patiënten nog zuurremmers, ondersteunt mede de betere symptoomcontrole van de geopereerde patiënt.

• **Fruitconsumptie en risico van type 2-diabetes**

Muraki I, Imamura F, Manson JE. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* 2013;347:f5001.

**Duiding** Thibault Richard

**Besluit** Deze meta-analyse van observationele onderzoeken toont een zwakke associatie aan tussen een verhoogde consumptie van fruit en een afname van het risico van diabetes. De relatieve risico's variëren naargelang de fruitsoort. Fruit vervangen door fruitsap heeft geen preventief effect, en verhoogt zelfs het risico van diabetes.

• **Acute bronchiolitis: inhalatie van zoutoplossing of adrenaline en zoutoplossing 'on demand' of 'om de 2 uur'?**

Skjerven HO, Hunderi JO, Brüggmann-Pieper SK, et al. Racemic adrenaline and inhalations strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2013;368:2286-93.

**Besluit** Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij deze populatie 'on demand' inhalatie van een zoutoplossing gunstiger is dan inhalatie op vaste tijdstippen. Daarnaast is er in deze RCT geen verschil tussen inhalatie van een zoutoplossing en inhalatie van 20 mg/ml racemisch adrenaline (dosis in functie van het gewicht).

• **Welk NSAID heeft minder cardiovasculaire en gastro-intestinale risico's?**

Coxib and traditional NSAID Trialist' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

**Besluit** Deze meta-analyse toont aan dat de verschillende COX-2-selectieve NSAID's en diclofenac het cardiovasculaire risico doen toenemen, dat alle NSAID's (zowel niet-selectieve als COX-2-selectieve) het risico van hartfalen doen toenemen, en dat COX-2-selectieve NSAID's en diclofenac minder aanleiding geven tot bovenste gastro-intestinale complicaties dan ibuprofen of naproxen.

• **Depressie bij 60-plussers: welke patiëntkenmerken beïnvloeden de werkzaamheid van antidepressiva?**

Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Moderators of outcome in late-life depression: a patient-level meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2013;170:651-9.

**Besluit** Deze analyse over de werkzaamheid van de nieuwe antidepressiva (SSRI's, duloxetine en bupropion) bij 60-plussers toont aan dat deze antidepressiva alleen werkzaam zijn bij patiënten met een depressie sinds meer dan 10 jaar en met een matige tot ernstige vorm van depressie (Hamilton score  $\geq 21$ ). Bij patiënten met depressie zonder deze kenmerken is de werkzaamheid versus placebo niet aangetoond.

• **Formoterol en budesonide combineren voor de onderhoudsbehandeling en voor exacerbaties van astma?**

Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4.

**Besluit** De vaste associatie van budesonide met formoterol als onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties kan over een gemiddelde follow-up van 6 maanden het noodgebruik van orale corticosteroiden bij exacerbaties verminderen in vergelijking met de gebruikelijke zorg. De vaste associatie heeft echter geen effect op exacerbaties die een hospitalisatie vereisen, en het aantal patiënten dat de behandeling stopzet omwille van ongewenste effecten neemt toe.

• **Ongewenste effecten van statines: simvastatine en pravastatine meest veilig**

Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.

**Besluit** Deze netwerk meta-analyse van RCT's groepeerde alle ongewenste effecten van statines (stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten, myalgie, verhoogde transaminasen en creatine kinase) en toont aan dat simvastatine en pravastatine de best verdragen en de meest veilige statines zijn.

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie.