



Minerva

5

juni 2015

| volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

- Effectief communiceren over risico's en baten** 52
Dominique Roberfroid

MINERVA

- Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes** 53
Michel Vanhaeverbeek

- Mag de toedieningsduur van corticosteroiden korter bij exacerbaties van COPD?** 55
Pierre Chevalier

- Meer dan één jaar duale plaatjetherapie na drug eluting stents?** 57
Pierre Chevalier

- Cholecystectomie versus afwachtende houding: klinische en economische evaluatie** 59
Jan Lerut

- Langdurige anti-aggregerende behandeling met clopidogrel en aspirine: verhoogde mortaliteit?** 61
Pierre Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

- Hoe omgaan met ontbrekende gegevens in RCT's?** 63
Pierre Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

64



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 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

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Catherine Demonie, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Medewerkers aan dit nummer

- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactie: Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

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

MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website www.minerva-ebm.be

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

HDD Graphics, 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).

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 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.

Effectief communiceren over risico's en baten

Dominique Roberfroid, Epidémiologiste au KCE

Gedeelde besluitvorming ('shared decision making') over een behandeling veronderstelt dat de arts, op basis van de beschikbare evidentie, openlijk de voor- en de nadelen van verschillende behandelingsopties bespreekt met de patiënt¹. Bij het afwegen van opties is het niet eenvoudig om risico's en kansen uit te leggen. Dat vergt zowel bij de arts² als bij de patiënt vaardigheden om statistische resultaten te interpreteren. Zipkin et al. onderzochten welke methoden het meest geschikt zijn om kansen en risico's te bespreken³. Op basis van hun analyse van 91 studies (waarvan 81% gerandomiseerde), geven de auteurs vier belangrijke boodschappen mee voor de praktijk.

- 1 Visuele hulpmiddelen zoals pictogrammen (zie figuur) of staafdiagrammen geven de patiënt een beter inzicht in de kansen en in de risicobatenverhouding.



Figuur. Voorbeeld van een pictogram. Bron: Better evaluation. Sharing information to improve evaluation. URL: http://betterevaluation.org/evaluation-options/icon_array

- 2 Kansen uitdrukken in reële frequenties ("dat komt voor bij 1 persoon op 20") of in de vorm van een verhouding ("dat gebeurt in 5% van de gevallen"). Het is nog niet duidelijk welke van beide methoden het meest effectief is.
- 3 Kansen uitdrukken in de vorm van absolute risicoreductie ("het risico vermindert van 4% naar 2%") leidt tot een beter inzicht dan kansen uitdrukken in de vorm van relatieve risicoreductie ("het risico vermindert met 50%"). Relatieve risicoreducties zijn meer overtuigend en kunnen op die manier wel een grotere invloed hebben op de keuze van de patiënt, maar moeten voorzichtig aangebracht worden. In beide gevallen is een verduidelijking van het basisrisico vereist.
- 4 Voor patiënten zijn NNT's (Number Needed to Treat) moeilijker te begrijpen dan absolute of relatieve risicoreducties.

In hoeverre een beter begrip van het risico ook een invloed heeft op de therapeutische beslissing, is een andere vraag. Enkele auteurs van de Cochrane Collaboration bogen zich hierover⁴. Volgens hen is er evidentie (van matige kwaliteit) dat beslissingsondersteunende hulpmiddelen de patiënt stimuleren om een actievere rol te spelen in het beslissingsproces.

Verder onderzoek is nodig om deze resultaten te verfijnen en uit te zoeken welke methoden het meest geschikt zijn om risico's en kansen te bespreken in verschillende klinische situaties. Alles wijst er evenwel op dat deze communicatie altijd noodzakelijk is. Visuele hulpmiddelen kunnen hierbij helpen en het gebruik van relatieve risicoreducties of NNT's wordt best vermeden³.

Referenties

1. Adriaenssens N. Huisartsen trainen in shared decision-making vermindert het antibioticumgebruik. *Minerva* 2013;12(4):47-8.
2. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med* 2012;156:340-9.
3. Zipkin DA, Umscheid CA, Keating NL, et al. Evidence-based risk communication: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:270-80.
4. Stacey D, Legare F, Col NF, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 1.

Werkzaamheid en veiligheid van gliflozinen bij patiënten met type 2-diabetes

Achtergrond

Niettegenstaande er veel hypoglykemiërende middelen beschikbaar zijn, blijft type 2-diabetes complex en moeilijk te behandelen. De gliflozinen (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers of SGLT2-remmers) behoren tot de meest recente klasse. In de hier besproken meta-analyse onderzoeken de auteurs hun werkzaamheid en veiligheid en de mogelijke verschillen tussen de verschillende moleculen.

Samenvatting

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, service de Médecine Interne-Hôpital Vésale, CHU de Charleroi; membre du Cerhpac (Groupe d'Épistémologie appliquée et de Clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi)

Referentie

Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:457-66.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database (tot 21 mei 2013)
- clinicaltrials.gov, FDA en EMEA voor ongepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde studies; duur minstens 12 weken; bij patiënten met type 2-diabetes; met vergelijking van een gliflozine met placebo of een hypoglykemiërend middel uit een andere klasse
- exclusiecriteria: patiënten zonder diabetes of met type 1-diabetes
- finale selectie van 25 studies.

Bestudeerde populatie

- 7 524 patiënten in de gliflozinegroep en 3 628 patiënten met een placebo of ander hypoglykemiërend middel
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 56,3 jaar; duur van diabetes gemiddeld 6,1 jaar; HbA1c gemiddeld 8,1% en BMI gemiddeld 31,6 kg/m²
- gemiddelde studieduur: 30 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: effect op HbA1c na 12, 24 en 52 weken versus placebo en versus andere antidiabetica
- secundaire uitkomstmaten: effect op BMI, nuchtere glykemie, totale cholesterol, LDL- en HDL-cholesterol, triglyceriden, systolische en diastolische bloeddruk; incidentie van hypoglykemieën, urineweginfecties en genitale infecties
- incidentie van ernstige ongewenste effecten (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, CVA, acuut coronair syndroom en/of hartfalen, neoplasie, nierinsufficiëntie, breuken en globale mortaliteit)
- intention to treat analyse
- **subgroepanalyses** voor de afzonderlijke gliflozinen en de producten die als vergelijking werden gebruikt
- **meta-regressieanalyse** om de correlatie te exploreren tussen de verschillen in HbA1c over 24 weken en leeftijd, duur van de diabetes, en de aanvangswaarden van HbA1c, nuchtere glykemie en BMI
- evaluatie van de heterogeniteit met de I²-test (na 12 weken) en van **publicatiebias** op basis van een funnel plot volgens de **methode van Begg**.

Klinische vraag

Wat is bij type 2-diabetes de werkzaamheid van de gliflozinen, een nieuwe klasse hypoglykemiërende middelen, op het vlak van HbA1c-controle en wat is hun veiligheidsprofiel?

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ gliflozine versus placebo: significante daling van HbA1c na 12, 24 en 52 weken (resp. 0,5%, 0,6% en 0,6%); voor de resultaten van de subgroepanalyse: zie tabel website
 - ~ gliflozine versus actieve producten: geen significant verschil in HbA1c versus metformine (N=5) na 12 en 24 weken; geen significant verschil versus sitagliptine (N=2) na 12 weken, maar wel een significant verschil in het voordeel van canagliflozine (N=1) na 24 en 52 weken; significant verschil versus dapagliflozine na 12 en 24 weken, maar niet meer na 52 weken
 - ~ versus placebo: significante daling van HbA1c (in meta-regressieanalyse) in studies met jongere patiënten en met een kortere duur van de diabetes en hogere aanvangswaarden van BMI, HbA1c en nuchtere glykemie
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ versus placebo: gliflozinen gaan na 12, 24 en 52 weken gepaard met gewichtsvermindering; significant verschil voor nuchtere glykemie (-1,2 mmol/l (-1,0 tot -1,4); p<0,001), hematocriet (1,4% (0,2 tot 2,7%); p<0,05), systolische (-1,2 mm Hg (-1,4 tot -1,0); p<0,001) en diastolische bloeddruk (-1,9 mm Hg (-2,6 tot -1,2); p<0,001), het verschil voor HDL cholesterol (0,1 mmol/l) is statistisch gezien randsignificants
 - ~ geen significant verschil voor hypoglykemieën versus metformine en DDP-4-inhibitoren, maar wel significant minder hypoglykemieën versus een hypoglykemiërend sulfamide (N=1)
- hogere incidentie van urineweginfecties en genitale infecties met gliflozinen in alle studies (resp. OR van 1,23 (95% BI van 1,03 tot 1,47; p=0,02) en 3,9 (95% BI van 3,0 tot 5,07; p<0,001))
- ernstige ongewenste effecten: het aantal geregistreerde gebeurtenissen was te klein om een statistisch significant resultaat te bekomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gliflozinen effectief zijn voor de behandeling van type 2-diabetes en een bijkomend gunstig effect hebben op gewicht, bloeddruk en HDL-cholesterol. Met uitzondering van genitale en urineweginfecties die wel frequent voorkomen weliswaar meestal in milde vorm, lijken de gliflozinen goed te verdragen.

Financiering van de studie geen specifieke financiering.

Belangenconflicten van de auteurs één van de 3 auteurs verklaart geen belangenconflicten te hebben; de andere auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Voor de selectie van de studies raadpleegden de auteurs de klassieke databanken. We weten niet of ze ook zochten in abstracts van congressen en referentielijsten van gevonden artikels. Twee van de 3 auteurs selecteerden de artikels. Deze 2 auteurs verklaren ook talrijke belangenconflicten te hebben. De derde auteur kwam tussen bij discordantie. De auteurs gebruikten de Jadad-score voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit, maar hielden geen rekening met deze score bij de selectie van de studies. De statistische analyse is correct beschreven, maar de resultaten in de tekst komen niet altijd overeen met de cijfers van de tabellen en de figuren. De nummering van de referenties van de geïncludeerde studies verschilt van figuur tot figuur en correspondeert soms niet met de referentielijst. De geïncludeerde studies zelf geven ook aanleiding tot een aantal problemen. Het grootste deel van deze studies bevat niet 2, maar 3 of meerdere studie-armen, naargelang de dosering van het actieve middel. Eén studie was een non-inferioriteitsstudie die is omgezet naar een superioriteitsstudie, maar alleen na 52 weken. Een andere studie was de uitbreiding van een 24 weken durende studie en excludeerde de patiënten die in de eerste fase slecht reageerden. En nog een andere studie ten slotte was bedoeld om het diuretische effect te evalueren van dapagliflozine.

De auteurs leggen niet uit hoe ze in de meta-analyse tot de resultaten voor de primaire uitkomstmaat kwamen, vertrekkende van studies met zo uiteenlopende protocollen (de auteurs beschikten niet over de individuele gegevens). We kunnen niet nagaan hoeveel patiënten uiteindelijk geïncludeerd waren in de studies. Op basis van de abstracts weten we dat het ging over zeer heterogene patiëntengroepen (zonder voorafgaande behandeling, onvoldoende onder controle met metformine, hypoglykemiërende sulfamiden, insuline...). De evaluatie van publicatiebias gebeurde op basis van een funnel plot met 21 studies die voor de primaire uitkomstmaat resultaten vermeldden na 12 weken. Verschillende studies werden gefinancierd door de farmaceutische industrie, meerdere mede-auteurs zijn werknemer bij deze firma's en sommige publicaties zijn geredigeerd door niet-academische

professionelen¹ die niet tot de auteursgroep behoorden. De belangenconflicten in de studies zijn dus zeer talrijk. De enige test voor heterogeniteit resulteerde in een $I^2=91,5\%$, wat voor de auteurs blijkbaar geen aanleiding was tot bezorgdheid.

Resultaten in perspectief

Vanuit deze kritische, methodologische beschouwingen is er een probleem met de globale geloofwaardigheid van deze publicatie: geen correcte analyse, heterogene patiëntenpopulatie, onduidelijke methode van data-extractie en veel belangenconflicten. De meta-analyse voor de primaire uitkomstmaat is gebaseerd op een analyse van meerdere studie-armen (meerdere verschillende doseringen van het actieve product), waardoor de waarde van deze meta-analyse zeer beperkt is. Ook de subgroepanalyse voor de primaire uitkomstmaat is omwille van dezelfde redenen vrijwel waardeloos. De resultaten van de metaregressie en de analyse van de secundaire uitkomstmaten zijn dus eveneens twijfelachtig. De odds ratio's voor ongewenste effecten zijn louter indicatief. De effecten op lange termijn zijn uiteraard niet evalueerbaar. Het besluit van de auteurs is dus niet gebaseerd op een solide methodologie en alle uitkomstmaten zijn **intermediaire uitkomstmaten** die, in het geval van diabetes en cardiovasculaire aandoeningen, problemen stellen.

De epidemiologie van diabetes is enorm (382 miljoen diabetici in 2013, waarvan 85% met type 2-diabetes²). Iedere nieuwe behandeling moet dus zorgvuldig geëvalueerd worden door de betrokken professionelen. De SGLT2-inhibitoren worden voorgesteld als een nieuwe behandelingsoptie³, met een veelbelovende onderliggende wetenschappelijke geschiedenis⁴. Toch willen we er op wijzen dat de originele molecule (florzine) reeds sinds meer dan 150 jaar wordt gebruikt in laboratoria⁵. Alle studies die tot nu toe gepubliceerd zijn over deze groep moleculen onderzoeken intermediaire criteria. Wat is de logica van deze meta-analyse? Vanwaar het belang om een hypoglykemiërend effect aan te tonen dat al sedert 150 jaar gekend is? Door de diversiteit van de patiënten is de geloofwaardigheid van de betrouwbaarheidsintervallen niet groot. Sinds 40 jaar weten we dat het nuttig is om de gemiddelde glykemie te doen dalen. Een neveneffect van deze strategie is het verminderen of verdwijnen van glycosurie, en een duidelijke verbetering op het vlak van infecties⁶. Nu worden we weer geconfronteerd met moleculen die de glycosurie verhogen. Voor de patiënt (en vooral patiëntes) hangt er een prijskaartje aan vast, namelijk een significante toename van urinaire en genitale infecties. Noch in deze meta-analyse, noch in de abstracts van de studies wordt iets gezegd over asymptomatische bacteriurie bij diabetici, vroeger een wijdverbreid probleem⁷. Om de resultaten van de hier besproken meta-analyse nog beter in perspectief te plaatsen, verwijzen we de lezers naar 2 editoriaalen in Minerva.

In een eerste editoriaal stelden we dat de aanpak voor de behandeling van type 2-diabetes in de literatuur algemeen matig is⁸. In het tweede editoriaal bestempelden we meta-analyses van onvoldoende methodologische kwaliteit als 'pata-analyses', wat duidelijk het geval is voor de hier besproken meta-analyse⁹.

Referenties zie website

Produktnaam
canagliflozine: Invokana®

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit brengt geen enkele relevante nieuwe boodschap aan voor de behandeling van type 2-diabetes. Deze kritische bespreking laat toe om de relevantie van het voorschrijven van moleculen zoals gliflozinen, in vraag te stellen. De verhouding tussen de baten (niet aangetoond) en de risico's (duidelijk op korte termijn en onzeker op lange termijn) is voor Minerva niet gunstig.

Voor de praktijk

Voor zorgverstrekkers maken gliflozinen het plaatje van de beschikbare antidiabetica voor de behandeling van type 2-diabetes alleen maar complexer. De jury van de Belgische consensusvergadering (2012) over de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes besluit dat men best zo weinig mogelijk afwijkt van de as metformine - hypoglykemiërend sulfamide - insuline, behalve onder specifieke voorwaarden¹⁰. De komst van de gliflozinen verandert niets aan dit besluit, dat overigens ook zeer goed geargumenteed is door Prescrire¹¹. Prescrire neemt trouwens de levensverwachting mee in zijn argumentatie, wat vrij zelden gebeurt, maar toch uiterst belangrijk is voor een aandoening zoals type 2-diabetes. Op basis van de huidige beschikbare evidentie zien we geen valide argumenten om een gliflozine voor te schrijven. In België is alleen canagliflozine op de markt en dat is slechts onder bepaalde voorwaarden terugbetaald.

Mag de toedieningsduur van corticosteroiden korter bij exacerbaties van COPD?

Klinische vraag

Achtergrond

De Belgische aanbeveling van BAPCOC raadt bij exacerbaties van COPD in de eerste plaats aan om er zich van te vergewissen dat de inhalatietechniek correct is en vervolgens, indien nodig, een behandeling te (her)starten met bronchodilatatoren of de dosis en/of de frequentie te verhogen, eventueel de toedieningsvorm te wijzigen en, bij onvoldoende respons, te starten met corticosteroiden, nl. 40 mg prednisolon (equivalent aan 32 mg methylprednisolon) gedurende 10 dagen¹. In de recentst gepubliceerde GOLD-richtlijn wijzen de auteurs er op dat de gegevens niet volstaan om met zekerheid een uitspraak te doen over de behandelingsduur met corticosteroiden². Deze richtlijn raadt een kuur aan van 40 mg prednisolon/dag gedurende 5 dagen, om het risico van ongewenste effecten zo klein mogelijk te houden. De GOLD-richtlijn is gebaseerd op een systematische review van de Cochrane Collaboration in 2011. In 2014 verscheen een update van deze Cochrane review die we hier bespreken.

Is een kortere toedieningsduur van corticosteroiden (maximum 7 dagen) even werkzaam als een klassieke behandelingsduur (meer dan 7 dagen) bij volwassenen met exacerbaties van COPD?



Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Referentie

Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 12.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot juni 2014)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden RCT's, literatuuroverzichten en registers van lopende studies (tot juli 2014).

Geselecteerde studies

- RCT's die een kortere behandelingsduur van corticosteroiden vergelijken met een langere (maximum 7 dagen versus meer dan 7 dagen); andere interventies (bronchodilatatoren en antibiotica) waren gestandaardiseerd
- exclusie van studies bij patiënten onder kunstmatige beademing, met astma of een andere respiratoire aandoening
- inclusie van 8 RCT's waarvan 5 in ziekenhuismilieu.

Bestudeerde populatie

- 582 patiënten (529 in ziekenhuismilieu, 28 tot 296 patiënten per studie), die zich aanmeldden op spoeddiensten (Zwitserland) met een exacerbatie van COPD
- gemiddelde leeftijd van 65 tot 73 jaar, 58 tot 84% mannen
- stadium van COPD: ernstig tot zeer ernstig (volgens de classificatie van de GOLD-richtlijn)
- korte kuur duurde 3 tot 7 dagen en de lange kuur 10 tot 15 dagen
- toediening van oraal prednisolon (5 studies, meestal 30 mg/dag); intraveneuze toediening in 3 studies
- definitie acute exacerbatie van COPD: iedere combinatie van toegenomen dyspneu, sputumvolume, purulent sputum, hoest of wheezing.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ therapiefalen (nood aan bijkomende behandeling) over 10 tot 14 dagen
 - ~ herval: nieuwe exacerbatie of heropname omwille van COPD over 14 tot 180 dagen
 - ~ ongewenste effecten (gastro-intestinale bloedingen, gastro-intestinale reflux, congestief hartfalen, coronaire ischemie, slaapproblemen, breuk, depressie) over 10 tot 180 dagen
- andere klinische uitkomstmaten:
 - ~ hyperglykemie tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
 - ~ mortaliteit tijdens follow-up van 14 tot 180 dagen
 - ~ hospitalisatieduur tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
 - ~ kwaliteit van leven (QoL) tijdens follow-up van 30 dagen.

- ~ mortaliteit tijdens follow-up van 14 tot 180 dagen
- ~ hospitalisatieduur tijdens follow-up van 3 tot 14 dagen
- ~ kwaliteit van leven (QoL) tijdens follow-up van 30 dagen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: zie tabel
- andere klinische uitkomstmaten: geen significant verschil voor hyperglykemie, hospitalisatieduur, kwaliteit van leven en mortaliteit.

Tabel. Resultaten voor de primaire uitkomstmaten voor een korte behandelingsduur (3 tot 7 dagen) met systemische corticosteroiden versus een langere behandelingsduur (10 tot 15 dagen): aantal studies (aantal patiënten), Odds Ratio (95% BI) en GRADE-score voor de kwaliteit van de evidentie.

Uitkomstmaat	N (n)	OR (95% BI)	GRADE score
Therapiefalen	4 (457)	0,72 (0,36-1,46)	matig
Herval	4 (478)	1,04 (0,7-1,56)	matig
Ongewenste effecten	5 (503)	0,88 (0,46-1,7)	zwak

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de informatie uit een nieuwe, grote studie de overtuiging versterkt dat 5 dagen orale corticosteroiden volstaat voor de behandeling van volwassenen met COPD. Verder suggereert hun systematische review dat de kans laag is dat een korter durende behandeling (rond de 5 dagen) tot minder goede resultaten leidt dan een langer durende behandeling (10 tot 14 dagen). De kwaliteit van de meeste beschikbare evidentie is matig omwille van precisieproblemen; toekomstig onderzoek zou in belangrijke mate onze overtuiging over het effect kunnen beïnvloeden. Patiënten met milde tot matige COPD waren niet opgenomen in de studies van deze review. Verder onderzoek dat een conventionele langere duur met systemische corticosteroiden vergelijkt met een kortere behandeling bij volwassenen met acute exacerbaties van COPD, blijft noodzakelijk.

Financiering van de studie Breathe Well Centre of Research Excellence, University of Tasmania (Australia); NHMRC Australia, Australian Satellite of the Cochrane Airways Group.

Belangenconflicten van de auteurs de vierde auteur was de hoofdonderzoeker van één studie geïncludeerd in deze review; over de 3 overige auteurs is er niets vermeld.

Methodologische beschouwingen

Zoals voor alle publicaties van de Cochrane Collaborati-on is ook dit systematisch literatuuronderzoek goed uit-gevoerd, met een uitgebreide zoektocht in de literatuur door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en een evalua-tie voor selectiebias, performance bias, detectiebias en **attrition bias**. In de studies door de auteurs geïnclu-deerd in hun meta-analyse was het risico van bias laag. De auteurs evalueerden ook de heterogeniteit (o.a. met de I^2 -test) en voerden sensitiviteitsanalyses uit met het random effects model versus het fixed effects model om risico's van bias en andere mogelijke confounders op te sporen.

De strikte methodologie staat in sterk contrast met de vele beperkingen van de geïncludeerde studies, wat de auteurs zelf ook erkennen. Vijf van de 8 studies zijn niet volledig gepubliceerd. Alleen 4 studies zijn duidelijk dub-bel blind uitgevoerd en in 1 studie zijn deelnemers noch onderzoekers geblindeerd. De duur van de opvolging is (te) kort en variabel, maar in 4 studies ook niet duidelijk vermeld. De criteria voor de inclusie van patiënten zijn niet homogeen en soms onduidelijk beschreven, vooral wat betreft de definitie van een exacerbatie.

Interpretatie van de resultaten

De betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten zijn voor alle uitkomstmaten zeer breed, waardoor de klini-sche relevantie van de bevindingen vermindert.

Bv.: bij een kortdurende behandeling hebben 22 patiën-ten op 1000 minder therapiefalen, maar met een be-trouwbaarheidsinterval van 51 minder tot 34 meer.

In de enige studie met voldoende power (314 patiënten) was een behandeling van 5 dagen niet inferieur aan een behandeling van 14 dagen voor het primaire eindpunt 'tijd tot een volgende exacerbatie' (HR=0,95), maar het betrouwbaarheidsinterval was wel breed: 0,66 tot 1,37. De **drempel voor non-inferioriteit** was vooraf vastge-legd op maximum 15% exacerbaties meer bij een korte kuur (65% versus 50%, of een HR van 1,515).

Niettegenstaande exacerbaties van COPD frequent

voorkomen, zijn de gegevens in dit systematisch litera-tuuronderzoek pover. Om eventuele verschillen op te sporen op het vlak van ongewenste effecten zijn de ge-gevens onvoldoende precies en van lage kwaliteit.

We kunnen de resultaten ook niet extrapoleren naar veel andere patiënten met exacerbaties van COPD die niet in de studies opgenomen waren: o.a. patiënten met matige COPD, patiënten onder kunstmatige beademing.

Op basis van al deze bemerkingen kunnen we ons aan-sluiten bij de besluiten van de auteurs zelf: de kwaliteit van de meeste beschikbare evidentie is matig omwille van precisieproblemen; toekomstig onderzoek zou in be-langrijke mate onze overtuiging over het effect kunnen beïnvloeden. Patiënten met milde tot matige COPD wa-ren niet opgenomen in de studies van deze review. Ver-der onderzoek dat een conventionele langere duur met systemische corticosteroiden vergelijkt met een kortere behandelingsduur bij volwassenen met acute exacerba-ties van COPD, blijft noodzakelijk.

Referenties

1. Elinck K, Vints A, Sibille Y, Gérard B. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. BAPCOC 2009.
2. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Pre-vention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
3. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstruc-tive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2223-31.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is van goede me-thodologische kwaliteit en toont geen verschil aan in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen een korte kuur (3 tot 7 dagen) met syste-mische corticosteroiden en een langere kuur (10 tot 14 dagen) voor de behandeling van exacerbaties van ernstige tot zeer ernstige COPD.

Voor de praktijk

Bij exacerbaties van COPD en na falen van bronchodilatatie raadt de GOLD-richtlijn van 2015 een kuur aan van vijf dagen met systemische corticosteroiden², in de plaats van een behandeling van 10 tot 14 dagen. De hier besproken meta-analyse bevestigt deze aanbeveling, aangezien er geen verschil is tussen de beide behandelingsvormen, maar het is mo-gelijk dat nieuwe, goed opgezette studies deze vaststelling in vraag zullen stellen.

Meer dan één jaar duale plaatjetherapie na drug eluting stents?

Achtergrond

Het risico van arteriële trombose neemt toe na de inplanting van drug eluting stents, vooral binnen de 6 tot 12 maanden na de ingreep. Om dit risico te verminderen wordt bij patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico een combinatie van plaatjesremmers aanbevolen (aspirine + clopidogrel of prasugrel), en dit gedurende 6 maanden na plaatsing van de nieuwe generatie drug eluting stents en gedurende 1 jaar na eender welke revascularisatietechniek voor acuut coronair syndroom¹. Naar aanleiding van de resultaten van vooral observationeel onderzoek bleef er twijfel bestaan over het nut van een langer durende anti-aggregerende behandeling (werkzaamheid versus veiligheid)². Het voordeel van de duale plaatjetherapie na 12 maanden was tot nu toe nog niet aangetoond in een goed opgezette RCT.

Klinische vraag

Welke is de optimale duur op het vlak van werkzaamheid (preventie van trombose en/of klinische gebeurtenissen) en van veiligheid (bloedingsrisico) van een duale anti-aggregerende behandeling na inplanting van een drug eluting stent?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

Bestudeerde populatie

- 9961 patiënten ouder dan 18 jaar; na plaatsing van een drug eluting stent (sirolimus, zotarolimus, paclitaxel, everolimus); tijdens een observationele periode van 12 maanden open-label toediening van 75 mg/dag clopidogrel (ongeveer 65%) of 10 mg/dag prasugrel en 75 tot 162 mg/dag aspirine; gemiddelde leeftijd van 62 jaar; 25 tot 26% vrouwen, gemiddelde BMI van 30,5 kg/m², 30% van de patiënten had diabetes en 75% hypertensie; 25% rookte (huidige roker of roker in het afgelopen jaar), 50,9% had minstens 1 risicofactor voor stenttrombose; ongeveer 90% van de patiënten was afkomstig uit de V.S.
- indicaties voor de stent: 10% myocardinfarct met ST-segmentelevatie en 16% myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie, 17% met onstabiele en 38% met stabiele angor
- na een observationele periode van 12 maanden kwamen de patiënten zonder majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenissen, nieuwe revascularisatie en matig of ernstig bloedingsrisico in aanmerking voor randomisatie; exclusie van patiënten die niet therapietrouw waren aan het thiënoprydine.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter, dubbelblinde studie
- behandeling: aspirine in combinatie met de verderzetting van een thiënoprydine (n=5 020) of aspirine in combinatie met placebo (n=4941) voor 18 bijkomende maanden
- na deze behandeling van 18 maanden volgden 3 maanden follow-up met alleen toediening van aspirine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: cumulatieve incidentie van bevestigde of mogelijke stenttrombose en/of majeure cardio- of cerebrovasculaire ongewenste effecten (gedefinieerd als een **samengesteld eindpunt** van sterfte, myocardinfarct of CVA)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: verschillende elementen van de samengestelde primaire uitkomstmaat
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (non-inferioriteitsanalyse): matige of ernstige bloedingen
- intention to treat analyse voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, met **Kaplan Meier-schatting**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid (verdergezette thiënoprydines versus placebo):
 - ~ cumulatieve incidentie van stenttrombose: 0,4% versus 1,4% (HR 0,29; 95% BI van 0,17 tot 0,48; p<0,001)
 - ~ majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenissen: 4,3% versus 5,9% (HR 0,71; 95% BI van 0,59 tot 0,85; p<0,001)
 - ~ na **multiële imputatie** en ook na de 3 maanden follow-up bleven de resultaten gelijklopend
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid (thiënoprydines versus placebo):
 - ~ myocardinfarct: 2,1% versus 4,1% (HR 0,47; 95% BI van 0,37 tot 0,61; p<0,001)
 - ~ cardiale sterfte: 0,9% versus 1,0% (p=0,98)
 - ~ globale sterfte: 2% versus 1,5% (HR 1,36; 95% BI van 1,00 tot 1,85; p=0,05); bij volledige follow-up (33 maanden) was de globale sterfte wel significant toegenomen in de thiënoprydinegroep (2,3% versus 1,8%; HR 1,36; p=0,04) en hoofdzakelijk te wijten aan niet-cardiovasculaire sterfte (vooral door bloedingen)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (matige tot ernstige bloedingen): 2,5% in de thiënoprydinegroep versus 1,6% in de placebogroep; HR 1,61 (95% BI van 1,21 tot 2,16; p=0,001); vooropgestelde **drempel van non-inferioriteit** voor thiënoprydines niet bereikt en resultaten consistent na meervoudige imputatie en bij de 3 supplementaire maanden follow-up.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het verderzetten van een duale plaatjetherapie tot meer dan een jaar na het plaatsen van een drug eluting stent, in vergelijking met alleen aspirine significant het risico van stenttrombose en van majeure cardio- en cerebrovasculaire ongewenste effecten doet afnemen, maar gepaard gaat met een verhoogd risico van bloedingen.

Financiering van de studie 8 producenten van stents en geneesmiddelen; de stentproducenten waren betrokken bij de opzet van de studie en de gegevensverzameling; Department of Health and Human Services (V.S.), dat verantwoordelijk was voor de wetenschappelijke uitvoering van de studie en voor een onafhankelijke gegevensanalyse.

Belangenconflicten van de auteurs vier van de 22 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze publicatie en tot andere samenwerkingsvormen met producenten van geneesmiddelen of stents.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch goed opgezet. Bij de randomisatie op 12 maanden stratificeerden de auteurs volgens soort stent, ziekenhuis, soort thiënoprydine en aan- of afwezigheid van minstens 1 risicofactor voor stenttrombose. Om een **power** van 85% te bereiken (intention to treat analyse), dienden de auteurs 9 800 patiënten te includeren. De drempel voor non-inferioriteit op het vlak van veiligheid was vastgesteld op 0,8%. Om het probleem van ontbrekende gegevens op te lossen, vergeleken de auteurs de gegevens met deze van alle gerandomiseerde patiënten, waarbij ze gebruik maakten van meervoudige imputatie en logistische regressie. Ze voerden ook **subgroepanalyses** uit met 14 vooraf vastgelegde factoren.

In deze studie werkte de farmaceutische industrie samen met de overheid (FDA en Harvard Clinical Research Institute dat de resultaten analyseerde op een onafhankelijke manier).

Interpretatie van de resultaten

In de hier besproken studie heeft een verdergezette duale plaatjetherapie een gunstig effect dat vooral te wijten is aan de vermindering van het aantal myocardinfarcten. De verdergezette therapie doet evenwel het bloedingsrisico stijgen.

We willen er op wijzen dat de studiepopulatie vrij selectief is: van de 22 866 initiële patiënten met een drug eluting stent is na 12 maanden maar 43,6% gerandomiseerd. De redenen waarom 5 261 patiënten niet in aanmerking kwamen waren divers: o.a. klinische gebeurtenissen (2 638 patiënten waarvan 616 met een ernstige of matige bloeding), geen therapietrouw (1 144 patiënten). Van de 7 644 patiënten die in aanmerking kwamen gaf 76% geen informed consent. Door alleen patiënten te randomiseren die tijdens het eerste jaar therapietrouw waren, geen majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurte-

nissen of bloedingen hadden, kunnen we waarschijnlijk spreken over een populatie met minder risico van latere ongewenste effecten.

We dienen zeer voorzichtig te zijn bij de interpretatie van het verschil op het vlak van globale mortaliteit na 33 maanden in het nadeel van de associatie. Patiënten met kanker waren niet gelijk verdeeld tussen de 2 groepen. Bij exclusie van deze patiënten in een post hoc sensitiviteitsanalyse verdween het verschil in mortaliteit.

Resultaten in perspectief

In een meta-analyse van RCT's vergeleken El-Hayek et al. een korte (3 tot 6 maanden, 4 081 patiënten) met een lange (12 tot 24 maanden, 4 076 patiënten) duale plaatjetherapie na de plaatsing van drug eluting stents³. De auteurs stelden geen verschil vast voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiale sterfte of myocardinfarct: 3,3% bij korte behandeling en 3,0% bij lange behandeling (OR 1,11; 95% BI van 0,87 tot 1,43; $p=0,41$). Het risico van majeure bloedingen nam echter significant toe bij een langerdurende behandeling (0,71%) in vergelijking met een korterdurende behandeling (0,29%) met $p=0,01$ of een OR van 0,41 (95% BI van 0,21 tot 0,81). In 2014 publiceerden Collet et al. de follow-up resultaten van de ARTIC-Interruption-studie⁴. Tijdens het eerste jaar na coronaire stent implantatie hadden deze Franse onderzoekers geen voordeel vastgesteld van een plaatjetherapie met monitoring van de plaatjesfunctie en aanpassing van de plaatjetherapie in functie van de respons, versus een conventionele behandeling zonder controle en wijziging van de behandeling. Van de 2 440 patiënten in de eerste RCT konden de auteurs 1 286 patiënten includeren in een tweede RCT en randomiseren over een groep die de behandeling (thiënoprydine + aspirine) verderzet of een groep die thiënoprydine stopzet (en aspirine verderzet) gedurende 6 tot 18 maanden. In deze follow-up studie bedroeg de mediane opvolgingsduur 17 maanden. De primaire uitkomstmaat bestond uit het samengesteld eindpunt van sterfte, myocardinfarct, stenttrombose, CVA en dringende revascularisatie. Tussen beide groepen was er geen verschil voor de primaire uitkomstmaat. Zowel majeure als mineure bloedingen kwamen meer voor in de groep die de duale therapie verderzette: 1% versus <0,5% (HR 0,15; 95% BI van 0,02 tot 0,073; $p=0,073$). Het ruime betrouwbaarheidsinterval wijst er op dat de studie onvoldoende power had om deze eindpunten te evalueren. Verder benadrukken de auteurs ook dat slechts de helft van de patiënten uit de eerste RCT kon opgenomen worden in deze follow-up studie zodat de resultaten alleen toepasselijk zijn voor patiënten met een laag risico.

Referenties zie website

Produktnamen

- ~ clopidogrel: Plavix® en generieken
- ~ prasugrel: Efient®

Besluit van Minerva

In deze goed opgezette RCT bij een sterk geselecteerde populatie is er een meerwaarde om, na het plaatsen van een coronaire stent, langer dan één jaar een duale plaatjetherapie (thiënoprydine + aspirine) verder te zetten versus alleen aspirine. De incidentie van stenttrombose en van cardio- en cerebrovasculaire gebeurtenissen daalt. Het bloedingsrisico neemt echter significant toe en er is geen effect vastgesteld op globale mortaliteit.

Voor de praktijk

De richtlijn van de ESC (European Society of Cardiology) en de EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) beveelt een duale anti-aggregerende behandeling aan (aspirine + clopidogrel/prasugrel) wanneer er geen verhoogd bloedingsrisico aanwezig is¹. Voor de duur van de behandeling bevelen zij 6 maanden aan na het plaatsen van een nieuw type drug eluting stent en 1 jaar na eender welke revascularisatie-techniek voor coronair syndroom. Een eerdere meta-analyse van RCT's en een RCT gepubliceerd in 2014 brengen onvoldoende argumenten aan om deze aanbevelingen in vraag te stellen^{3,4}. Ook de resultaten van de hier besproken studie leiden niet tot een wijziging van de aanbevelingen.

Cholecystectomie versus afwachtende houding: klinische en economische evaluatie

Achtergrond

Galsteenlijden komt frequent voor, vooral bij vrouwen. Een chirurgische aanpak heeft een belangrijke economische impact¹. De vraag stelt zich of alle galsteenlijders chirurgisch moeten behandeld worden of dat we de behandeling moeten beperken tot patiënten met acute cholecystitis. Deze vraag is des te belangrijker omdat mettertijd door de introductie van laparoscopische cholecystectomie, de chirurgische indicaties uitgebreid zijn. De hier besproken meta-analyse poogt hierop een antwoord te geven.

Samenvatting

Guiding

Jan Lerut, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles

Referentie

Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18:1-101.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses en economische evaluatie

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index (SCI), Bioscience Information Service, Cochrane Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE (1980 tot 9/9/2012)
- lopende studies: World Health Organization International Clinical Trials Registry, Current Controlled Trials, Clinical Trials, National Institute for Health Research Portfolio
- relevante rapporten: congresabstracts van verschillende verenigingen
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- RCT's of niet-gerandomiseerde studies die open of laparoscopische cholecystectomie vergeleken met observatie of conservatieve behandeling van symptomatisch galsteenlijden bij patiënten die in aanmerking kwamen voor een chirurgische interventie in de tweede lijn
- exclusie: editorials, expertopinions, case-reports en niet-Engelstalige studies waarvan er geen vertaling beschikbaar was
- van de 6 779 gevonden publicaties voldeden er 2 RCT's^{2,3} (gepubliceerd in 6 rapporten en van dezelfde Noorse auteursgroep) aan de in- en exclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 201 volwassenen (>18 jaar, mediaan in beide studies resp. 50 en 58 jaar oud met een range van 20 tot 79 jaar); 70% vrouwen; met een echografisch bevestigde eerste episode van ongecompliceerd, symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis
- interventies: cholecystectomie + antibiotica indien nodig (=groep C, n=99) versus observatie of conservatieve behandeling (pijnstillers of anti-inflammatoire middelen indien nodig) (=groep O, n=102)
- exclusiecriteria: ernstige acute cholecystitis, cholangitis, pancreatitis, symptomatisch galsteenlijden gecompliceerd door een ernstige concomitante aandoening, zeer zieke patiënten, patiënten die om één of andere reden niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische interventie, zwangerschap
- gemiddelde opvolgingsduur van 14 jaar (range van 13 tot 16).

Klinische vraag

Is cholecystectomie klinisch werkzaam en kosteneffectief voor alle patiënten met symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis?

Uitkomstmeting

- klinische werkzaamheid tijdens de 14 jaar follow-up:
 - ~ aantal patiënten met cholecystectomie
 - ~ aantal pijnaanvallen (evaluatie met een **VAS-schaal**)
 - ~ mortaliteit
 - ~ majeure en mineure al dan niet chirurgiegerelateerde complicaties, nieuwe operatie, opname
- economische evaluatie: Markov model (kosten en QALY's)
- evaluatie van de heterogeniteit op basis van de I²
- Mantel-Haenszel methode voor het berekenen van de gepoolde relatieve risico's
- analyse volgens het random of fixed effects model naargelang de heterogeniteit.

Resultaten

- statistisch significant verschil in aantal patiënten met cholecystectomie over 14 jaar: 88% in groep C versus 45% in groep O (RR van 0,5; 95% BI van 0,34 tot 0,73; p=0,0004)
- geen statistisch significant verschil in aantal pijnaanvallen en mortaliteit
- statistisch significante verschillen voor groep C versus groep O op het vlak van galsteengerelateerde complicaties (2% versus 14%), acute cholecystitis als complicatie (0% versus 9%), complicaties als gevolg van de operatie (19% versus 7%) en mineure chirurgiegerelateerde complicaties (13% versus 1%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun onderzoek aantoont dat cholecystectomie voor veel symptomatische patiënten nog steeds de voorkeur geniet. De helft van de patiënten in de observatie- of conservatieve behandelingsarm had echter geen chirurgische interventie nodig of liep geen risico's voor complicaties op langere termijn. Een conservatieve aanpak kan voor deze patiëntengroep dus een betrouwbaar alternatief zijn. Vermits er weinig evidentie beschikbaar is, zijn goed opgezette multicenter studies aangewezen.

Financiering van de studie National Institute for Health Research Health Technology Assessment.

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

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch goed opgezet en uitgewerkt, maar kon slechts 2 studies includeren. In- en exclusiecriteria zijn goed beschreven. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de literatuur en onderzochten de risico's van bias met de methodologie van de Cochrane Collaboration. In beide studies was het risico van bias laag, maar het aantal patiënten was evenwel klein. De resultaten zijn duidelijk weergegeven. De auteurs stelden een matige statistische heterogeniteit vast, zowel voor pijn aanvallen als voor cholecystectomie. Bij de analyse van de gepoolde resultaten gebruikten ze de correcte statistische toetsen.

Evaluatie van de kosten-effectiviteit

Tot op heden beschikken we niet over een economische evaluatie van chirurgie versus afwachterende houding. We vinden wel studies die het effect vergeleken van een onmiddellijke versus een uitgestelde cholecystectomie⁴⁻⁶. Andere studies vergeleken open en laparoscopische cholecystectomie.

Voor de hier besproken meta-analyse ontwikkelden de auteurs een 'Marko de novo' model waarmee ze beide interventies konden evalueren op het vlak van kosteneffectiviteit en klinische werkzaamheid (gemeten in QALY's of 'quality-adjusted life-years').

Patiënten in de conservatieve behandelingsgroep hadden een significant hoger risico van complicaties. Acute pancreatitis en galstenen komen niet frequent voor, maar zijn wel ernstig. In de conservatieve behandelingsgroep moest 45% van de patiënten doorverwezen worden voor chirurgie, terwijl in de chirurgiegroep de interventie bij 10 tot 12% van de patiënten vermeden werd.

Bijna de helft van de patiënten met ongecompliceerd galsteenlijden had geen chirurgische interventie nodig.

Besluit van Minerva

Uit deze goed uitgevoerde meta-analyse van slechts 2 RCT's met een beperkt aantal patiënten blijkt dat een conservatieve behandeling van asymptomatisch of symptomatisch galsteenlijden (galkoliek, ongecompliceerde cholecystitis) een therapeutisch aanvaardbare en economisch gunstige optie kan zijn. Cholecystectomie is werkzamer, maar duurder. Vergeten we bij galsteenlijden ook niet het risico van majeure levensbedreigende complicaties zoals choledocholithiasis, acute of necrotiserende pancreatitis en angiolitis.

Voor de praktijk

De SAGES-richtlijnen (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons) bevelen sedert 2010 bij acute cholecystitis onmiddellijke laparoscopische cholecystectomie aan (Niveau I, GRADE A), omdat hierdoor het risico van complicaties en verhoogde hospitalisatiekosten daalt⁷. De Haute Autorité de Santé in Frankrijk raadt aan om chirurgisch in te grijpen binnen de 72 eerste uren (geen niveau van bewijskracht aangegeven)⁸. Minerva besprak in 2014 een methodologisch goed opgezette studie die deze aanbevelingen bevestigde^{5,6}. Deze studie besloot dat een snelle laparoscopische chirurgie (ideaal gezien binnen de 24 uur) gunstig is voor alle patiënten met acute cholecystitis, tenminste als hun gezondheidstoestand dit toelaat.

De resultaten van de hier besproken meta-analyses zouden deze aanbevelingen in vraag kunnen stellen. Er is echter meer prospectief onderzoek nodig om uit te maken welke patiënten met ongecompliceerd symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis al dan niet in aanmerking komen voor cholecystectomie.

Chirurgie is duurder, maar werkzamer op het vlak van preventie van frequent optredende complicaties zoals acute cholecystitis. Anderzijds is bij een chirurgische interventie de kans op chirurgische complicaties groter. Een conservatieve behandeling zou verdedigbaar kunnen zijn omdat deze minder duur is, maar daar staat tegenover dat deze behandeling minder werkzaam is. Besluiten formuleren over het economische aspect is alleen mogelijk als er zeer gedetailleerde analyses beschikbaar zijn die alle medische en paramedische consultaties in rekening brengen samen met het geneesmiddelengebruik als gevolg van de aandoening.

Resultaten in perspectief

Hoewel deze meta-analyse maar 201 patiënten includeerde, is ze toch interessant omdat ze het dogma dat iedere patiënt met galstenen automatisch in aanmerking komt voor een chirurgische interventie in vraag stelt. Het belangrijkste resultaat van deze meta-analyse is dat bij de helft van de (asymptomatische of weinig symptomatische) galsteenlijders een conservatieve behandeling kan overwogen worden. De stelling dat bij iedere patiënt met gecompliceerd galsteenlijden sowieso chirurgie vereist is, gaat dus niet meer helemaal op. Cholecystectomie is duurder, maar is wel werkzamer en voorkomt complicaties zoals acute cholecystitis. Als we opteren voor een conservatieve of een afwachterende behandeling, mogen we de risico's van ernstige complicaties niet vergeten, bijvoorbeeld acute (necrotiserende) pancreatitis en verharding van de galwegen.

Deze meta-analyse laat niet toe om op een correcte en duidelijke manier risicogroepen te identificeren, noch om te bepalen bij welke patiënten men eventueel de verschillende therapeutische keuzemogelijkheden kan voorleggen en bespreken, zonder de patiënt in gevaar te brengen. De helft van de patiënten met symptomatisch galsteenlijden conservatief behandelen heeft belangrijke economische en medische gevolgen. Daarom is het noodzakelijk om goed opgezette, prospectieve studies te lanceren die onderzoeken of een conservatieve behandeling van weinig of asymptomatisch galsteenlijden verantwoord is, en zo ja, bij welke patiënten.

Referenties

1. Kim WR, Brown J, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-42.
2. Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, et al. A randomized controlled study of uncomplicated gallstone disease with a 14-year follow up showed that operation was the preferred treatment. *Dig Surg* 2011;28:270-6.
3. Schmidt M, Søndena K, Vethrus M, et al. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1251-6.
4. Wilson E, Gurusamy K, Glud C, Davidson BR. Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg* 2010;97:210-9.
5. Lerut J. Acute cholecystitis: onmiddellijke of uitgestelde laparoscopische cholecystectomie? *Minerva* 2014;13(9):110-1.
6. Gutt CN, Encke J, Köninger J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93.
7. SAGES. Guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons, January 2010.
8. HAS. Quand faut-il faire...une cholécystectomie? Haute Autorité de Santé, janvier 2013.

Langdurige anti-aggregerende behandeling met clopidogrel en aspirine: verhoogde mortaliteit?

Achtergrond

In de CHARISMA-studie (2006) bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of met meerdere cardiovasculaire risico's nam bij de associatie van clopidogrel + aspirine het bloedingsrisico toe in vergelijking met aspirine alleen^{1,2}. De associatie was evenmin gunstig voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor globale mortaliteit en voor cardiovasculaire sterfte was er evenwel geen verschil. De SPS-3-studie (2012) onderzocht dezelfde behandeling bij patiënten met een lacunair herseninfarct en stelde vast dat bij de associatiebehandeling de mortaliteit significant toenam³. In de DAPT-studie (2014) kregen patiënten na stentplaatsing een duale, langdurige behandeling met aspirine + clopidogrel, prasugrel of placebo^{4,5}. Bij een duale behandeling versus alleen aspirine gedurende 30 maanden lijkt het risico van sterfte toe te nemen in vergelijking met een behandeling van 12 maanden. Brengt een systematische review van de studies met langdurige duale plaatjetherapie wat meer duidelijkheid in deze uiteenlopende resultaten?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:79-8.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 1 oktober 2014)
- niet-gepubliceerde gegevens van de DAPT-studie⁴ waaraan 4 van de 8 auteurs van de hier besproken systematische review meewerkten.

Geselecteerde studies

- 14 RCT's die het effect vergeleken van een duale, langdurige anti-aggregerende behandeling (minstens 6 maanden, dikwijls 12 maanden, maximum 24 maanden) met een korte (≤ 6 maanden, in de praktijk 1 tot 6 maanden) anti-aggregerende behandeling van alleen aspirine (N=8) of duale therapie (N=6); gepubliceerd vóór 1 oktober 2014 (+ de gegevens van de DAPT-studie); minstens 100 deelnemers; resultaten beschikbaar na minstens 1 jaar
- behandeling met P2Y₁₂ receptorantagonisten: de traag reversibele (de thiënoprydines ticlopidine, clopidogrel en prasugrel) of de kort- en snelwerkende reversibele (ticagrelor)
- studies gepubliceerd in het Engels.

Bestudeerde populatie

- in het grootste deel van de studies werd het thiënoprydine clopidogrel onderzocht, slechts enkele studies onderzochten prasugrel
- 69 644 deelnemers:
 - ~ 42 616 patiënten (N=10; 3,2% sterfte) met coronaire pathologie (na percutane interventie of acuut coronair syndroom)
 - ~ 851 patiënten (N=1; 4,8% sterfte) die revascularisatie ondergingen voor perifeer arterieel lijden
 - ~ 3 020 patiënten (N=1; 6,3% sterfte) na lacunair CVA
 - ~ 15 603 patiënten (N=1; 4,8% sterfte) met hoog risico van atherotrombotische gebeurtenissen
 - ~ 7 554 patiënten (N=1; 22% sterfte) met voorkamerfibrillatie.

Klinische vraag

Wijzigt de langdurige associatie van een tweede plaatjesremmer en aspirine het risico van sterfte (globale sterfte of al dan niet cardiovasculaire sterfte) in vergelijking met aspirine alleen of met een kortere behandeling?

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, niet-cardiovasculaire mortaliteit
- random effects model met Bayesiaans hiërarchisch model
- resultaten uitgedrukt in Hazard Ratio met 95% BI en berekening van het logaritme van de Hazard Ratio.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ globale mortaliteit (N=14): duale, langdurende behandeling versus aspirine of korte behandeling: HR van 1,05 (95% BI van 0,96 tot 1,19)
 - ~ cardiovasculaire mortaliteit (N=12): HR van 1,01 (95% BI van 0,93 tot 1,12)
 - ~ niet-cardiovasculaire mortaliteit (N=11): HR van 1,04 (95% BI van 0,90 tot 1,26).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling niet gepaard gaat met een verschil in risico van globale, cardiovasculaire of niet-cardiovasculaire sterfte in vergelijking met alleen aspirine of met een korte duale anti-aggregerende behandeling.

Financiering van de studie geen.

Belangenconflicten van de auteurs 4 van de 8 auteurs vermelden diverse vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's of van firma's die medische hulpmiddelen produceren; de 4 overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is correct. Drie auteurs zochten onafhankelijk van elkaar de literatuur op in verschillende databanken. Twee auteurs verwerkten de gegevens en evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies (criteria van de Cochrane Collaboration). Bij discordantie kwam een derde auteur tussen. Ze stelden een gering risico van bias vast. De **funnel plot** laat veronderstellen dat er geen sprake was van **publicatiebias**. Bij de statistische analyse hielden de onderzoekers rekening met de heterogeniteit tussen de studies (methode, populaties, opvolgingsduur) door een random effects analyse toe te passen gecombineerd met een Bayesiaans model. De heterogeniteit in de 14 studies was gering ($I^2=26,5\%$). De auteurs voerden sensitiviteitsanalyses uit en vonden consistente resultaten bij sequentiële exclusie van iedere studie. Ook na analyse van alleen de studies bij patiënten met coronaire pathologie bleven de resultaten consistent. De **metaregressie-analyse** toonde evenmin een effect aan van behandelingsduur op de HR.

Zeven van de 14 studies waren **open-label**, maar dat heeft zeer waarschijnlijk geen invloed gehad op de resultaten voor mortaliteit.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont dus geen toename noch een daling aan in mortaliteit bij een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling van patiënten met zeer uiteenlopende cardiovasculaire risico's (incidentie van sterfte varieert naargelang de populatie in de verschillende studies van 3,2 tot 22%). In hun bespreking wijzen de auteurs op de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde populaties en stellen ze dat, op basis van de credibiliteitsintervallen, een relatieve toename in mortaliteit van 19% niet kan uitgesloten worden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit, maar met een klinisch heterogene populatie, toont geen verschil aan op het vlak van mortaliteit (globaal, cardiovasculair, niet-cardiovasculair) tussen een langdurige (12 tot 24 maanden), duale anti-aggregerende behandeling (clopidogrel of prasugrel + aspirine) en eenzelfde kortdurende behandeling (≤ 6 maanden) of alleen aspirine.

Voor de praktijk

Omwille van het verhoogde bloedingsrisico is op dit ogenblik een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling (> 12 maanden) voor geen enkele indicatie aanbevolen, ook al wordt deze dikwijls toegepast. Het voordeel van een langdurige duale behandeling versus een korte behandeling of versus alleen aspirine, voor de preventie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen varieert naargelang de indicaties en naargelang de studies. Het bloedingsrisico is echter wel vastgesteld. De hier besproken meta-analyse brengt geen argumenten aan die nuttig kunnen zijn om te komen tot een eventuele individuele beslissing voor het verderzetten van een duale anti-aggregerende behandeling in functie van een specifieke indicatie, het atherotrombotische risico en het bloedingsrisico.

Omwille van het geringe aantal geïncludeerde studies, zijn de resultaten waarschijnlijk niet toepasbaar voor andere pathologieën (post acuut coronair syndroom, ...) en evenmin voor hoogrisicopatiënten die uitgesloten waren. De individuele patiëntkenmerken zijn niet opgenomen in de hier besproken publicatie en ook niet in de analyse, waardoor we de klinische relevantie van de besluiten moeten relativiseren.

Het lijkt alsof sommige auteurs (o.a. de hoofdauteur) zich willen veilig stellen. Tegelijkertijd is immers de DAPT-studie gepubliceerd, waarin een toename van de niet-cardiovasculaire mortaliteit is vastgesteld bij een duale, langdurige anti-aggregerende behandeling na het plaatsen van drug eluting stents^{4,5}. Door de resultaten van de DAPT-studie samen te voegen met andere studies bij patiënten met coronair lijden of in sommige studies met een andere cardiovasculaire aandoening, gaat het risico van toename in mortaliteit verloren. Een langdurige anti-aggregerende behandeling heeft ook geen voordeel op het vlak van mortaliteit. Het risico van bloedingen verhoogt daarentegen wel met een langdurige, duale therapie. Het potentiële klinische voordeel van een langdurige behandeling moet dus individueel beoordeeld worden in functie van de indicatie van de behandeling, van het trombotische risico bij het plaatsen van stents en van het bloedingsrisico, o.a. gastro-intestinaal (zie verder).

Andere publicaties

De CHARISMA-studie vergeleek de associatie van clopidogrel (75 mg per dag) en aspirine (75 tot 162 mg per dag) versus een monotherapie met aspirine bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of met een bewezen cardiovasculaire aandoening^{1,2}. Deze studie toonde aan dat de associatie geen enkel voordeel biedt, maar dat het bloedingsrisico stijgt. Het is de grootste studie in de hier besproken meta-analyse.

In 2014 publiceerden we online een korte bespreking van een retrospectieve cohortstudie bij 60-plussers uit de V.S.^{6,7}. Deze cohortstudie toonde aan dat de associatie van aspirine met een andere plaatjesremmer het risico van gastro-intestinale bloedingen doet toenemen, en van hieraan gerelateerde transfusies en hospitalisaties.

Referenties

1. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
3. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RC, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
5. Chevalier P. Meer dan één jaar duale plaatjetherapie na drug eluting stents? *Minerva* 2015;14(5):57-8.
6. Chevalier P. Associaties van antitrombotische behandelingen bij ouderen: de risico's. *Minerva online* 15/09/2014.
7. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.

Hoe omgaan met ontbrekende gegevens in RCT's?

Ontbrekende gegevens en attrition bias (bias door selectieve uitval of exclusie van patiënten na de randomisatie)

Voor de analyse van de gegevens in een RCT geniet een intention to treat analyse de voorkeur (behalve bv. bij een non-inferioriteitsstudie). Een intention to treat analyse behoudt immers de oorspronkelijke verdeling van de randomisatie. Bovendien weerspiegelt ze ook het best het effect van de behandeling in de dagelijkse praktijk^{1,2}.

Hoewel onderzoekers vaak veel inspanningen doen, zijn op het einde van een studie de gegevens van de gekozen uitkomstmaten niet altijd voor alle patiënten beschikbaar.

Illustratie: Minerva publiceerde in 2011 de bespreking van een studie over het effect van indacaterol voor de behandeling van COPD (3,4). De studie-uitval was verschillend in de 4 groepen (2 verschillende doses indacaterol, formoterol en placebo) en varieerde van 23 tot 32%.

Wanneer de analyse alleen gebeurt met de patiënten die de studie beëindigden en de gegevens negeert van de patiënten die zijn uitgevallen omwille van ongewenste effecten of andere onbekende redenen, kan er vertekening optreden (attrition bias). Deze vorm van vertekening kunnen we oplossen door een intention to treat analyse te combineren met een vervanging van de ontbrekende gegevens. Dat is des te belangrijker als de studie-uitval te maken heeft met specifieke patiëntkenmerken (bv. prognose). Mogelijk zijn de nieuw ontstane groepen niet meer vergelijkbaar voor dit kenmerk. Anderzijds kan de initiële verdeling wel vergelijkbaar blijven voor prognose, maar kan de studie-uitval omwille van de prognose (sterk) verschillen naargelang de studie-armen.

De Nederlandse auteurs Groenwold et al. illustreerden de problemen van studie-uitval en ontbrekende gegevens en de consequenties voor de effectgrootte van een behandeling aan de hand van 3 voorbeelden⁵.

Uitgangspunt: een RCT onderzoekt het effect van behandeling A versus placebo. Geslacht is een belangrijke risicofactor voor de te evalueren uitkomstmaat: incidentie van 30% bij mannen zonder behandeling versus 10% bij vrouwen. Bij aanvang van de studie waren er in iedere behandelingsgroep evenveel mannen als vrouwen (500/500).

Scenario 1: van alle patiënten zijn de gegevens beschikbaar. Het resultaat is een RR van 0,80 en dus heeft de behandeling een gunstig effect.

Scenario 2: alle vrouwen in behandelingsgroep A verlaten de studie (bv. omdat ze gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten); bijgevolg blijven alleen de mannen over en die lopen een hoger risico. Het resultaat is een RR van 1,20 en dus heeft de behandeling een nadelig effect.

Scenario 3: in iedere studie-arm bedraagt de studie-uitval 25%. Op het eerste zicht zouden we kunnen denken: geen probleem, de studie-uitval is namelijk dezelfde in beide groepen. Echter, in de behandelingsgroep verlaten alleen vrouwen de studie en in de placebogroep alleen mannen. En het aanvangsrisico voor de uitkomst is verschillend voor mannen en vrouwen! Het resultaat is een RR van 1,12 en dus heeft de behandeling een negatief effect.

Vervanging van ontbrekende gegevens

Om dit soort fouten te vermijden stellen Groenwold et al. voor om bij de rapportering van de studie duidelijk voor elke studie-arm de initiële patiëntkenmerken te vermelden. Daarnaast is het evenwel ook nodig om de kenmerken te vermelden van de patiënten die opgenomen zijn in de analyse. Dat is vooral belangrijk voor kenmerken met een prognostische waarde... voor zover deze kunnen vastgesteld worden. In observationeel onderzoek kan men corrigeren (voor geslacht bijvoorbeeld) en komen tot een niet-vertekend, gecorrigeerd resultaat. In RCT's gebruikt men statistische technieken zoals multipale imputatie en inverse probabiliteitsweging, met de respectievelijke voordelen van elke methode⁶.

Besluit

Om te weten of er sprake is van bias omwille van ontbrekende gegevens kunnen we bij de lectuur van een studie volgende aspecten controleren: de initiële deelnemerskenmerken in de verschillende studie-armen, een gelijke verdeling van de kenmerken over de studie-armen, hoeveel deelnemers de studie verlaten (ontbrekende gegevens) en het motief van de studie-uitval. Een pluspunt in studies is de vermelding van de kenmerken van de deelnemers die de studie beëindigden en indien nodig, een vervanging van de ontbrekende gegevens met een statistisch valide methode.

Referenties zie website

Scenario 1: gegevens van alle patiënten zijn beschikbaar.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	40/500	50/500
Mannen	120/500	150/500
	160/1 000	200/1 000
RR = Re/Rc = (160/1 000)/(200/1 000)=0,16/0,2=0,80		

Scenario 2: de gegevens van alle vrouwen ontbreken.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	-	50/500
Mannen	120/500	150/500
	120/500	200/1 000
RR = Re/Rc = (120/500)/(200/1 000)=0,24/0,2=1,20		

Scenario 3: in iedere studie-arm bedraagt de studie-uitval 25%.

	Behandeling	Placebo
Vrouwen	20/250	50/500
Mannen	120/500	75/250
	140/750	125/750
RR = Re/Rc = (140/750)/(125/750)=0,187/0,167=1,12		

Attrition bias

Een systematische fout die kan optreden wanneer selectief personen uitvallen of worden geëxcludeerd of uitvallen na randomisatie. Bijvoorbeeld, het selectief uitvallen van patiënten wegens ongewenste effecten (dropout), onvolledige gegevens of om onbekende redenen (lost to follow-up).

Drempel voor non-inferioriteit

De drempel voor non-inferioriteit (ΔC) is de hoogst mogelijke waarde van de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het effect van een nieuwe behandeling versus een vergelijkingsproduct, om zeker te zijn dat de nieuwe behandeling niet minder effectief is; op basis van expertenadvies kiest men een drempel die de helft bedraagt van het afkappunt voor superioriteit.

Funnel plot van Begg

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. In een funnel plot volgens de methode van Begg wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen de standaard fout (standard error) van het gestandaardiseerde gemiddelde verschil. De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Eng: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat er studies ontbreken.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Wanneer voor sommige variabelen gegevens ontbreken bij sommige personen, kunnen de resultaten van een analyse die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden, vertekend worden. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken: benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt de meervoudige imputatie. Bij meervoudige imputatie worden de data meerdere malen geïmputeerd en wordt er rekening gehouden met de onzekerheid in de geïmputeerde waarde.

Intermediaire uitkomstmaat

Intermediaire eindpunten zijn afgeleide parameters, die meestal alleen indirect samenhangen met harde eindpunten. De serumlipidenwaarden bijvoorbeeld kunnen beschouwd worden als intermediaire eindpunten in onderzoek naar het effect van medicatie waarbij cardiovasculair overlijden een harde uitkomst is. Wanneer er geen directe relatie is aangetoond tussen het intermediaire eindpunt en relevante harde eindpunten, is de waarde van studies die slechts intermediaire eindpunten weergeven zeer beperkt.

Kaplan-Meier curve

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

Meta-regressie

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekenmerken (bijvoorbeeld 'concealment of allocation', uitgangrisico, timing van de interventie) en de studieresultaten (de grootte van het effect in elke studie).

Open (label) onderzoek

Bij een open onderzoeksopzet zijn behandelaars en deelnemers op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

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

Publicatiebias is een vorm van vertekening die een belangrijke rol speelt bij meta-analyses. Publicatiebias heeft te maken met de selectieve publicatie van studies, namelijk wanneer de publicatie afhankelijk is van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. 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.

Samengesteld eindpunt

Het eindpunt van een studie is 'samengesteld' als het verschillende elementen bevat zoals bijvoorbeeld de combinatie van myocardinfarct, angor en mortaliteit. Een samengesteld eindpunt kan problemen stellen wanneer het meest doorwegende element (meest frequente, meeste voordeel van een behandeling) klinisch weinig relevant is.

Subgroepanalyse

In een subgroepanalyse analyseert men de resultaten van een subgroep van de totale onderzoekspopulatie apart. Indien men subgroepanalyse toepast, dient dit vooraf in het onderzoeksprotocol te zijn vastgelegd.

Visueel analoge schaal - VAS

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.). Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart. Veel pijn -----
- geen pijn

Ernstige exacerbaties van astma: fluticason of een combinatie van fluticason met vilanterol?

Referentie

Bateman ED, O'Byrne WW, Busse WW, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax* 2014;69:312-9.

Duiding

Alain Van Meerhaeghe –CERHPAC, CHU-Charleroi

Besluit

De vaste associatie fluticasonfuoraat + vilanterol in een eenmalige dosis per dag vermindert in beperkte mate de kans op een ernstige exacerbatie na 52 weken in vergelijking met fluticason in monotherapie (risicoverschil van 3,1%). Volgens de huidige gegevens veroorzaakt fluticason wel meer ongewenste effecten dan de andere inhalatiecorticosteroiden. Vilanterol is een nieuwe molecule en tot nader order blijft het aangewezen om meer onderbouwde en goed gekende langwerkende bèta-2-mimetica te gebruiken.

Paroxismale voorkamerfibrillatie: radiofrequentieablatie versus antiaritmica

Referentie

Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700.

Duiding

Philippe Delmotte, Service de Cardiologie, CHU Ambroise Paré, Mons

Besluit

In deze studie van goede methodologische kwaliteit is radiofrequentieablatie effectiever dan antiaritmica als initiële behandeling van paroxismale voorkamerfibrillatie. Dat effect is echter bescheiden (meer dan de helft van de patiënten in de ablatiegroep had een recidief) en gaat gepaard met een verhoogd risico van potentieel ernstige ongewenste effecten.

De complexiteit van een consultatie in de huisartspraktijk

Referentie

Procter S, Stewart K, Reeves D, et al. Complex consultations in primary care: a tool for assessing the range of health problems and issues addressed in general practice consultations. *BMC Fam Pract* 2014;15:105.

Duiding

Laetitia Buret, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Besluit

Deze onderzoekers ontwikkelden een instrument om de complexiteit van consultaties in de huisartspraktijk in kaart te brengen. Ze beschrijven het aantal problemen en de diversiteit van de problemen die zich aanbieden in de huisartspraktijk. Het ontwikkelingsproces van dit instrument weerspiegelt duidelijk de complexiteit van de interacties binnen een consultatie. De betrouwbaarheid en het nut van het instrument moeten nog in andere onderzoeken geëvalueerd worden.

Hoe een resttrombose onderscheiden van een nieuwe acute trombose?

Referentie

Tan M, Mol GC, van Rooden CJ, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood* 2014;124:623-7.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze studie toont aan dat Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) een accurate methode is voor de diagnostiek van een acute ipsilaterale recidiverende DVT, een differentiaaldiagnose die niet mogelijk is met compressie-echografie. De haalbaarheid van deze diagnostische aanpak in België is nog niet geëvalueerd.

Prikkelbaredarmsyndroom en chronische constipatie: probiotica, prebiotica of synbiotica?

Referentie

Ford AC, Quigley EM, Lacy BF, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-61.

Duiding

Ramon Cohen, médecine générale

Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op heterogene studies, toont aan dat probiotica een statistisch significant gunstig effect hebben op buikpijn bij patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom. Over het effect van probiotica bij chronische constipatie kunnen we geen uitspraak doen. Andere studies zijn nodig om een eventueel effect aan te tonen van prebiotica en synbiotica.