

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

September 2013
volume 12 ~ nummer 7

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Naar een gepersonaliseerde zorg of rekening houden met gezondheidsdoelstellingen?	79
	Michel De Jonghe	
MINERVA	Persisterend astma: intermitterend of dagelijks inhalatie-corticosteroiden?	80
	Frédéric Pierart, Pierre Chevalier	
	Intraveneuze trombolysie versus endovasculaire therapie voor de behandeling van een acuut ischemisch cerebrovasculair accident	82
	André Peeters	
	Welke vorm van kinesitherapie voor gonartrose?	84
	Gilles Henrard	
	Depressie resistent aan antidepressiva: cognitieve gedragstherapie toevoegen?	86
	André Crismer	
	Ticlopidine en clopidogrel: zinvol als cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes?	88
	Pierre Chevalier	
EBM-BEGRIPPEN	Evaluatie van de werkzaamheid van een behandeling: valkuilen en voorstellen	90
	Pierre Chevalier	
VERKLARENDE WOORDENLIJST		91



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Redactie

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

Medewerkers aan dit nummer

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

Belangenconflict

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

Secretariaat

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

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

Abonnementen

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

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

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

Naar een gepersonaliseerde zorg of rekening houden met gezondheidsdoelstellingen?

Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

De beste zorg bieden aan patiënten is een primaire doelstelling voor huisartsen of specialisten. Naarmate we meer ervaring opdoen kunnen we beter een pathologie herkennen, de spontane evolutie inschatten, en de aanpak (curatief, symptomatisch, preventief, palliatief) en de doelstelling (vermindering van mortaliteit of morbiditeit, behoud of verbetering van functionele capaciteiten of kwaliteit van leven) bepalen. De maatschappij en de juridische wereld vragen ons ook om rekening te houden met doelstellingen die voor de patiënt relevant zijn: het financiële aspect, de mogelijkheid zich te ontspannen, de verbetering van de kans op slagen van professionele of persoonlijke plannen¹.

Primaire uitkomstmaten van studies zoals mortaliteit, morbiditeit (op basis van klinisch relevante parameters) en veiligheid, zijn optimaal om de risicobatenverhouding van een nieuwe beschikbare behandeling te beoordelen. Het klinische voordeel van een nieuw geneesmiddel kunnen we best inschatten aan de hand van de NNT (ondanks de beperkingen²), en met dit hulpmiddel kunnen we de betrokken patiënt zo objectief mogelijk informeren. Een dergelijke objectieve, nauwkeurige evaluatie gebeurt evenwel op basis van populaties en niet op basis van één specifieke persoon. Een overlijden heeft dezelfde betekenis in de controlegroep als in de interventiegroep. Hetzelfde geldt voor de pathologie: wanneer een patiënt een CVA of een myocardinfarct meemaakt, is dat geen half CVA of een half myocardinfarct omdat de patiënt alle medicamenteuze aanbevelingen goed volgde of trouw het voorgeschreven geneesmiddel innam. Er is geen halve maat mogelijk!

Een patiënt kan ook altijd een geneesmiddel weigeren. Wat gebeurt er als bv. op het cardiologische vlak een patiënt na discussie vraagt om een geneesmiddel niet voor te schrijven? Binnen een bepaalde periode zal zich bij één extra patiënt een eerste cardiovasculair accident voordoen. Bij wie dit zal gebeuren, kunnen we vooraf niet weten. Voor de andere patiënten zal er niets veranderen op cardiovasculair niveau, of we iets doen of niet. Integendeel, aan al deze patiënten een statine voorschrijven stelt hen bloot aan de ongewenste effecten en de mogelijke interacties van het geneesmiddel. Daarom zouden we liefst alleen deze patiënten behandelen die er werkelijk baat zullen bij hebben en een medicamenteuze behandeling vermijden bij de patiënten bij wie in geen geval iets zal veranderen. Ondanks specifiek onderzoek over gepersonaliseerde zorg, kunnen we momenteel deze patiënten niet identificeren³.

Over de functionele gevolgen van een cardiovasculair accident kunnen we evenmin iets vertellen aan de patiënt: zijn de gevolgen van het nieuwe geneesmiddel al dan niet ernstiger dan de gevolgen van een placebo of van een referentiegeneesmiddel? Dat zijn uitkomstmaten die in de betreffende studies niet zijn onderzocht. We weten dus niet in welke mate de keuze van de patiënt een beperking zal vormen op het financiële, professionele en persoonlijke vlak na een cardiovasculair accident.

In afwachting van de mogelijkheid om de zorg uitermate te personaliseren (met het nodige bewijs dat deze aanpak inderdaad effectief een klinische meerwaarde biedt voor de pa-

tiënt), zijn er twee maatstaven die uiteindelijk een rol spelen bij het nemen van een beslissing over de behandeling. De eerste situeert zich op het economische vlak. Als de risicobatenverhouding positief is en economisch aanvaardbaar voor het financieringsstelsel van de gezondheidszorg, wordt de therapeutische optie beschouwd als doelmatig en zal deze geïntegreerd worden in de aanbevelingen voor goede praktijk. Als de risicobatenverhouding negatief is zal de therapeutische optie niet aanbevolen worden, ook al zijn de resultaten statistisch positief. Deze eerste benadering is momenteel goed onderbouwd, maar bij het opstellen van richtlijnen spelen belangenconflicten dikwijls nog een negatieve rol⁴. Het tweede criterium houdt rekening met de gezondheidsdoelstellingen van de patiënt. De hulpverlener gaat na wat er te verwachten valt van een therapeutische optie, geeft hierover op een adequate en begrijpelijke manier alle mogelijke informatie aan de patiënt, en kijkt of dit overeenkomt met de gezondheids- en levensverwachtingen van de patiënt. Deze gezondheidsdoelstellingen bepalen overstijgt de beperkte biomedische context en gelukkig kunnen we hier gebruik maken van andere domeinen dan alleen de medische. Zo biedt bv. de juridische wereld hierover een ruim aantal denkpistes aan¹. Naar onze mening is het aan de artsen om rekening te houden met deze wettelijk toonaangevende factoren en om ze bruikbaar te maken binnen de gezondheidszorg. Het is de taak van de zorgverstrekker om deze aspecten te verhelderen met het oog op een gezamenlijke eindbeslissing en om de patiënt zo goed mogelijk te begeleiden bij deze keuzes.

Evidence-Based Medicine krijgt dikwijls het verwijt 'alleen maar' aandacht te hebben voor de werkzaamheid. We lezen vaak als besluit: "deze studie toont aan dat er geen bewijs is voor het nut van...". Op welke manier kan men een bepaalde therapeutische houding aanbevelen aan artsen als er geen statistisch en klinisch relevant bewijs beschikbaar is? De keuze van de patiënt is hierbij primordiaal. In een vroeger editoriaal van Minerva "Multimorbiditeit: van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg" wezen we al op het belang van de eerstelijnsgezondheidszorg^{5,6}. Het ontbreekt ons aan internationaal gevalideerde methodes om op een nauwkeurige manier een klinische aanpak te evalueren waarvan de therapeutische doelstelling gebaseerd is op de levensdoelinden van de patiënt, doeleinden die na discussie in onderling akkoord tot stand komen. Een akkoord dat gebaseerd is op een dergelijk transparant overleg tussen arts en patiënt betekent een verrijking van een kwaliteitsvolle EBM-aanpak. We kunnen hiervoor alleen maar de oproep lanceren en verder aandachtig de evolutie opvolgen.

Referenties

1. Dintilhac JP et coll. Rapport du groupe de travail chargé d'élaborer une nomenclature des préjudices corporels. Juillet 2005 : 64 pages.
2. Chevalier P. Number needed to treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
3. Pharmacogénétique et traitements personnalisés : garder un esprit critique. *Rev Prescr* 2013;33:216-9.
4. Godlee F. In praise of informed scepticism. *BMJ* 2013;346:f3980.
5. De Maeseneer J, Boeckxstaens P, De Sutter A. Multimorbiditeit: van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg'. *Minerva* 2013;12(4):40.
6. De Maeseneer J, Boeckxstaens P. James Mackenzie Lecture 2011: multimorbidity, goal-oriented care, and equity. *Br J Gen Pract* 2012;62:522-4.

Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van een intermitterende versus een dagelijkse toediening van inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen?

Referentie Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.

Guiding Frédéric Pierart, Pneumologie pédiatrique, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée; Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (CAGR), dat gebaseerd is op systematische zoekacties in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO
- raadpleging van tijdschriften over pneumologie, abstracts van meetings, ClinicalTrials.gov en contact met auteurs van de originele studies voor het opsporen van niet-gepubliceerde studies
- tot december 2011.

Geselecteerde studies

- RCT's die een dagelijkse behandeling met inhalatiecorticosteroiden (ICS) vergelijken met een intermitterende behandeling (behandeling start voor een korte periode bij het optreden van een exacerbatie); bij patiënten met persisterend astma
- studies waarin de dosis ICS tijdens de exacerbaties verhoogd werd en/of de dosis niet gelijk verdeeld was tussen de onderzoeksgroepen, waren toegelaten
- co-interventies waren niet toegelaten behalve noodmedicatie met bèta-2-mimetica en orale corticosteroiden
- exclusie: studies met langwerkende bèta-2-mimetica, behandeling korter dan 4 weken, niet in het protocol opgenomen behandeling van exacerbaties, behandeling op een spoeddienst
- inclusie van 6 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 2 studies bij kinderen (van 1 tot 5 jaar) met vermoeden van of met risico van persisterend astma (terugkerende episodes van wheezing, niet-bevestigd persisterend astma)
- 3 studies bij kinderen (van 5 tot 18 jaar) en 2 studies bij volwassenen (18 tot 65 jaar) met persisterend astma
- 1 211 deelnemers; duur van de interventie: 12 tot 52 weken
- ICS: budesonide of beclomethason.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: één of meerdere astma-exacerbaties die het gebruik van een oraal corticosteroid vereisen; ernstige ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie vereisen, exacerbaties die een spoedraadpleging vereisen, de tijd tot het optreden van een exacerbatie die het gebruik van orale corticosteroiden vereist, veranderingen in astma-controle, biologische markers van ontsteking, veiligheid (algemene en specifieke (groei, bijnierschorsinsufficiëntie) ongewenste effecten) en aantal personen dat de studie stopzette.

Achtergrond

Voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen raden de praktijkrichtlijnen het dagelijkse gebruik aan van inhalatiecorticosteroiden¹⁻³. De therapietrouw aan deze chronische behandeling vormt in de praktijk vaak een drempel. De vrees voor ongewenste effecten (vertraagde groei bij de continue toediening van inhalatiecorticosteroiden aan kinderen), heeft ertoe aangezet om het effect van een intermitterende behandeling met (inhalatie)corticosteroiden te onderzoeken bij kinderen^{4,5}, en ook bij volwassenen⁶. Deze systematische review zet alle studies hierover op een rijtje.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - ~ astma-exacerbatie(s) met nood aan een oraal corticosteroid (n=1 204): RR 1,07; 95% BI van 0,87 tot 1,32; leeftijd, ernst van astma, step-up toediening en duur van de studie hadden geen invloed op deze uitkomst
 - ~ ernstige ongewenste effecten (n=1 055): RR 0,82; 95% BI van 0,33 tot 2,03
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ de intermitterende behandeling had een minder gunstig effect dan de dagelijkse behandeling voor de volgende uitkomstmaten: verandering van de PEF ten opzichte van de aanvangswaarde (-2,56%; 95% BI van -4,49% tot -0,63%), minder dagen zonder symptomen (**gestandaardiseerd gemiddeld verschil** -0,15; 95% BI van -0,28 tot -0,03), minder dagen met astma-controle (-9%; 95% BI van -14% tot -4%), meer nood aan een bèta-2-mimeticum, meer uitademing van stikstofmonoxide
 - ~ geen verschil voor ESW, kwaliteit van leven, bronchiale hyperreactiviteit, ongewenste effecten, hospitalisatie, raadpleging van een spoeddienst en withdrawal
 - ~ studies bij kinderen: betere groei (0,41 cm versus aanvangswaarde; 95% BI van 0,13 tot 0,69) bij een intermitterende toediening van ICS (n=532; budesonide en beclomethason) dan bij een dagelijkse toediening.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bij kinderen en volwassenen met persisterend astma en bij kinderen in de voorschoolse leeftijd met vermoeden van persisterend astma, geen verschil is tussen een intermitterende en een dagelijkse toediening van ICS op het vlak van nood aan orale corticosteroiden en van frequentie van ernstige ongewenste effecten. Er is evenmin bewijs van equivalentie. Voor verschillende indicatoren van longfunctie, luchtweg-inflammatie, astma-controle en nood aan andere geneesmiddelen, is een dagelijkse toediening superieur aan een intermitterende toediening. Beide behandelingen lijken veilig, maar de dagelijkse toediening via inhalatie van budesonide en beclomethason ging gepaard met een matige groeistop in vergelijking met een intermitterende toediening. De clinicus zal zorgvuldig de potentiële voordelen van elke therapeutische optie afwegen tegen de nadelen, rekening houdende met de onbekende impact van een intermitterende therapie op de groei van de longen en op de afname van de longfunctie op lange termijn (>1 jaar).

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden een strikte methodologie voor het opzetten van deze systematische review: ze raadpleegden verschillende databanken, stelden precieze criteria op voor de selectie van RCT's, evalueerden de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies, extraheerden de gegevens met 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en definieerden duidelijk de behouden uitkomstmaten. De methodologische kwaliteit van alle behouden studies was zeer goed op basis van de evaluatie van de klassieke criteria: **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, blinding van de patiënten, onderzoekers en evaluatoren, volledige resultaten en volledige vermelding van de resultaten. Het aantal behouden studies was evenwel gering. De waarde van de funnel plot die geen publicatiebias aantoonde voor 1 van de 2 primaire uitkomstmaten, is dus voor discussie vatbaar. Een patiëntenaantal van 1 211 voor zo'n frequente pathologie is verrassend. De resultaten van de verschillende studies zijn wel homogeen, maar met ruime betrouwbaarheidsintervallen en de duur van de studies varieerde sterk (12 tot 52 weken).

Resultaten in perspectief

In deze meta-analyse is er geen verschil tussen een intermitterende toediening (op het ogenblik van een exacerbatie) en een dagelijkse toediening van inhalatiecorticosteroiden op het vlak van aantal exacerbaties dat de inname van orale corticosteroiden vereist bij kinderen of volwassenen met mild persisterend astma. Geen verschil betekent evenwel niet dat beide behandelingen globaal genomen equivalent zijn, want zoals de auteurs zelf benadrukken kan de frequentie van de exacerbaties zowel afnemen met 17% als toenemen met 32% bij een intermitterende behandeling versus een dagelijkse behandeling. Een dagelijkse, continue toediening heeft enkele gunstige effecten op respiratoire parameters of op astma-controle, maar kan bij kinderen ook de groei afremmen.

Voor de behandeling van exacerbaties gebruikte men in de oorspronkelijke studies van de meta-analyse verschillende schema's: verviervoudiging van de dosis ICS tot 800 en tot 1 600 µg per dag in beide onderzoeksgroepen; verviervoudiging van de dosis ICS tot 2 000 µg per dag alleen in de intermitterende behandelingsgroep; ICS plus kortwerkend bèta-2-mimetica indien nodig in beide groepen of alleen in de intermitterende behandelingsgroep.

In een vroegere Minervabespreking wezen we er al op dat een verdubbeling van de onderhoudsdosis geen bewezen nut heeft voor de behandeling van een exacerbatie⁷. Dat is overigens in een latere studie bevestigd⁸. Ook de resultaten van een systematische review van de Cochrane Collaboration bevestigen dat een verhoging van de dosis ICS naar 1 000 tot 2 000 µg per dag voor de behandeling van exacerbaties geen effect heeft op het gebruik van orale corticosteroiden als noodmedicatie⁹. Deze vaststellingen verklaren waarschijnlijk ook het falen van de behandeling in de groep met intermitterende toediening.

Voor kinderen tussen 2 en 3 jaar met episodes van wheezing, stelde Minerva eerder ook vast dat de toediening van ICS bij deze jonge kinderen met een hoog risico voor het ontwikkelen van astma, de natuurlijke evolutie niet verandert; de symptomen verbeteren tijdens de behandeling, maar komen terug na het stopzetten van de behandeling¹⁰. Bij de bespreking van een meta-analyse over ICS bij kinderen jonger dan 5 jaar en met episodes van recurrenente wheezing met of zonder diagnose van astma, besloten we dat de resultaten het nut bevestigen van ICS voor symptoomcontrole; we beklemtoonden wel het belang om regelmatig de noodzaak te evalueren van deze behandeling, die geen invloed heeft op de natuurlijke evolutie van de aandoening¹¹.

Effect van inhalatiecorticosteroiden op de groei bij kinderen

In 2002 besprak Minerva een studie die de groei onderzocht bij kinderen die langdurig ICS (budesonide) gebruikten¹². In deze studie (de derde studie die gepubliceerd was over dit onderwerp) was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd van de kinderen die langdurig budesonide via inhalatie hadden gebruikt, niet gewijzigd, hoewel de groeisnelheid in de eerste jaren van deze behandeling wat trager verliep¹³. De hier besproken meta-analyse voegt daar geen extra informatie aan toe: na 44 tot 52 weken waren de kinderen in de dagelijkse behandelingsgroep immers 0,41 cm minder gegroeid dan de kinderen in de intermitterende behandelingsgroep en resultaten op langere termijn ontbreken.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met een klein aantal studies van goede methodologische kwaliteit bij kinderen en volwassenen met mild persisterend astma, toont geen verschil aan tussen een intermitterende behandeling met inhalatiecorticosteroiden (op het ogenblik van een exacerbatie) en een dagelijkse behandeling op het vlak van het aantal exacerbaties die een oraal corticosteroid vereisen. Het is evenwel niet aangetoond dat beide behandelingen werkelijk equivalent zijn.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van persisterend astma bij kinderen of volwassenen raden de richtlijnen een dagelijkse behandeling met inhalatiecorticosteroiden aan over een lange termijn¹⁻³. We beschikken over onvoldoende gegevens in de literatuur over het nut van een intermitterende behandeling (dus op het ogenblik van een exacerbatie) met inhalatiecorticosteroiden om te besluiten dat deze therapeutische optie een equivalent alternatief is.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs FD kreeg verschillende vergoedingen van farmaceutische firma's; de overige 2 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Intraveneuze trombolysie versus endovasculaire therapie voor de behandeling van een acuut ischemisch cerebrovasculair accident

Klinische vraag

Is de toevoeging van een endovasculaire behandeling aan een intraveneuze toediening van alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator – tPA) effectiever dan alleen t-PA op het vlak van functionele capaciteiten 90 dagen na een acuut ischemisch cerebrovasculair accident?

Referentie Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.

Duiding André Peeters, Stroke Unit UCL-Saint Luc

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 18 en 82 jaar, die binnen de 3 uur na de aanvang van de symptomen intraveneuze (IV) t-PA kregen; met matig tot ernstig ischemisch CVA (National Institute of Health Stroke Scale - **NIHSS** ≥ 10) bij aanvang van de behandeling
- na aanpassing van het initiële onderzoeksprotocol waren ook patiënten toegelaten met een NIHSS-score van 8-9, maar met een via CT-angiografie aangetoonde occlusie van de grote arteriën aan de schedelbasis
- 900 patiënten voorzien in een verhouding van 2 (endovasculaire behandeling) op 1 (t-PA)
- de inclusie- en exclusiecriteria komen overeen met de klinische praktijk.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, open-label studie met blinde evaluatie van de uitkomstmaten
- interventie: intraveneuze behandeling met t-PA gevolgd door een intra-arteriële behandeling (IV/IA, n=434) versus de standaardbehandeling met intraveneuze t-PA (IV, n=222); intraveneuze t-PA gestart binnen de 3 uur in beide groepen; intra-arteriële behandeling via verschillende systemen gekozen door de interventieuroloog van de studieplek (progressief goedgekeurd door het FDA en de stuurgroep); de angiografische procedure moest gestart worden binnen de 5 uur en beëindigd binnen de 7 uur na aanvang van de symptomen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: **modified Rankin-schaal** (mRS³) ≤ 2 na 90 dagen, wat overeenkomt met functionele onafhankelijkheid
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ veiligheid van de IV/IA-behandeling ten opzichte van alleen de intraveneuze t-PA-behandeling: mortaliteit na 3 maanden, symptomatische intracraniale bloeding bevestigd op CT-scan of MRI
 - ~ werkzaamheid van de IV/IA-behandeling ten opzichte van alleen de intraveneuze t-PA-behandeling: indirecte uitkomstmaten zoals TICI-score (Thrombolysis in Cerebral Infarction)⁴ voor de graad van rekanalisatie van de arterie en de perfusie van het vaatbed na beëindiging van de angiografische procedure, en intracraniale vasculaire doorgankelijkheid bij CT-angiografie (CTA)
- intention to treat analyse.

Achtergrond

Tot op heden is de intraveneuze toediening van alteplase (t-PA) de enige bewezen behandeling voor een acuut ischemisch cerebrovasculair accident (CVA)¹. Het grote voordeel van deze behandeling is dat ze, na klinisch onderzoek en CT-scan van de hersenen, snel kan gestart worden. Intra-arteriële trombolysie laat toe om een occlusie van de grote arteriën frequenter en sneller te rekanaliseren dan intraveneuze alteplase². De superioriteit van een intra-arteriële behandeling (alleen of als toevoeging aan een intraveneuze behandeling met alteplase) ten opzichte van intraveneuze alteplase is echter nog niet aangetoond in gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek.

Resultaten

- 656 patiënten gerandomiseerd op de voorziene 900 patiënten volgens een intermediaire analyse zoals vastgelegd in het protocol; 100 patiënten (24%) in de groep met intraveneuze behandeling gevolgd door een intra-arteriële behandeling kregen deze behandeling niet, maar de resultaten van deze patiënten zouden toch de gemiddelde eindresultaten niet beïnvloed hebben ('futility' criterium)
- primaire uitkomstmaat (verhouding in aantal patiënten met een mRS ≤ 2): geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen: 40,8% (IV/IA) en 38,7% (IV); gecorrigeerd absoluut verschil van 1,5% (95% BI van -6,1 tot 9,1); geen statistisch significant verschil in de vooraf vastgelegde subgroepen (in functie van ernst van het CVA, leeftijd, voorkamerfibrillatie en tijd tot start van de procedure)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ overlijden, symptomatische intracraniale bloedingen of parenchymale hematomen: geen verschil na 7 en na 90 dagen
 - ~ rekanalisatie- en perfusiegraad bij angiografie omgekeerd gecorreleerd met de grootte van de arterie: bij een TICI-score van 2b tot 3 (van $\geq 50\%$ tot 100% vulling van het vaatbed van deze arterie) meer kans op een mRS-score ≤ 2 na 90 dagen; de rekanalisatiegraad na 24 uur bij de patiënten met CT-angiografie bij aanvang en na 24 uur, is voor occlusies van de grote arteriën (arteria carotis interna of cerebri media) duidelijk hoger bij patiënten met een intra-arteriële behandeling dan bij patiënten met alleen een intraveneuze behandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten op het vlak van veiligheid dezelfde zijn en dat er geen significant verschil is in functionele onafhankelijkheid bij toevoeging van endovasculaire therapie aan een intraveneuze t-PA-behandeling versus alleen een intraveneuze t-PA-behandeling.

Financiering van de studie National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Genentech, EKOS, Concentric Medical, Cordis Neurovascular, Boehringer Ingelheim

Belangenconflicten van de auteurs 15 van de 29 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische firma's, overheidsinstanties of andere organisaties; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De aard van de vergeleken behandelingen laat alleen maar een PROBE-design toe ('prospective, randomized, open, blinded endpoints'). In de loop van de studie zijn verschillende amendementen aan het protocol goedgekeurd met de bedoeling om de studie klinisch relevant te houden. Gedurende de 6 jaar van deze studie zijn verschillende nieuwe soorten katheters op de markt gebracht. De rekanalisatiegraad is hoger bij gebruik van de nieuwere katheters. Zonder de amendementen zouden meer patiënten een open behandeling gekregen hebben, buiten de studie om. Amendement 3 liet het gebruik van CT-angiografie toe waardoor de onderzoekers patiënten konden includeren met iets minder ernstige CVA, maar met een occlusie van een grote arterie aan de schedelbasis. De primaire uitkomstmaat ($mRS \leq 2$: functionele onafhankelijkheid) komt overeen met wat de meeste klinici aanzien als een klinisch relevante drempel. Ook de keuze van de vooraf vastgelegde subgroepen is zinvol, omdat deze beantwoordt aan de courant gebruikte uitkomstmaten in de klinische praktijk (ernst van de neurologische uitval, omvang van het letsel op beeldvorming, snelheid van de behandeling, welke arterie geoccludeerd is, ...). De auteurs hielden zich uitdrukkelijk aan alle vooraf vastgelegde en gepubliceerde statistische analyses.

Interpretatie van de resultaten

De werkzaamheid van intraveneuze trombolysen neemt snel af met de tijd en is kleiner bij een grote of oudere trombus. De intra-arteriële behandeling leidt sneller en frequenter tot rekanalisatie van de occlusies van de grote arteriën in vergelijking met intraveneuze t-PA². Het belangrijkste nadeel van een intra-arteriële behandeling is de tijdrovende procedure (beroep doen op het neurologische interventieteam, overbrengen naar een ander centrum). Daarnaast zijn er nog andere beperkingen: problemen om de occlusie te bereiken met de katheter, risico van arterieletsel (perforatie, beschadiging), fragmentatie en distale embolisatie van de trombus en risico's verbonden aan de algemene anesthesie (indien toegepast). Net zoals de intraveneuze behandeling houdt de intra-arteriële behandeling ook een risico in van cerebrale bloeding. Intraveneuze t-PA gevolgd door een intra-arteriële behandeling combineert het voordeel van een snelle start van de behandeling met een grotere kans tot rekanalisatie bij persisterende occlusie na intraveneuze behandeling.

De resultaten van deze studie zijn zeer ontgoochelend voor de aanhangers van endovasculaire behandeling. De meeste CVA's zijn in feite het gevolg van een trombotische of embolische arteriële occlusie. De behandeling van een acuut CVA heeft dus als doel de arterie zo snel mogelijk te rekanaliseren zodat de bloedtoevoer naar het risicogebied hersteld wordt. Alleen t-PA is goedgekeurd voor de behandeling van acuut ischemisch CVA. Toegediend binnen 4,5 u na het verschijnen van de symptomen is er altijd een matige rekanalisatiegraad gerapporteerd (gemiddeld 40%). In de hier besproken IMS III-studie is de rekanalisatiegraad groter in de endovasculaire groep dan in de intraveneuze t-PA-groep, maar het resultaat op het functionele vlak is na 3 maanden niet beter. Deze vaststelling heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat rekanalisatie van een arterie geen voordeel biedt als deze te laat plaatsvindt, dus als het weefsel reeds is aangetast. Toch opent de IMS III-studie een aantal perspectieven voor toekomstig onderzoek. De resultaten van de subgroep-analyses zijn statistisch niet significant, maar ze suggereren wel een voordeel wanneer intraveneuze t-PA toegediend wordt binnen de 2 uur en binnen de 90 minuten gevolgd wordt door een endovasculaire behandeling.

Andere studies

Bij de publicatie van de IMS III-studie verschenen tegelijkertijd 2 andere onderzoeken over het effect van een intra-arteriële behandeling: de SYNTHESIS⁵- en de MR-RESCUE⁶-studies. De SYNTHESIS-studie vergeleek een intra-arteriële behandeling met intraveneuze t-PA (181 patiënten IA en 181 IV). In tegenstelling tot de IMS III-studie waren hier ook patiënten met lichte neurologische uitval toegelaten (geen beperking op de NIHSS-score). In de IV-groep kon de behandeling gestart worden binnen gemiddeld 2,75 uur na het verschijnen van de symptomen en in de IA-groep binnen 3,75 uur. Deze studie toont aan dat een endovasculaire behandeling voor de primaire uitkomstmaat ($mRS \leq 1$: geen functionele beperkingen ondanks neurologische symptomen) niet superieur is aan een intraveneuze behandeling. De MR-RESCUE-studie wijkt af van de 2 vorige studies door het gebruik van diffusie/perfusie-MRI om een gunstig of ongunstig patroon van de penumbra (een kleine centrale infarctzone is onherstelbaar aangetast met een zone daarrond die potentieel nog niet verloren is, de penumbra) te kunnen vaststellen en daardoor patiënten te kunnen selecteren die na verloop van 4,5 uur toch nog voordeel uit een intraveneuze behandeling zouden kunnen halen. Zowel bij de patiënten met een gunstig profiel als bij de patiënten met een ongunstig profiel was trombectomie op het vlak van de primaire uitkomstmaat ($mRS \leq 2$) niet superieur aan de standaardbehandeling. In deze studie konden de auteurs dus geen interactie aantonen tussen het penumbrale patroon op beeldvorming en de toegewezen behandeling.

Besluit van Minerva

De IMS III-, SYNTHESIS- en MR-RESCUE-studies tonen aan dat een endovasculaire behandeling niet superieur is aan de standaardbehandeling (trombolysen via intraveneuze toediening van alteplase). Toch zijn veel klinici overtuigd van de superioriteit van de intra-arteriële behandeling. Deze superioriteit is gebaseerd op surrogaat uitkomstmaten zoals een betere rekanalisatiegraad. In deze 3 studies zijn de nieuwe katheters voor trombectomie (de 'stent retrievers') nog niet geëvalueerd. De werkzaamheid van deze nieuwe katheters moet nog onderzocht worden in gerandomiseerde, gecontroleerde studies met een zo kort mogelijke duur tussen de symptomen en de interventie.

Voor de praktijk

Op dit ogenblik blijft intraveneuze toediening van t-PA binnen de 4,5 u na aanvang van de symptomen aanbevolen voor de behandeling van een acuut CVA¹. De superioriteit van een endovasculaire behandeling ten opzichte van een intraveneuze toediening is nog niet aangetoond. Een endovasculaire behandeling komt alleen in aanmerking bij contra-indicatie voor intraveneuze trombolysen. Voor alle andere patiënten geldt dat een endovasculaire behandeling alleen toegepast wordt in het kader van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Welke vorm van kinesitherapie voor gonartrose?

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van verschillende vormen van ambulante kinesitherapie bij volwassenen met pijn door gonartrose?

Referentie Wang SY, Olson-Kellogg B, Shamliyan TA, et al. Physical therapy interventions for knee pain secondary to osteoarthritis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:632-44.

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

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Library, the Physiotherapy Evidence Database, Scirus, Allied and Complementary Medicine, the Health and Psychosocial Instruments bibliography database van 1970 tot februari 2012
- referentielijsten van de geselecteerde artikels; raadpleging van de sponsors van lopende studies voor bijkomende informatie (zonder antwoord echter); alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij volwassenen met pijnlijke gonartrose; evaluatie van kinesitherapeutische interventies in ruime zin (met al dan niet vermelding of er een kinesitherapeut betrokken is bij de interventie); vergelijking met gebruikelijke zorg, sham-stimulatie, geen actieve behandeling of met een andere kinesitherapeutische interventie; voor de evaluatie van de veiligheid includeerden de auteurs niet-gerandomiseerde en observationele studies
- exclusiecriteria: studies bij kinderen of adolescenten, gehospitaliseerde patiënten of patiënten die in een zorgcentrum verblijven, patiënten die in de 6 maanden vóór de studie opgenomen waren in een revalidatieprogramma na knie-artroplastiek
- inclusie van 193 RCT's (212 publicaties) op 4 266 gevonden artikels, 84 RCT's gebruikt voor de meta-analyses.

Bestudeerde populatie

- vooral oudere volwassenen, meer dan 70% vrouwen, gemiddelde BMI ongeveer 29 kg/m²; in 100 RCT's namen de deelnemers NSAID of pijnstillende middelen; de helft van de RCT's meldt niets over eventuele medicamenteuze co-behan-

Achtergrond

Gonartrose is een belangrijke oorzaak van morbiditeit bij volwassenen. In Nederland bedraagt de incidentie van een nieuwe episode van gonartrose 1,9 en de prevalentie 5,6 per 1 000 personen per jaar¹. De prevalentie zal waarschijnlijk nog toenemen met de vergrijzing van de bevolking. Kinesitherapie wordt over het algemeen aanzien als de hoeksteen van de niet-chirurgische behandeling van gonartrose. De specifieke werkzaamheid en veiligheid van verschillende vormen van kinesitherapie in de ambulante zorg zijn tot nu toe nog niet systematisch geëvalueerd.

delingen; de meeste studies geven geen informatie over het beroep van de patiënt, co-morbiditeit, duur van de symptomen, aantal patiënten met beperkingen bij aanvang of aantal patiënten dat bij aanvang chirurgie had ondergaan (in sommige studies was dit een exclusiecriteria).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijn, beperkingen, kwaliteit van leven
- intermediaire uitkomstmaten: stappen, kracht, gewrichtsfunctie of een samengestelde maat voor functionele performantie
- veiligheid van de interventies: alle mogelijke ongewenste effecten
- effect uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil**; voor verschillende gebruikelijke uitkomstmaten in gemiddeld verschil (o.a. VAS).

Resultaten

- werkzaamheid van de verschillende interventies: statistisch significante resultaten voor verschillende criteria: zie tabel; volledige tabel: zie website
- veiligheid: de ongewenste effecten waren zeldzaam, varieerden naargelang het type interventie en waren onvoldoende ernstig om de interventie te stoppen; gemiddeld stopte 10,3% van de patiënten met de interventie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat op basis van een zwak niveau van bewijskracht, slechts een aantal kinesitherapeutische interventies effectief is. Toekomstig onderzoek moet het effect vergelijken van gecombineerde kinesitherapeutische interventies, want voor pijn door gonartrose is dit de meest gebruikelijke en aanbevolen toepassing.

Tabel. Werkzaamheid van verschillende kinesitherapeutische interventies versus een vergelijkende interventie voor verschillende uitkomstmaten, met vermelding van het gebruikte meetinstrument en 95% BI.

	Uitkomstmaat				
	Pijn Verschil op VAS van 0 tot 100	Beperkingen Verschil op EQ-5D	Stappen Verschil in stapssnelheid in m/sec.*	Spiervracht Gemeten bij 60° extensie	Samengestelde uitkomstmaat voor functionele performantie (WOMAC-score)
Aërobe oefeningen N=11, n=1 553	-4,6 (-7,7 tot -1,8) na >26 weken; SS en KnR	-0,08 (-0,14 tot -0,02); SS en KR	-0,11 (-0,15 tot -0,08) na 3 en 12 maanden		-15,4 (-24,8 tot -5,92) na 3 maanden; SnS
Versterkende oefeningen N=9, n=1 982	-15 (-27,1 tot -3,1); KR	SnS	-0,08 (-0,12 tot -0,04) na 3 en 12 maanden		-18,5 (-36,1 tot -0,93); KR
Elektrotherapie N=7, n=390	-15,6 (-21,6 tot -9,15) op korte termijn, maar +12,5 (2 tot 23,3) na 6 maanden	Geen effect	Geen effect	SS	Geen effect
Ultrasonografie N=6, n=387 Matig risico van bias	-16,3 (-20,9 tot -11,7); KR	Geen effect	-0,3 (-0,42 tot -0,18); KR		-21,2 (-29,8 tot -12,8); KR

* een negatief verschil betekent een gunstig resultaat; KR = klinisch relevant; KnR = klinisch niet relevant; SS = statistisch significant; SnS = statistisch niet significant

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is methodologisch nauwkeurig uitgevoerd. De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen voor de rapportering van de resultaten van het literatuuronderzoek. Om het risico van bias te beoordelen volgden ze de vooropgestelde criteria van de Cochrane Collaboration: **geheimhouding** en **sequentie van de toewijzing** (over het algemeen een gering risico), blinding (vrij onduidelijk in de meeste studies) en analyse volgens intention to treat (niet vooraf gepland in de meeste studies). De auteurs specificeren dit weliswaar niet voor alle studies. Ze menen dat het risico van bias globaal gezien hoog is. Voor de evaluatie van de heterogeniteit van de resultaten tussen de studies gebruikten ze de **Chi²** en de **I²**-testen en vonden een aanzienlijke tot zeer grote heterogeniteit bij de studies die verschillende interventies vergelijken. De auteurs voerden niet voor alle meta-analyses een **funnel plot** uit omdat het aantal studies te klein was, maar ze stellen dat er wel sprake was van publicatiebias.

De belangrijkste beperking van deze systematische review is de zeer ruime onderzoeksvraag die uitmondt in 13 meta-analyses. Niet bevorderlijk voor de lectuur! Elk van deze meta-analyses kritisch bekijken is niet gemakkelijk, omdat de geïncludeerde studies niet in detail beschreven zijn (geen informatie over de interventies en over de kenmerken van de onderzochte populaties). Deze beperking vermindert sterk het niveau van bewijskracht van de resultaten en ook de externe validiteit. De meeste studies rapporteren gemiddelde verschillen in klinische scores, maar geen verschillen in aantal patiënten met een klinisch relevante respons (de drempelwaarde voor klinische relevantie ligt trouwens nog niet vast).

Resultaten in perspectief en andere studies

Minerva publiceerde al verschillende besprekingen over de aanpak van gonartrose. Zo kwam o.m. de plaats van corticosteroïdinfusies², hyaluronzuur³, acupunctuur⁴, glucosamine en/of chondroïtine⁵, gewichtsverlies bij patiënten met obesitas⁶, lokale versus orale NSAID⁷ en ten slotte artroscopische chirurgie⁸ aan bod.

De hier besproken systematische review toont aan dat geen enkele interventie op zich een gunstig effect heeft op het geheel van de uitkomstmaten. Ongewenste effecten zijn zeldzaam en vormen voor de patiënt geen aanleiding om te stoppen met de behandeling. De resultaten van de RCT's die niet zijn opgenomen in de meta-analyses, zijn niet unaniem in het voordeel van een bepaalde interventie. Educatie, diathermie, orthesen en elektrische stimulatie hebben geen systematisch effect.

Interessant aan deze systematische review is de keuze voor patiëntgerichte primaire uitkomstmaten en voor de ambulante setting. In de plaats van kinesitherapie in het algemeen, onderzoeken de auteurs enkele specifieke kinesitherapeutische behandelingsopties. Omwille van de belangrijke methodologische beperkingen van de meta-analyses, geven de resultaten echter alleen maar een onduidelijk beeld van de te verwachten effectgrootte van de interventies. De auteurs stellen verder onderzoek

voor op basis van interventiestudies (of meta-analyses met individuele patiëntgegevens) bij specifieke doelpopulaties. Interventies die een actieve participatie vereisen van de patiënten zoals bv. aërobe oefeningen, aquatraining, versterkende oefeningen en training van de proprioceptie, lijken goede resultaten te geven.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont aan dat onder verschillende kinesitherapeutische interventies in de ambulante praktijk aërobe oefeningen, versterkende oefeningen, training van de proprioceptie en ook ultrasonografie een beperkt positief effect hebben op de pijn door gonartrose bij volwassenen. Het niveau van bewijskracht is echter zwak en de resultaten zijn moeilijk te extrapoleren.

Voor de praktijk

De NHC-Standaard over niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (2008) raadt kinesitherapie aan voor de ambulante behandeling van pijn door gonartrose bij volwassenen, maar preciseert geen specifieke vorm van kinesitherapie¹. Meer recente richtlijnen in de V.S. bevelen oefeningen aan als basisbehandeling van gonartrose, met een sterke aanbeveling (hoog niveau van bewijskracht) voor aërobe training⁹. De hier besproken systematische review brengt onvoldoende bewijs aan om bij de behandeling van gonartrose te kiezen voor één bepaalde vorm van kinesitherapie.

Referenties

1. Belo JN, Bierma-Zeinstra SM, Raaijmakers AJ, et al. NHC-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (Eerste herziening). Huisarts Wet 2008;51:229-40.
2. Poelman T. Zijn corticoïdinfusies effectief bij gonartrose? Minerva 2006;5(3):42-4.
3. van Driel M. Intra-articulair hyaluronzuur bij gonartrose. Minerva 2006;5(3):44-6.
4. Kacenenbogen N, Vanwelde A. Acupunctuur bij gonartrose. Minerva 2006;5(4):66-7.
5. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? Minerva 2006;5(9):148-50.
6. Van Royen P. Gewichtsreductie reduceert pijn en verbetert het functioneren van personen met knieartrose? Minerva 2008;7(3):44-5.
7. Chevalier P. Lokaal of oraal ibuprofen voor pijnlijke knieartrose? Minerva 2008;7(4):62-3.
8. Rombouts JJ. Artroscopische chirurgie voor gonartrose? Minerva 2009;8(7):90-1.
9. Richmond J, Hunter D, Irrgang J, et al; American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on the treatment of osteoarthritis (OA) of the knee. J Bone Joint Surg Am 2010;92:990-3.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) die alleen mee de onderzoeksvragen formuleerde.

Belangenconflicten van de auteurs 2 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; bij de 3 overige auteurs kreeg hun instituut een vergoeding van het AHRQ.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met therapieresistente depressie de werkzaamheid van cognitieve gedragstherapie als aanvulling op de standaardzorg in vergelijking met alleen de standaardzorg?

Referentie Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:375-84.

Duiding André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 469 patiënten tussen 18 en 75 jaar; gerekruteerd in 73 huisartspraktijken (V.K.) via de elektronische patiëntgegevens (herhaaldelijk voorschrift voor antidepressiva) of via rechtstreekse doorverwijzing door de huisarts naar het onderzoeksteam; 72% vrouwen, gemiddelde leeftijd 49,6 jaar; 28% voldeed aan de **ICD-10** (International Classification of Disease) criteria voor ernstige depressie; ongeveer 80% had in het verleden depressieve episodes; 70% kreeg sedert meer dan 12 maanden een antidepressivum voorgeschreven
- inclusiecriteria: resistent aan de behandeling met antidepressiva (**Beck Depression Inventory - BDI** ≥ 14 en therapietrouw aan een adequate dosis antidepressiva voor minstens 6 weken); voldoen aan de ICD-10-criteria voor depressie
- exclusiecriteria: patiënten met bipolaire stoornis, psychose of alcohol- of middelenmisbruik, patiënten die niet in staat waren een vragenlijst in te vullen, zwangere vrouwen, patiënten met depressie die reeds CGT of een andere psychotherapie volgden, begeleid werden in de tweede lijn, tijdens de afgelopen 3 jaar CGT kregen of die deelnamen aan een andere interventiestudie.

Onderzoeksoepzet

- gecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter studie
- interventie: CGT + standaardzorg (n=234) versus standaardzorg (n=235)
- randomisatie gestratificeerd op basis van de huisartspraktijken; minimalisatie volgens BDI-score, al dan niet aanwezigheid van een counselor in de praktijk, voorafgaande behandeling met antidepressiva en duur van de depressieve episode
- CGT: 12 tot 18 sessies individuele CGT (gedurende 50 tot 60 minuten) onder begeleiding van in het totaal 11 ervaren therapeuten die een CGT-handleiding voor de behandeling van depressie gebruikten, een specifieke opleiding kregen voor de studie en wekelijks gesuperviseerd werden door experts in CGT
- follow-up na randomisatie: telefonisch na 3 en 9 maanden; persoonlijk contact na 6 en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: respons na 6 maanden (minstens 50% vermindering in depressieve symptomen volgens de BDI-score)
- secundaire uitkomstmaten: BDI-score, remissie van de symptomen (BDI < 10), kwaliteit van leven (SF Health Survey 12), paniek, uitkomstmaten voor depressie (Patient Health Ques-

Achtergrond

Depressie is een belangrijk probleem en de werkzaamheid van antidepressiva is beperkt. In een meta-analyse van 187 studies reageerde gemiddeld 40 tot 80% van de patiënten met een majeure depressieve stoornis, dysthymie of mineure depressie, op een behandeling met tweedegeneratie antidepressiva gedurende 6 tot 24 weken naargelang de studies¹. Wanneer er geen respons is, spreken we over resistentie aan antidepressiva. In dit geval is er weinig bewijs dat andere behandelingen werkzaam zijn, bv. antipsychotica^{2,3}. Het nut van cognitieve gedragstherapie (CGT) als aanvulling op antidepressiva is tot nu toe nog niet aangetoond in grootschalig onderzoek, zodat definitieve conclusies niet mogelijk waren.

- tionnaire PHQ-9) en angst (Generalised Anxiety Disorder assessment GAD-7) na 6 en 12 maanden
- intention to treat analyse.

Resultaten

- follow-up van 422 patiënten na 6 maanden en van 396 patiënten na 12 maanden
- primaire uitkomstmaat: zie tabel 1
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ remissie na 6 maanden voor de interventie- versus de controlegroep: 28% versus 15% (OR 2,30; 95% BI van 1,39 tot 3,81; NNT 8 met 95% BI van 5 tot 20)
 - ~ remissie na 12 maanden: 40% versus 18% (OR 2,74; 95% BI van 1,82 tot 4,13)
 - ~ andere criteria: zie tabel 2 op de website.

Tabel 1. Respons op de BDI na 6 maanden in de interventie- en controlegroep met gecorrigeerde Odds Ratio (95% BI), p-waarde en NNT (95% BI).

respons op de BDI		gecorrigeerde Odds Ratio (95% BI)	p-waarde	NNT
interventie	controle			
95/206 (46%)	46/213 (22%)	3,26 (2,10-5,06)	<0,001	4 (3-6)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er, vooraleer zij hun studie uitvoerden, nog geen grootschalige studies beschikbaar waren die aantoonde dat de toevoeging van CGT aan antidepressiva werkzaam was als verdere stap in de behandeling van patiënten die niet gunstig reageren op farmacotherapie. Ze besluiten dat hun studie sterk bewijs aanbrengt voor de werkzaamheid van CGT als aanvulling op de standaardzorg (incl. antidepressiva), met een afname van de depressieve symptomen bij deze populatie.

Financiering van de studie National Institute for Health Research Health Technology Assessment dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs 2 auteurs zijn ex-voorzitters van de British Association for Behavioural and Cognitive Psychotherapies; samen met 1 andere auteur zijn ze nationaal en internationaal actief en auteur of mede-auteur op het vlak van depressie, zelfhulp of cognitieve gedragstherapie; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Gerandomiseerde studies over het effect van psychotherapie zijn niet gemakkelijk om uit te voeren. Toch is de hier besproken grootschalige studie goed voorbereid, nauwgezet uitgevoerd en duidelijk en gedetailleerd gerapporteerd. De auteurs zorgden dat hun studie zo dicht mogelijk aansloot bij de dagelijkse context van de eerstelijnsgezondheidszorg. De verschillende stappen van het onderzoeksprotocol zijn nauwkeurig beschreven en goed opgevolgd. Om een power van 90% te bekomen moesten de onderzoekers 472 patiënten includeren, wat door problemen bij de rekrutering niet het geval was; de power bedroeg in werkelijkheid 87% en was dus nog voldoende. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat-principe met multiële imputatie van ontbrekende gegevens.

Ondanks stratificatie en minimalisatie zijn er toch meerdere mogelijke risico's van bias: geen dubbele blindering (praktisch onvermijdelijk bij deze interventie), de verschillen in basiskenmerken tussen beide onderzoeksgroepen (de interventiegroep omvatte meer mannen, meer patiënten met werk en minder patiënten die sedert meer dan 1 jaar een antidepressivum namen), een grote studie-uitval in beide groepen (het ging hier vaak om mannen, jongeren, patiënten met een lagere socio-economische status, met minder sociale ondersteuning of met een minder goed fysiek functioneren) en tenslotte de controle-interventie (standaardzorg, verwijzing naar andere therapie in de eerste of tweede lijn) die tot een 'contaminatie' van de resultaten hebben kunnen leiden. Meerdere auteurs zijn sterk verbonden met het domein van de cognitieve gedragstherapie en ook dat kan een belangrijk risico van bias vormen.

De BDI is een gevalideerd meetinstrument voor de evaluatie van depressie. De zelfrapportering door de patiënt is een sterk punt van deze vragenlijst, maar kan tegelijkertijd een risico van bias inhouden wanneer de patiënt bv. wil voldoen aan de verwachtingen van de therapeut en op die manier de neiging heeft om de resultaten beter voor te stellen dan de werkelijkheid.

We weten niet waarom de auteurs kozen voor een follow-up van de primaire uitkomstmaat na 6 en na 12 maanden, terwijl de behandeling van depressie eerder een aanpak is op lange termijn.

Interpretatie van de resultaten

Het inclusiecriteria van deze studie was therapieresistente depressie. De auteurs geven zelf toe dat dit een vaag criterium is. De patiënten in deze studie hebben een relatief ernstige anamnese van recidiverende depressieve episodes en een langdurige behandeling met antidepressiva achter de rug, wat wijst op langdurige depressieve episodes, terwijl bij 43% van de patiënten tegelijkertijd ook een andere chronische pathologie en bij 75% een andere diagnose van psychiatrisch lijden vastgesteld is.

De externe validiteit van de studie is beperkt door meerdere aspecten. De exclusiecriteria zijn talrijk (o.a. een vragenlijst niet kunnen invullen) en veel patiënten weigerden om deel te nemen aan de studie (dikwijls patiënten met een lagere socio-economische status). Een ander belangrijk aspect is de sterke studie-omkadering die waarschijnlijk de kwaliteit van de interventie in gunstige zin beïnvloed heeft. Cognitieve gedragstherapie is een complexere, minder gestandaardiseerde en minder reproduceerbare interventie dan farmacotherapie. De cognitieve gedragstherapeuten die de interventie uitvoerden, waren hiervoor specifiek opgeleid. We kunnen ons dus afvragen of cognitieve gedragstherapeuten in de normale dagelijkse praktijk ook op een dergelijk niveau beschikbaar zijn.

De auteurs gaven verder geen details over de 3 patiënten uit de interventiegroep die overleden zijn tijdens de studie.

Ten slotte is er geen significant verschil in het aantal patiënten dat na 6 en na 12 maanden nog steeds antidepressiva neemt.

Resultaten in perspectief

Volgens Clinical Evidence is cognitieve gedragstherapie effectiever dan geen behandeling voor het verbeteren van de symptomen bij volwassenen met depressie (matige bewijskracht)⁴. De auteurs voegen hieraan toe dat grootschalige, gerandomiseerde, gecontroleerde studies nodig zijn bij meer representatieve populaties en in verschillende klinische settings, o.m. de eerstelijnsgezondheidszorg.

Zowel SIGN⁵ als NICE⁶ bevelen cognitieve gedragstherapie aan voor de aanpak van depressie. De richtlijn van SIGN benadrukt dat de therapeuten een goed opleidingsniveau moeten hebben, met continue nascholing en regelmatige supervisie. Deze richtlijn stelt dat cognitieve gedragstherapie aanbevolen is als optie voor patiënten met depressie (niveau van aanbeveling A).

Besluit van Minerva

Ondanks enkele beperkingen, toont deze studie van goede methodologische kwaliteit aan dat er argumenten zijn om cognitieve gedragstherapie (uitgevoerd in kwaliteitsvolle omstandigheden) aan te moedigen bij patiënten met een depressie die resistent is aan antidepressiva.

Voor de praktijk

De richtlijn van SIGN over de niet-medicamenteuze aanpak van depressie stelt dat er onvoldoende bewijs is om een aanbeveling te doen voor patiënten met therapieresistente depressie⁵. Hiervoor baseert SIGN zich op een systematische review over het effect van cognitieve gedragstherapie bij volwassenen met een majeure depressie resistent aan antidepressiva. Deze review bevatte 2 studies met bruikbare gegevens en besloot dat cognitieve gedragstherapie (15 tot 30 sessies) wel een gunstig effect had. We willen erop wijzen dat deze behandeling met het akkoord van de patiënt in een vroeger stadium van de depressie kan plaatsvinden. Blijft nog de vraag naar de toegankelijkheid en de kostprijs van cognitieve gedragstherapie in de dagelijkse praktijk. De hier besproken studie toont aan dat cognitieve gedragstherapie door specifiek opgeleide therapeuten die regelmatig supervisie krijgen, nuttig is als aanvulling op de standaardzorg bij patiënten met een depressie die niet reageert op antidepressiva.

Referenties

1. Gartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative Effectiveness Review No. 7. (Prepared by RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
2. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
3. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
4. Price J, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clin Evid (Online)* Aug 15 2007 (based on April 2006 search).
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. January 2010.
6. National Institute for Health & Clinical Excellence. Depression. The NICE Guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. National Clinical Practice Guideline 90, 2010.

Ticlopidine en clopidogrel: zinvol als cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes?

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de thiënoprydines als cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

Guiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (tot april 2011) en EMBASE (tot mei 2011)
- referentielijsten van de gevonden artikels, auteurs van de geïnccludeerde studies voor het opsporen van ongepubliceerde gegevens, databanken van lopende studies.

Geselecteerde studies

- RCT's die een adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonist vergelijken met een ander anti-aggregans of met placebo gedurende minstens 12 maanden; patiënten met diabetes; RCT's met beschikbare resultaten voor klinische, cardiovasculaire uitkomstmaten
- 8 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- in de 8 RCT's waren er 21 379 patiënten met type 2-diabetes; alle studies includeerden patiënten met cardiovasculaire gebeurtenissen in de voorgeschiedenis, behalve de CHARISMA-studie die patiënten met multipole risicofactoren voor coronair vaatlijden includeerde
- 3 RCT's vergeleken ticlopidine met aspirine of placebo
- 5 RCT's vergeleken clopidogrel met aspirine of met een associatie van aspirine en dipyridamol, of vergeleken de associatie van clopidogrel + aspirine met alleen aspirine
- gemiddelde duur van opvolging: 365 tot 913 dagen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen (fataal of niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal CVA, perifere vaatlijden)
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten (majeure bloedingen), gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, kosten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ globale mortaliteit, vasculaire mortaliteit en myocardinfarct (voor deze 3 uitkomstmaten: 1 studie met ticlopidine versus placebo): geen significant verschil

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen zijn de frequentste complicaties bij type 2-diabetes. Patiënten met type 2-diabetes hebben een twee tot vier maal hoger risico van cardiovasculaire sterfte dan patiënten zonder diabetes¹. Anti-aggregantia zijn op basis van wetenschappelijk bewijs aanbevolen voor secundaire cardiovasculaire preventie. Specifiek voor aspirine is het nut op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij type 2-diabetes alleen aangetoond bij patiënten met een cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis^{2,3}. Hoe zit het met de thiënoprydines (ticlopidine, clopidogrel en prasugrel) of met de andere adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonisten (ticagrelor)?

- ~ CVA (2 studies, 31% van de 21 379 patiënten met diabetes): **OR** 0,81 (95% BI van 0,44 tot 1,49, **I²** 81%) versus andere anti-aggregantia; significant verschil in reductie van CVA voor ticlopidine in vergelijking met aspirine (1 studie bij patiënten post TIA of met mineur CVA): **OR** 0,56 (95% BI van 0,33 tot 0,94), maar geen significant verschil voor clopidogrel versus associatie van aspirine en dipyridamol
- ~ perifere vaatlijden: in geen enkele studie gegevens beschikbaar
- secundaire uitkomstmaten: in geen enkele studie gegevens beschikbaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de beschikbare bewijskracht voor de ADP-receptor antagonisten bij patiënten met type 2-diabetes beperkt is. De meeste studies vermelden geen afzonderlijke resultaten voor diabetespatiënten. Daarom zijn de aanbevelingen over het gebruik van ADP-receptor antagonisten als cardiovasculaire preventie bij diabetespatiënten gebaseerd op de beschikbare evidentie uit studies die zowel patiënten met als zonder diabetes includeren. Studies bij diabetespatiënten en subgroupanalyses van diabetespatiënten in studies met gemengde populaties zijn nodig om een steviger bewijskracht te bekomen voor de klinische aanpak van diabetespatiënten.

Financiering van de studie UMC St Radboud, Nederland; General Practice Education & Training, Australia

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is strikt opgezet en uitgevoerd. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en volgden bij de rapportering van de selectie van de studies nauwgezet de PRISMA-richtlijnen. Ze onderzochten de risico's van bias o.m. op het vlak van **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, blinding, onvolledige of selectieve rapportering van de resultaten. Het risico van bias is volgens hen over het algemeen laag. De heterogeniteit van de resultaten is geëvalueerd aan de hand van de **Chi²**- en **I²**-testen. Het geringe aantal gevonden studies liet niet toe om de voorziene funnel plots uit te voeren voor de evaluatie van publicatiebias en van bias door kleine studies. Hetzelfde geldt voor de geplande sensitiviteitsanalyses die evenmin mogelijk waren. De auteurs wijzen erop dat er slechts 3 RCT's (2 met ticlopidine) van de 8 beschikten over afzonderlijke gegevens van diabetespatiënten. Zelfs na herhaald aandringen bij de auteurs van de originele studies om deze informatie te bekomen, bleef de vraag bij 5 van de 8 onbeantwoord.

Resultaten in perspectief

In de hier besproken meta-analyse is een winst op het vlak van preventie van CVA (1 studie) de enige meerwaarde van ticlopidine ten opzichte van aspirine. Omwille van de ernstige hematologische ongewenste effecten (beenmergdepressie (vooral neutropenie), trombotische trombocytopenische purpura), zijn de indicaties voor ticlopidine zeer beperkt (namelijk coronaire en perifere angioplastie, en sommige types van hemodialyse⁴) en is ticlopidine zeker geen eerstekeuzebehandeling. Er zijn dus geen argumenten om ticlopidine in overweging te nemen voor cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes.

Omdat de specifieke gegevens over diabetespatiënten ontbreken in de studies, kunnen we de werkzaamheid van clopidogrel op basis van vergelijkend onderzoek bij deze populatie niet inschatten. Het is merkwaardig dat de auteurs van deze systematische review geen toegang kregen tot de gegevens van de oorspronkelijke studies (5 auteurs beantwoordden de aanvraag niet zoals hierboven vermeld).

Eén van de studies in de hier besproken review is de CHARISMA-studie die ook in Minerva aan bod kwam^{5,6}. Dat onderzoek includeerde 3284 patiënten zonder bewezen cardiovasculaire aandoening (dus 21% van de totale studiepopulatie), maar deze patiënten boden zich wel aan met meerdere atherotrombotische risicofactoren: ofwel 2 majeure, ofwel 3 mineure, ofwel 1 majeur en 2 mineure. De majeure risicofactoren waren: type 1- of type 2-diabetes, diabetische nefropathie, enkel-arm index $\leq 0,9$ (asymptotisch), asymptomatische carotisstenose $\geq 70\%$, ≥ 1 carotisplaque. Ongeveer 80% van de 3284 patiënten zonder cardiovasculaire aandoening had type 1- of type 2-diabetes. Als de auteurs een gunstig effect hadden vastgesteld voor de diabetespatiënten, lijkt het aannemelijk dat ze deze resultaten wel zouden bekendmaken. De CHARISMA-studie kon bij de globale populatie geen voordeel aantonen van de associatie clopidogrel + aspirine voor de primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire sterfte): RR 0,93 (95% BI van 0,83 tot 1,05; p=0,22).

Voor de twee andere geneesmiddelen uit de groep van de ADP-receptor antagonisten, het thiënopyridine prasugrel, en ticagrelor, geeft deze systematische review ons geen informatie voor diabetespatiënten. Beide geneesmiddelen zijn alleen geïndiceerd bij acuut coronair syndroom, in associatie met aspirine. Hun terugbetaling is beperkt tot een periode van 12 maanden (op basis van studiegegevens).

Diabetes is één van de drie klinische situaties waarin terugbetaling van prasugrel mogelijk is. Bij de terugbetaling van ticagrelor daarentegen speelt de aan- of afwezigheid van diabetes geen rol.

Ongewenste effecten

Drie studies in deze review vergeleken de associatie van clopidogrel en aspirine met alleen aspirine. De associatie leidde tot een verhoogd risico van bloedingen. In een review van de Cochrane Collaboration (2011) berekenden de auteurs dat de associatie per 1000 behandelde patiënten 6 majeure bloedingen extra zou veroorzaken⁷.

Geen enkele studie in de hier besproken review vermeldde de ongewenste effecten specifiek voor diabetespatiënten. Het metabolisme en de bloedplaatjesfunctie zijn niet dezelfde bij patiënten met of zonder diabetes⁸. Daarom is het belangrijk dat de ongewenste effecten (net zoals de werkzaamheid) van de anti-aggregantia beter onderzocht worden bij deze specifieke populatie.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont aan hoe schaars de gegevens zijn over de werkzaamheid en de veiligheid van de thiënopyridines als cardiovasculaire preventie, specifiek bij patiënten met type-2 diabetes. We kunnen geen enkele conclusie trekken. Alleen een oudere studie toont aan dat ticlopidine effectiever is dan aspirine voor de secundaire preventie van CVA/TIA.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over diabetes mellitus type 2 adviseert (zonder niveau van bewijskracht) aspirine voor de secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes¹. Deze aanbeveling stelt verder dat er meer gegevens nodig zijn om het gebruik van aspirine te kunnen aanraden in primaire preventie. Clopidogrel is volgens de aanbeveling wellicht een evenwaardig alternatief, maar dat is gebaseerd op een studie die niet specifiek diabetici includeerde. Ten slotte wijst de aanbeveling op het verhoogde risico van bloedingen bij de associatie van aspirine met clopidogrel.

Meer recente publicaties bevestigen dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor het gebruik van aspirine in de primaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met diabetes^{2,3}.

De hier besproken systematische review brengt geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen in het voordeel van de thiënopyridines (ticlopidine, clopidogrel en prasugrel), omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de patiënten met type-2 diabetes.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Produktnamen

Prasugrel: Efient®
Ticagrelor: Brilique®

Evaluatie van de werkzaamheid van een behandeling: valkuilen en voorstellen Het voorbeeld van de antidepressiva

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Een editoriaal in *Minerva* van januari 2013 wees op de valkuilen bij de evaluatie van de werkzaamheid van antidepressiva¹, specifiek als men in meta-analyses de resultaten van studies samenvoegt die niet dezelfde uitkomstmaten gebruiken. Het gebruik van verschillende vragenlijsten voor de evaluatie van depressie is hiervan een voorbeeld: de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) en de Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS). In dit laatste geval drukten de auteurs van een meta-analyse de resultaten uit als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD). Om de effectgrootte van behandelingen onderling te kunnen vergelijken, introduceerden Cohen et al.² drempelwaarden voor de SMD: 0,20 voor weinig effect, 0,50 voor een matig effect en 0,80 voor een groot effect. Nadien gebruikten andere auteurs deze drempelwaarden (waarschijnlijk ten onrechte) om een verschil in klinische werkzaamheid aan te tonen. In hun meta-analyse volgden Kirsch et al.³ de auteurs van de NICE-aanbevelingen in hun keuze voor een afkappunt van 0,50 om te bewijzen dat een behandeling werkzaam is. De keuze voor een drempelwaarde waarvan de klinische relevantie voor discussie vatbaar is, zorgde ervoor dat de betrouwbaarheid van de conclusies van deze meta-analyse in vraag werd gesteld.

In een editoriaal van de *BMJ* gebruiken Turner et al.⁴ een metafoor om aan te tonen dat de werkwijze van NICE⁵ en van Kirsch et al.³ niet adequaat is. Ze drukken de evaluatie van de werkzaamheid van antidepressiva uit in aantal liters 'd-sap' (naar analogie met de 'd' van Cohen, waarbij de 'd' staat voor de gemeten effectgrootte). In hun glas met alle overzichtsartikelen over de relatieve werkzaamheid van antidepressiva, meten Turner et al. 0,41 liter d-sap, terwijl ze in het glas van de FDA 0,31 liter bekomen. Ze besluiten dus dat het glas van de FDA minder vol is dan hun glas. Ze erkennen evenwel dat 0,31 liter een meetbare en belangrijke hoeveelheid is. Als Kirsch et al.³ in hun meta-analyse 0,32 liter d-sap bekomen, is het glas onvoldoende vol (ligt onder het arbitraire afkappunt van $\geq 0,5$) en is hun conclusie dat het glas virtueel geen sap bevat. Turner et al. zijn akkoord dat het 'glas' antidepressiva verre van vol is, maar kunnen niet aannemen dat het volledig leeg is.

Zoals vermeld in het editoriaal van *Minerva*¹, kunnen we het gebruik van de HDRS voor sommige van deze aspecten in vraag stellen. Zweedse onderzoekers stelden vast dat de precisie van de HDRS afneemt naarmate de ernst van de depressie vermindert, dus naarmate de patiënt verbetert⁶. Het lijkt dus weinig betrouwbaar om op die manier de klinische evolutie te vergelijken van patiënten die starten op verschillende niveaus van depressie. Deze onderzoekers besluiten dat de geringe werkzaamheid kan te wijten zijn aan de beperkte precisie van het meetinstrument en aan de lage sensitiviteit om verandering te meten, vooral bij milde tot matige depressie.

Dankzij bovenvermelde publicaties kunnen we in de overzichtsartikelen over de werkzaamheid van antidepressiva 2 problemen identificeren: enerzijds het gebruik van verschillende scorelijsten en/of uitkomstmaten waardoor het moeilijk is om

de resultaten samen te voegen, en anderzijds het gebruik van een evaluatiescore die onvoldoende de gemiddelde verschillen in de evolutie van de behandelde patiënten weergeeft. Gibbons et al.⁷ vonden hiervoor een oplossing... voorwaardelijk! Ze onderzochten de werkzaamheid op korte termijn (6 weken) van fluoxetine en venlafaxine. Daarvoor selecteerden ze alleen de RCT's van de firma's die deze antidepressiva commercialiseren, wat een zeer grote beperking inhoudt, maar hen tegelijkertijd toegang gaf tot de individuele patiëntgegevens. Naargelang de studies gaat het over volwassenen, adolescenten of ouderen. De auteurs includeerden alleen de studies die dezelfde evaluatiescore gebruikten (HDRS voor volwassenen en ouderen, Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) voor adolescenten). Vermits ze beschikten over de individuele patiëntgegevens analyseerden ze de resultaten aan de hand van vrij complexe Bayesiaanse statistische methodes, met een regressiemodel op 3 niveaus (tijdstip van meting, patiënt, studie). Op die manier konden ze bv. voor volwassenen en ouderen een verandering aantonen in HDRS-score van -11,82 met antidepressiva en van -9,26 met placebo, met een schatting van de maximale marginale likelihood van -2,55 (standaardfout 0,20; $p < 0,001$) en een relatieve risicotoename van 27,7%.

Op basis van deze en andere resultaten besluiten de auteurs dat fluoxetine en venlafaxine bij volwassenen en ouderen werkzaam zijn dan placebo op het vlak van respons en remissie. De verschillen in respons (50% vermindering in ernst, NNT 5,41) en in remissie (HDRS-score < 8 , NNT 7,3) lijken gunstig, maar het verschil in HDRS-score van -2,5 blijft onder de door NICE⁵ vastgelegde klinisch relevante drempel van 3 punten (komt overeen met een SMD van 0,50)... We moeten echter voorzichtig zijn bij de interpretatie van de resultaten omwille van de specifieke selectie van de studies, de evaluatieduur van 6 weken en de beperking tot slechts 2 antidepressiva. De werkwijze bij de analyse van de resultaten, vooral de beschikbaarheid van de individuele patiëntgegevens, is evenwel een aspect dat bij andere evaluaties van de werkzaamheid van antidepressiva nuttig kan zijn.

Referenties

- Chevalier P. Evaluatie van een behandeling en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten. [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(1):1.
- Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-7.
- Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. *BMJ* 2008;336:516-7.
- NICE. *Depression: Management of depression in primary and secondary care*. Clinical Practice Guideline Number 23. National Institute for Health and Care Excellence. London, 2004.
- Isacsson C, Adler M. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;125:453-9.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:572-9.

Beck Depression Inventory - BDI

Deze schaal (Beck 1961) is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken.

Chi²-toets

[Eng: Chi² test]

De Chi²-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid.

EuroQol - EQ-5D (European Quality of Life - 5 Dimensions questionnaire)

EQ-5D is een gestandaardiseerd instrument waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score (weinig, matig, veel problemen) wordt gegeven. Hieruit kan voor een individu of populatie een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36). Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden ingevuld (in enkele minuten).

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (E: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

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.

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: Standardised Mean Difference - SMD]

Een gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen de 2 groepen. In een meta-analyse wordt een gestandaardiseerd effect berekend voor elke studie door het vastgestelde verschil tussen de 2 behandelingsgroepen te delen door de variantie van de resultaten. De gevonden waarde heeft geen dimensie en kan over het algemeen vergeleken worden met deze van andere studies.

I² van Higgins

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

is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een I² van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

ICD - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

De 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems' is een classificatiesysteem van diagnoses dat is ontwikkeld onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie. Het is verdeeld in 17 hoofdstukken die meer dan 12.000 verschillende categorieën bevatten. Iedere diagnose heeft een code van vier cijfers. De tiende revisie (ICD-10) werd in 1993 geïntroduceerd.

National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS

De NIHSS-score is een methode om de ernst van een cerebrovasculair accident in te schatten rekening houdende met: bewustzijn, blikrichting, gezichtsvelden, aangezichtsverlamming, kracht in armen en benen, ataxie, sensibiliteit, taal, dysartrie, onderscheid maken in prikkels en het negeren van 1 lichaamshelft.

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.

Rankin-schaal

[Eng: Rankin Handicap Scale]

De Rankin Handicap Scale (1957) werd ontwikkeld op basis van de prognose van patiënten na een CVA. Deze schaal wordt gebruikt om het functioneren te meten en is te beschouwen als de CVA-versie van de Glasgow Outcome Scale, die wordt toegepast bij hoofdletsels. De Rankin-schaal kent 5 scores van "geen functionele beperking" (score 1) tot "ernstige functionele beperking; bedlegerig, incontinent en continue verzorging nodig" (score 5). Een score van 3 op de Rankin-schaal geeft aan dat de patiënt hulp nodig heeft, maar zonder hulp kan lopen.

Sequentie van toewijzing

[Eng: attribution sequence]

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

WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Index)

Deze test wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen, o.a. het Nederlands en het Frans.

Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

● **Hartfalen en acuut myocardinfarct: is carvedilol te verkiezen boven andere bèta-blokkers?**

DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013;111:765-9.

Besluit

Deze meta-analyse vergelijkt de werkzaamheid van carvedilol met deze van andere β_1 -selectieve bèta-blokkers en toont op het vlak van mortaliteit een voordeel aan van carvedilol ten opzichte van metoprolol zonder vertraagde vrijstelling, wat we al wisten naar aanleiding van de COMET-studie. Behalve de winst van metoprololtraat op het vlak van mortaliteit in één studie, die met haar relatieve gewicht de meta-analyse volledig domineert, kon men bij patiënten met hartfalen voor geen enkel eindpunt een meerwaarde aantonen van carvedilol versus de andere bèta-blokkers. Ook na een acuut myocardinfarct had carvedilol voor geen enkel eindpunt een meerwaarde. Deze meta-analyse brengt geen argumenten aan om de huidige richtlijnen te wijzigen.

● **Ernstige ischias: is een actieve conservatieve behandeling werkzaam?**

Albert HB, Manniche C. The efficacy of systematic active conservative treatment for patients with severe sciatica. *Spine* 2012;37:531-42.

Besluit

Bij patiënten met ischias die volgens de gangbare normen dikwijls in aanmerking komen voor een heelkundige interventie, is een actieve, conservatieve behandeling effectief zowel op korte termijn (8 weken) als op lange termijn (1 jaar). We weten niet in welke mate de spontane, gunstige evolutie van de aandoening hierin een rol speelde. Het nut van een actieve, conservatieve behandeling moet nog duidelijker vergeleken worden met een heelkundige interventie.

● **Lokale NSAID's: het nut van diclofenac bevestigt**

Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.

Besluit

Deze systematische review bevestigt het mogelijke nut van de lokale toepassing van diclofenac 4 maal per dag gedurende 8 tot 12 weken voor de behandeling van gonartrose en artrose van de hand. De werkzaamheid is dezelfde als deze van diclofenac in orale vorm, maar de lokale toepassing heeft een beter (gastro-intestinaal) veiligheidsprofiel. Over de andere NSAID's voor lokaal gebruik kunnen we geen uitspraak doen, omdat het niveau van deze gegevens niet volstond.

● **Exacerbaties van COPD: altijd een antibioticum?**

Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2012;186:716-23.

Besluit

Deze RCT heeft een aantal methodologische beperkingen en brengt dus geen onderbouwing aan voor het systematisch voorschrijven van antibiotica voor iedere niet-ernstige exacerbatie van COPD in de ambulante praktijk. Op basis van consensus van experts en niet op basis van de literatuur is een antibioticumvoorschrift te overwegen bij zeer zieke patiënten, bij verslechtering van de klinische toestand ondanks een maximale toepassing van de vorige stappen beschreven in de richtlijn voor goed gebruik van antibiotica, of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale glucocorticoiden.

● **Type 2-diabetes: de werkzaamheid van interventies die fysieke oefeningen promoten**

Avery L, Flynn D, Van Wersch A. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 2012;35:2681-9.

Duiding: Thibault Richard, diabétologue, Gerhpac, CHU Charleroi, Hôpital Vésale

Besluit

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat interventies die fysieke activiteiten stimuleren een matig effect hebben op het vlak van de vermindering van HbA1c, maar ze laten niet toe om het effect te bepalen op de metabole controle van diabetes op lange termijn. Zoals ook de auteurs besluiten, kan deze meta-analyse wel pistes aanwijzen voor verder onderzoek dat zich kan richten op bepaalde vormen van interventies.

● **Ongecompliceerde diverticulitis: al dan niet antibiotica?**

Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

Besluit

Deze systematische review zonder meta-analyse vond slechts 3 RCT's die het nut onderzochten van antibiotica bij patiënten met ongecompliceerde diverticulitis. Er is geen verschil vastgesteld tussen de verschillende schema's van antibioticatoediening (verschillend antibioticum, kortere of langere duur van de intraveneuze toediening). Ook tussen antibiotica en geen antibiotica konden de auteurs geen verschillen vaststellen. We wachten op de resultaten van lopend onderzoek vooraleer hierover besluiten te formuleren.

● **Depressie: duloxetine versus andere antidepressiva**

Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit bevestigt dat duloxetine op het vlak van werkzaamheid niet verschilt met de andere antidepressiva (zonder vergelijking met de TCA's). Het bilan op het vlak van ongewenste effecten is evenwel niet gunstig. Daarom zijn er geen argumenten om duloxetine op te nemen als therapeutische keuze voor de behandeling van depressie.

● **Preventie van incontinentie: is training van de bekkenbodempieren effectief?**

Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 10.

Besluit

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bekkenbodempierstraining alleen nuttig is als ze intensief toegepast wordt in de late zwangerschap. In de huidige richtlijnen komt alleen de behandeling van een bestaande incontinentie aan bod.

● **Milde cognitieve stoornissen: een cholinesterase-inhibitor voorschrijven?**

Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit bevestigt wat we eerder besloten in Minerva: op dit ogenblik beschikken we niet over een wetenschappelijke onderbouwing dat cholinesterase-inhibitoren de evolutie naar dementie of naar een verdere cognitieve achteruitgang afremmen bij patiënten met milde cognitieve stoornissen.

● **Depressie bij ouderen: voortgezette behandeling en onderhoudsbehandeling?**

Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

Besluit

Net zoals de auteurs van deze meta-analyse kunnen we besluiten dat een langdurige behandeling met antidepressiva geen duidelijk voordeel biedt voor de preventie van recidieven van depressie bij ouderen. Op basis van de huidige literatuur kunnen we geen valide aanbevelingen formuleren.