



Inhoud september 2017 volume 16 nummer 7

Editoriaal

- Een review over de werkzaamheid en veiligheid van statines in The Lancet: hoe interpreteren?
Jean-Paul Sculier 161

Minerva

- Amitriptyline en topiramaat: geen meerwaarde boven placebo voor de preventie van migraine bij kinderen en adolescenten
Pierre Chevalier 163
- Hoelang antibiotica toedienen bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media?
Pierre Chevalier 167
- Werkzaamheid van langdurige zuurstoftherapie bij patiënten met stabiel COPD en matige hypoxemie?
Alain Van Meerhaeghe 172
- Impact van gastrostomie op de kwaliteit van leven bij patiënten en hun mantelzorgers
André Crismer 176
- Welke follow-up na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom?
Jean-Paul Sculier 180

EBM-begrippen

- Ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij randomisatie: heeft dit een invloed op de resultaten?
Pierre Chevalier 184



Een review over de werkzaamheid en veiligheid van statines in The Lancet: hoe interpreteren?

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

The Lancet publiceerde in september 2016 een review over de evidentie van de werkzaamheid en de veiligheid van statines (1). Deze goed opgebouwde review is geschreven door auteurs van gerenommeerde instituten en velen van hen maken deel uit de van de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.

De auteurs beginnen met een analyse van de sterktes en de beperkingen van de RCT's. Ze onderzoeken de robuustheid van de studies om een reëel therapeutisch effect van de behandeling te kunnen vaststellen. Daarnaast gaan ze ook de specificiteit en de sensitiviteit van de samengestelde uitkomstmaten na, de waarde van de meta-analyses, de extrapoleerbaarheid van de resultaten en de ongewenste effecten van statines in de dagelijkse realiteit. Verder bespreken ze de eventuele meerwaarde van observationele onderzoeken in vergelijking met de resultaten van grote RCT's. Die meerwaarde beperkt zich tot het ontdekken van zeldzame effecten, de gevolgen van een lange blootstelling aan de medicatie en de gezondheidsrisico's op langere termijn. Observationeel epidemiologisch onderzoek is meer waardevol geweest om een verband aan te tonen tussen risicofactoren en een aandoening, bijvoorbeeld tussen LDL-cholesterol en een cardio-vasculaire aandoening.

In een tweede stap bespreken ze de werkzaamheid van statines die in hoge mate effectief zijn voor de daling van LDL-cholesterol. De meta-analyses van de CTT Collaboration toonden aan dat er een dosisrespons bestaat tussen een daling van LDL-cholesterol en een daling van majeure vasculaire gebeurtenissen en dat dit effect behouden blijft in de loop der jaren. Zo kan een behandeling gedurende 5 jaar die de LDL-cholesterol verlaagt met 2 mmol/l (=78 mg/dl) het absolute risico van majeure vasculaire accidenten verminderen met 5% bij personen met een laag risico en met 10% bij personen met een hoog risico (2). Globaal gezien was er in de meta-analyses een relatieve reductie van 12% in vasculaire mortaliteit en 20% in coronaire sterfte, maar geen effect op niet-vasculaire mortaliteit, incidentie van kanker of kankergeassocieerde mortaliteit. Een statinebehandeling leidde tot een significante daling van de globale mortaliteit zowel in primaire als in secundaire preventie.

De voordelen van statines dienen volgens de auteurs afgewogen te worden tegen de potentiële ongewenste effecten. Op basis van de studies berekenen ze dat een statinebehandeling kan leiden tot myopathie bij 10 op 100 000 patiënten per jaar en tot rhabdomyolyse (een ernstige vorm van myopathie) bij 2 tot 3 op 100 000 patiënten per jaar. Andere mogelijke ongewenste effecten zijn het verhoogde risico van diabetes, hemorragisch CVA, spierpijn en spierzwakte, geheugenverlies, cataract en nierinsufficiëntie. De auteurs vermelden dat het belang van deze ongewenste effecten in veel publicaties geminimaliseerd wordt, omdat het ongewenste effecten zijn die in niet-gecontroleerd onderzoek gerapporteerd worden.

Op basis van een meta-analyse van gerandomiseerde studies besluiten de auteurs dat statines, als ze toegediend worden in een effectieve dosis, substantieel LDL-cholesterol verlagen. Dit moet volgens hen afgewogen worden tegen de enkele bewezen, maar weinig frequente ongewenste effecten zoals myopathie en diabetes. De auteurs waarschuwen voor publiekscampagnes die het gebruik van statines afraden omdat ze onvoldoende veilig zijn. Deze publiekscampagnes zouden de oorzaak zijn van talrijke sterfgevallen en vasculaire gebeurtenissen. Zo blijkt uit een Frans onderzoek dat na een mediacampagne over het gebruik van statines, iets meer dan 10% van de gebruikers zijn behandeling stopzette (3).

Hoe moeten we de bevindingen van deze review interpreteren?

In eerste instantie doen de talrijke belangenconflicten van de auteurs met farmaceutische firma's die statines op de markt brengen, vragen rijzen bij het uiterst geargumenteerde pleidooi dat ze houden voor het voorschrijven van statines.

De belangrijkste bias in de meta-analyses waarop de argumentatie pro statines fundamenteel gebaseerd is, ligt in de interpretatie. Daar waar de resultaten alleen maar een verkennend karakter hadden, worden ze hier door de auteurs geïnterpreteerd als aantoonend. De gepoolde studies zijn zeer vaak heterogeen op het vlak van in- en exclusiecriteria, therapeutische interventies en opvolging van de deelnemers. Deze heterogeniteit is zeer duidelijk merkbaar op de website van de CTT Collaboration bij de beschrijving van de 23 studies waarop de meta-analyses gebaseerd zijn. Bovendien zijn bijna alle studies gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Daarbovenop kan men bij de meta-analyse van zeer veel patiënten voor een matig effect gemakkelijker de significantiedrempel bereiken terwijl dit onmogelijk te bekomen is in individuele studies. Deze werkwijze doet denken aan 'big data mining' waar alleen de positieve uitkomsten gepubliceerd worden.

In deze review van The Lancet stratificeren de auteurs de resultaten in functie van het cardiovasculaire risico (laag risico versus hoog risico). We vinden in hun artikel echter geen definitie terug van dit risico. De auteurs baseren zich dus op de definities van de individuele studies, wat de extrapolerbaarheid naar de individuele praktijk bemoeilijkt. En net zoals bij de Framingham-score (4), zijn de meetinstrumenten die ontwikkeld werden in de late jaren 1900 niet meer aangepast aan de huidige populaties. In meer dan 50 jaar is de leefstijl erg veranderd en komen er nieuwe onvermoede risicofactoren naar boven zoals passief roken (5).

De leek die een dergelijk artikel leest, kan alleen maar vragen dat de resultaten van een meta-analyse bevestigd worden in adequaat gerandomiseerd onderzoek. Alleen dan kunnen we erop vertrouwen dat er voldoende bewijs is en kunnen we de resultaten toepassen in de dagelijkse praktijk. We moeten ook rekening houden met de NNT die nodig is om een therapeutisch effect te bekomen (6). Deze berekening is echter zelden gerapporteerd in dit soort artikels. De resultaten worden hierin eerder uitgedrukt in relatieve risicoreductie en dat resulteert in veel spectaculairdere cijfers.

Referenties

1. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
3. Bezin J, Francis F, Nguyen NV, et al. Impact of a public media event on the use of statins in the French population. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110:91-8. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.05.002
4. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med* 2015;162:266-75. DOI: 10.7326/M14-1281
5. Naiman A, Glazier RH, Moineddin R. Association of anti-smoking legislation with rates of hospital admission for cardiovascular and respiratory conditions. *CMAJ* 2010;182:761-7. DOI: 10.1503/cmaj.091130
6. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.

Amitriptyline en topiramaat: geen meerwaarde boven placebo voor de preventie van migraine bij kinderen en adolescenten

Referentie

Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, et al. Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *N Engl J Med* 2017;376:115-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1610384

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van topiramaat, amitriptyline en placebo voor de preventie van migraine bij kinderen en adolescenten (van 8 tot 17 jaar) met migraine met of zonder aura?

Achtergrond

De medicamenteuze aanpak voor de behandeling en preventie van migraine bij volwassenen is veel beter onderbouwd dan de medicamenteuze aanpak bij kinderen en adolescenten.

Voor de profylactische behandeling van migraine bij volwassenen vermelden de richtlijnen van de European Federation of Neurological Societies (EFNS) als eerste stap metoprolol, propranolol, flunarizine, valproïnezuur of topiramaat, en als tweede stap amitriptyline, naproxen of bisoprolol (1). Bij kinderen is veel minder onderzoek verricht. Voor de profylactische behandeling van migraine bij kinderen zijn alleen flunarizine, propranolol, topiramaat (2) en pizotifeen (3) onderzocht. Volgens Clinical Evidence is de werkzaamheid van deze 4 geneesmiddelen niet bekend (beperkt, niet eensluitend of niet onderzocht). Amitriptyline is een veel gebruikt geneesmiddel voor de preventie van migraine bij kinderen, maar de werkzaamheid van dit geneesmiddel is amper onderzocht bij deze populatie (4,5). De hier besproken studie vergelijkt de werkzaamheid en de veiligheid van topiramaat, amitriptyline en placebo als preventieve behandeling van migraine bij kinderen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- kinderen en adolescenten met migraine met of zonder aura, of met chronische migraine zonder chronische hoofdpijn volgens de International Classification of Headache Disorders (second edition); score op de **Pediatric Migraine Disability Assessment Scale** (PedMIDAS) van 11 tot 139; minstens 4 dagen hoofdpijn over een aanvangsperiode van 28 dagen
- geen vooropgestelde exclusiecriteria
- inclusie van 361 kinderen en adolescenten van 8 tot 17 jaar; gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar (SD 2,4 jaar); 68% meisjes en 70% blank; gemiddelde PedMIDAS-score van 41,9 (SD 26,8) die overeenkomt met matige beperkingen; gemiddeld 11,4 dagen (SD 6,1) hoofdpijn tijdens de aanvangsperiode van 28 dagen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (31 centra in de V.S.) parallelgroepen (2:2:1) studie
- 3 onderzoeksgroepen:
 - amitriptyline (streefdosis van 1 mg per kg lichaamsgewicht in 2 capsules per dag) (n=144)

- topiramaat (streefdosis van 2 mg per kg lichaamsgewicht in 2 capsules per dag) (n=145)
- placebo (1 capsule tweemaal per dag) (n=72)
- dosiswijziging op basis van de ongewenste effecten om de 15 dagen over een periode van 8 weken, nadien stabiele dosis gedurende 16 weken
- studieduur: aanvangsperiode van 28 dagen met registratie in een dagboek van het aantal dagen met hoofdpijn; vervolgens randomisatie en 24 weken behandeling naargelang de toegewezen onderzoeksgroep; evaluatie van de primaire uitkomstmaat tijdens de laatste 28 dagen van de behandeling; 2 weken progressieve afbouw van de interventie, gevolgd door 4 weken follow-up
- stratificatie van de randomisatie in functie van de leeftijd (8 tot 12 jaar versus 13 tot 17 jaar) en volgens het aantal dagen met hoofdpijn (4 tot 14 dagen versus 15 dagen of meer).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal kinderen en adolescenten met minstens 50% reductie van het aantal dagen met hoofdpijn
- secundaire uitkomstmaten: evolutie van de PedMIDAS-score; absolute reductie van het aantal dagen met hoofdpijn (aanvangsperiode van 28 dagen versus de laatste 4 weken van de behandeling); ernstige ongewenste effecten; aantal kinderen en adolescenten dat de behandeling van 24 weken voltooide
- veiligheid: ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse met wijziging van het significantieniveau van 0,005 naar 0,017 op basis van de **Bonferroni-correctie** voor de subgroepanalyses in functie van de stratificatie (leeftijd en aantal dagen met hoofdpijn).

Resultaten

- na de vooraf geplande interimanalyse werd de studie **vroegtijdig beëindigd voor futiliteit**; 328 van de 361 kinderen en adolescenten zijn opgenomen in de intention-to-treat-analyse (91%); 9% is niet opgenomen door vroegtijdige beëindiging van de studie
- primaire uitkomstmaat (minstens 50% reductie in aantal dagen met hoofdpijn): 52% van de kinderen in de amitriptylinegroep, 55% in de topiramaatgroep en 61% in de placebogroep, zonder statistisch significant verschil tussen amitriptyline of topiramaat versus placebo, of tussen amitriptyline en topiramaat
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen voor de PedMIDAS-score noch in absolute vermindering van het aantal dagen met hoofdpijn over een periode van 28 dagen
- ernstige ongewenste effecten: gemoedsverandering in de amitriptylinegroep (n=3), zelfmoordpoging in de topiramaatgroep (n=1) en syncope in de amitriptylinegroep (n=1)
- tolerantie/veiligheid: statistisch significant meer ongewenste effecten in de amitriptylinegroep dan in de placebogroep: vermoeidheid (30% versus 14%; p=0,01), droge mond (25% versus 12%; p=0,03); statistisch significant meer ongewenste effecten in de topiramaatgroep dan in de placebogroep: paresthesieën (31% versus 8%; p<0,001) en gewichtsverlies (8% versus 0%; p=0,02).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er over een periode van 24 weken geen statistisch significant verschil is tussen amitriptyline, topiramaat en placebo in reductie van het aantal dagen met hoofdpijn of in beperkingen door hoofdpijn bij kinderen en adolescenten met migraine. De actieve geneesmiddelen veroorzaken meer ongewenste effecten.

Financiering van de studie

National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs

9 van de 10 auteurs verklaren voor deze publicatie vergoedingen te hebben ontvangen van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke, het NIH of het National Institute of Child Health and Human Development; 1 auteur ontving daarnaast vergoedingen voor consultancy van 4 farmaceutische firma's voor prestaties die geen betrekking hadden op deze publicatie; 1 auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie is correct opgezet en uitgevoerd. Voor de randomisatie **stratificeerden** de auteurs de populatie in functie van de leeftijd (kinderen tot 12 jaar versus adolescenten van 13 tot 17 jaar) en van het aantal dagen met hoofdpijn tijdens de aanvangsperiode van 28 dagen (4 tot 14 dagen versus 15 dagen of meer), om op die manier correcte subgroep analyses te kunnen uitvoeren.

De power is berekend op basis van 50% respons in de placebogroep en 70% respons bij de kinderen en adolescenten die amitriptyline of topiramaat toegediend kregen. Door een studie-uitval van 15% moesten de auteurs 675 patiënten includeren om met minstens 85% power alle verschillen tussen de actieve medicatie en placebo te kunnen opsporen.

Het protocol voorzag interimanalyses op het ogenblik dat 225 patiënten geïnccludeerd waren en wanneer 450 patiënten hun behandeling van 24 weken voltooid hadden. Na de eerste interimanalyse beëindigden de auteurs de studie vroegtijdig wegens futiliteit: het verschil in werkzaamheid was te klein, vooral in verhouding tot de incidentie van de ongewenste effecten van de behandelingen.

Ze **imputeerden** op een correcte manier de ontbrekende gegevens van patiënten die om eender welke reden niet verder deelnamen aan de studie of van patiënten zonder informatie over hoofdpijn na 24 weken; multiële imputatie leidde telkens tot dezelfde resultaten (geen statistisch significant verschil).

De financiering van de studie door een overheidsinstantie laat geen twijfel toe over mogelijke belangenconflicten.

Resultaten in perspectief

Op advies van de stuurgroep van de studie besloot de onderzoeksinstantie om de studie vroegtijdig te beëindigen omdat men geen verschil kon vaststellen in werkzaamheid en omdat er problemen waren met de veiligheid van de actieve medicatie.

Net zoals in vroegere studies bij patiënten met hoofdpijn is ook in deze studie de placeborespons zeer hoog. Vroegere studies rapporteerden een placeborespons van 50 tot 60% (6,7) en in de hier besproken studie is er een placeborespons vastgesteld van 61%. Is het voorschrijven van een placebo verantwoord als er geen andere werkzame of veilige behandeling beschikbaar is?

In Minerva kwamen al verschillende standpunten naar voor over het voorschrijven van een placebo. Zo schreven we in 2009 dat niet de placebobehandeling op zich, maar de contextuele suggestie en de conditionering via een optimale arts-patiëntrelatie bepalend kunnen zijn voor de effectiviteit van een placebobehandeling (8). In 2016 besloten we dat placebo in de literatuur soms nog aanzien wordt als een vergissing van de patiënt, maar dat andere publicaties de mogelijkheden van placebo benadrukken. Hierbij gaat het dan om artsen die zich bewust zijn van de context, van de suggestie en van relationele factoren, alsook om patiënten die in placebo een hulpmiddel zien om hun gezondheid beter te controleren. Door placebo worden ze meer bewust van de lichamelijke mechanismen die een rol spelen bij ziekte of gezondheid (9).

Voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten zou het, op basis van de huidige kennis, ethisch verantwoord zijn om het effect van placebo te evalueren versus geen behandeling, maar dan op langere termijn (bijvoorbeeld minstens 6 maanden) en rekening houdend met de inbreng van een derde (een ouder), zeker bij kinderen.

Besluit van Minerva

Deze correct opgezette RCT evalueert de werkzaamheid van amitriptyline en topiramaat versus placebo voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten. De studie is vroegtijdig beëindigd voor futiliteit. Amitriptyline of topiramaat hebben geen meerwaarde boven placebo op het vlak van een vermindering van het aantal dagen met hoofdpijn en van de beperkingen in het dagelijkse leven als gevolg van migraine. Amitriptyline en topiramaat verhogen wel het risico van (soms ernstige) ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Voor de onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten worden verschillende geneesmiddelen gebruikt, meestal op basis van consensus van experts en op basis van evaluaties bij volwassenen (1). Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van een medicamenteuze, preventieve behandeling voor migraine bij kinderen. Niet-medicamenteuze preventie zoals slaaphygiëne en stressmanagement zouden volgens de Transparantiefiche over migraine effectiever kunnen zijn (10). Op basis van een literatuuronderzoek (tot 2014) besluit Clinical Evidence dat de werkzaamheid niet bekend is van 4 geneesmiddelen waarvan het profylactische effect onderzocht is bij kinderen (flunarizine, propranolol, topiramaat en pizotifeen) (3). Amitriptyline wordt veel gebruikt voor de preventie van migraine bij kinderen, maar is voor deze indicatie en bij deze populatie onvoldoende geëvalueerd (4,5).

De hier besproken RCT geeft harde argumenten aan om amitriptyline en topiramaat niet voor te schrijven als onderhoudsbehandeling van migraine bij kinderen en adolescenten.

Merkmamen

- amitriptyline: Redomex®
- topiramaat: Topamax®, Topiramate EG®, Topiramate Sandoz®

Referenties

1. Evers S, Afra J, Frese A, et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
2. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering van 26-11-2009. Juryrapport - Lange tekst.
3. Migraine headache in children. Clinical Evidence. Web publication date: 05 June 2015 (based on June 2014 search).
4. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:959-66. DOI: 10.1517/14656566.2012.677434
5. Rizzoli P. Preventive pharmacotherapy in migraine. *Headache* 2014;54:364-9. DOI: 10.1111/head.12273
6. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-9. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05050.x
7. Faria V, Linnman C, Lebel A, Borsook D. Harnessing the placebo effect in pediatric migraine clinic. *J Pediatr* 2014;165:659-65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.040
8. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's? Believers of non-believers? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(8):101.
9. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 2. Werkingsmechanismen en neurologische beeldvorming. *Minerva* 2016;15(7):184-6.
10. Migraine: Profylaxe van de migraine-aanval. Transparantiefiche. BCFI, 2017.

Hoelang antibiotica toedienen bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media?

Referentie

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. *N Engl J Med* 2016;375:2446-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1606043

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid, de tolerantie en de veiligheid van amoxicilline + clavulaanzuur gedurende een kortere periode van 5 versus een langere periode van 10 dagen bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media?

Achtergrond

Los van de discussie over de gevalideerde indicaties om een antibioticum voor te schrijven bij kinderen met acute otitis media (1,2), stelt zich de vraag naar de optimale behandelingsduur rekening houdend met de werkzaamheid, de tolerantie en de ongewenste effecten (onder andere het optreden van resistente kiemen). De richtlijn van BAPCOC (2001) raadde aan om de antibioticumbehandeling te beperken tot 5 dagen, behalve bij kinderen met een klinisch ongunstige evolutie (3). Deze aanbeveling was gebaseerd op verschillende elementen. De resultaten van studies wezen op een snelle bacteriële eradicaatie (minder dan 4 dagen) en op de effectiviteit van een kuur van 5 dagen (4,5). Daarnaast was er een hoger risico vastgesteld van resistentie (dragerschap van resistente pneumokokken) bij behandeling met bèta-lactamantibiotica gedurende meer dan 5 dagen (6). Ook de beschikbare verpakkingen van antibiotica voor kinderen speelden een rol bij deze aanbeveling. Op basis van voorgaande elementen en de resultaten van een nieuwe meta-analyse van de Cochrane Collaboration (7) beveelt de BAPCOC-gids voor anti-infectieuze behandeling (editie 2012) een behandeling aan van 5 tot 7 dagen, indien er weliswaar een antibioticum nodig is (8). Deze nieuwe meta-analyse (7), die ook in Minerva kort besproken is (9), was de basis voor de jury van de consensusconferentie van het RIZIV over het rationeel gebruik van antibiotica bij kinderen in de ambulante praktijk (10) om te besluiten dat het nuttiger is om minstens 7 dagen te behandelen om herhal binnen de maand te voorkomen, behalve bij immuungecompromitteerde kinderen bij wie een langere behandeling nodig is (GRADE A-B, gering niveau van aanbeveling). Brengt de hier besproken studie van een onderzoeksgroep aan de universiteit van Pittsburgh nieuwe elementen aan voor kinderen van 6 tot 23 maanden?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 520 kinderen tussen 6 en 23 maanden met acute otitis media; diagnose op basis van 3 criteria: ontstaan van symptomen in de voorbije 48 uur met een **AOM-SOS-score** van minstens 3, middenooreffusie en bomberend trommelvlies of erytheem van het trommelvlies; gevaccineerd met minstens 2 doses van het geconjugeerde pneumokokkenvaccin; rekrutering in 3 ziekenhuizen of pediatrie centra in de V.S.
- exclusiecriteria: trommelvliesperforatie, andere aandoening, allergie voor amoxicilline, meer dan 1 antibioticumdosis in de voorbije 96 uur.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **non-inferioriteitsstudie**, met vergelijking van antibiotica gedurende 5 dagen versus een andere behandelingsduur

- stratificatie bij aanvang in functie van de leeftijd (6 tot 11 maanden, 12 tot 17 maanden, 18 tot 23 maanden) en in functie van het contact met minstens 3 andere kinderen gedurende minstens 10 uur per week (ja of neen)
- interventie: amoxicilline + clavulaanzuur (90 mg amoxicilline + 6,4 mg clavulaanzuur per kg lichaamsgewicht en per dag) gedurende 5 dagen (+ 5 dagen placebo) versus 10 dagen; het aantal toedieningen per dag is niet vermeld; paracetamol was toegelaten bij kinderen met hoofdpijn of koorts
- telefonische opvolging op dag 4, 5 of 6; controlebezoek op het einde van de behandeling (dag 12,13 of 14); verdere opvolging om de 6 weken tot het einde van het respiratoire infectie seizoen (oktober tot mei); 1 bezoek op het einde van de studie (september); gemiddelde opvolgingsduur van ongeveer 4 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage kinderen met klinisch falen na behandeling van de indexepisode (evaluatie op dag 12, 13, of 14)
- definitie van klinisch falen: verergering van symptomen of otoscopische tekenen van infectie (vooral bomberend trommelvlies), geen of bijna geen verlichting van symptomen en tekenen van acute otitis media op het einde van de behandeling
- **drempel voor non-inferioriteit:** vastgelegd op 10 % (rekening houdend met 15% klinisch falen bij een behandeling van 10 dagen)
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de symptomen (AOM-SOS-score) van dag 6 tot dag 14 van de indexepisode; aantal recidieven van acute otitis media; resultaten van de behandeling van herhal van acute otitis media (nieuwe episode van acute otitis media na dag 16 van de indexperiode); aantal dagen antibioticumbehandeling tijdens het respiratoire infectie seizoen; nasopharyngeale kolonisatie; gebruik van andere gezondheidszorgdiensten; werkverzuim door ziekte van het kind of specifieke opvang voor het zieke kind; tevredenheid van de ouders
- intention-to-treat-analyse en per protocolanalyse.

Resultaten

- evaluatie op het einde van de behandeling bij 93% van de kinderen met 10 dagen behandeling en bij 89% met 5 dagen behandeling
- therapietrouw (inname van minstens 80% van alle doses): 89%
- vroegtijdige beëindiging van de studie omdat het streefdoel bereikt was
- primaire uitkomstmaat (klinisch falen): 34% bij behandeling van 5 dagen versus 16% bij behandeling van 10 dagen met een verschil van 17% (95% BI van 9 tot 25 en NNT van 6); de vooropgestelde drempel voor non-inferioriteit van 5 dagen behandeling is niet bereikt: de bovenste grens van het 95% BI is 25% versus de vooropgestelde grens van 10%
- secundaire uitkomstmaten:
 - in de groep met 10 dagen antibiotica: geen statistisch significante gemiddelde lagere symptoomscore (AOM-SOS) van dag 6 tot dag 14 ($p=0,07$), maar wel van dag 12 tot dag 14 ($p=0,001$)
 - aantal kinderen met een vermindering in symptoomscore (AOM-SOS) van minstens 50% vanaf het begin tot het einde van de behandeling was lager bij de kinderen die 5 dagen behandeld werden (80%) dan bij de kinderen die 10 dagen behandeld werden (91% met $p=0,003$ voor het verschil, met een NNT van 9)
 - geen verschil voor: aantal kinderen met herhal, ongewenste effecten, nasopharyngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen penicilline
 - gemiddeld aantal dagen met antibiotica tijdens het respiratoire infectie seizoen (243 dagen): 21 (± 13) bij de kinderen met 10 dagen behandeling en 15 (± 12) bij de kinderen met 5 dagen behandeling
- bij de totale studiepoulatie: meer klinisch falen bij de kinderen die minstens 10 uur per week contact hadden met minstens 3 andere kinderen en bij de kinderen met een infectie in beide oren

- de auteurs vermelden dat de resultaten van de per protocolanalyse gelijklopend waren met de resultaten van de intention-to-treat-analyse.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen van 6 tot 23 maanden oud met acute otitis media een kortere antibioticumkuur tot minder gunstige resultaten leidt dan een behandeling met standaardduur; bovendien is het aantal ongewenste effecten of het aantal gevallen van bacteriële resistentie niet lager bij een kortere behandeling.

Financiering van de studie

National Institute of Allergy and Infectious Diseases; University Pittsburgh; National Center for Research Resources; geen commerciële financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

2 van de 19 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor consultancy van een firma die vaccins ontwikkelt (Genocea Biosciences); 1 van hen heeft lopende octrooiaanvragen in verband met de ontwikkeling van amoxicilline + clavulaanzuur aan een verminderde concentratie clavulaanzuur; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is correct opgezet. Het protocol is volgens de website van Clinicaltrials.gov slechts 5 maal veranderd. Dezelfde auteursgroep publiceerde in 2011 een RCT (11) waarop Minerva ook commentaar gaf (12) waaraan 73 wijzigingen zijn aangebracht. Bij de randomisatie stratificeerden de auteurs de deelnemers op een relevante manier, namelijk in functie van de leeftijd van de kinderen en van het aantal contacten met andere kinderen. De randomisatie gebeurde correct, op toevallige wijze en in blokken van 4. De placebobehandeling leek in alle opzichten op de actieve behandeling.

De vragenlijst om de symptomen van acute otitis media te evalueren (Acute Otitis Media Severity of Symptoms – AOM-SOS) is ontwikkeld en gevalideerd door dezelfde onderzoeksgroep van de universiteit van Pittsburgh, maar de auteurs vermelden niet of de vragenlijst ook extern gevalideerd is. De hoofdauteur heeft een octrooiaanvraag lopende voor de associatie van amoxicilline en clavulaanzuur (de actieve medicatie in de hier besproken studie) in een verhouding van amoxicilline versus clavulaanzuur (in mg/ml) van 14/1, terwijl de preparaten die in België beschikbaar zijn een verhouding hebben van 4/1.

Interpretatie van de resultaten

Alleen kinderen met minstens 2 doses van het geconjugerd pneumokokkenvaccin konden deelnemen aan de studie. We weten dat dit vaccin het spectrum van de kiemen verantwoordelijk voor een acute otitis media kan wijzigen (13). Het pneumokokkenvaccin vermindert immers de frequentie van pneumokokken, maar verhoogt deze van *H. influenzae*. Dat kan de werkzaamheid van amoxicilline + clavulaanzuur beïnvloeden, een associatie die niet effectiever is dan amoxicilline bij pneumokokken (zelfs bij intermediaire resistentie), maar wel effectiever bij *H. influenzae* resistent aan penicilline. De verandering in bacteriologische etiologie kan ook belangrijk zijn als we rekening houden met het feit dat een spontane bacteriële eradicatie bij acute otitis media veel groter is bij aanwezigheid van *H. influenzae* dan bij aanwezigheid van een pneumokok (14).

De auteurs vermelden ook dat in hun studies meer klinisch falen voorkomt in de groep met een korte antibioticumkuur dan in vroegere studies.

Er is geen verschil vastgesteld in ongewenste effecten tussen een korte en een langere antibioticumkuur. Bij de interpretatie van deze vaststelling moeten we echter rekening houden met het feit dat 30% van de kinderen met 10 dagen antibioticum en 29% van de kinderen met 5 dagen antibioticum, last hadden van diarree en respectievelijk 33 en 34% van luierslag waarvoor een lokaal antimycoticum toegediend moest worden. 47% van de kinderen met 10 dagen antibioticum en

44% van de kinderen met 5 dagen antibioticum ontwikkelden tijdens de indexepisode nasopharyngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen penicilline. We willen er nog op wijzen dat de dosis clavulaanzuur die in deze studie gebruikt werd voor de associatie van amoxicilline en clavulaanzuur, veel lager is dan de beschikbare dosis clavulaanzuur in België, en dat kan de frequentie van de gerapporteerde ongewenste effecten beïnvloed hebben.

Resultaten in perspectief

Hoberman et al. wilden met deze RCT niet nagaan in hoeverre antibiotica effectief zijn voor de behandeling van acute otitis media. In hun vroegere RCT (11) en ook in een Finse studie die beide in 2011 werden gepubliceerd (15) was dat wel de bedoeling. Minerva publiceerde in 2011 een korte bespreking van deze beide RCT's en besloot dat de bevindingen geen aanleiding waren om de Belgische aanbevelingen over het gebruik van antibiotica bij acute otitis media (*zie Voor de praktijk*) in vraag te stellen (12).

Hoberman et al. voerden hun vroegere RCT van 2011 (11) uit bij dezelfde populatie en met dezelfde dosis amoxicilline + clavulaanzuur als in de hier besproken studie. Toen bedroeg het klinisch falen op dag 10 tot 12 in de amoxicillinegroep 16% en in de placebogroep 51%, wat overeenkomt met een NNT van ongeveer 3.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2015 een meta-analyse van alle RCT's die het effect evalueerden van antibiotica voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen (2). Minerva gaf in 2016 kort commentaar op deze meta-analyse (1). We besloten dat het voordeel van antibiotica in vergelijking met placebo zich beperkt tot een vermindering in duur van de oorpijn (bijvoorbeeld NNT van 7 voor pijn op dag 10 tot 12 en NNT van 20 voor pijn op dag 2 tot 3) en dat ten koste van de ongewenste effecten. Bij een voorwaardelijk uitgestelde antibioticumbehandeling bleken antibiotica even effectief te zijn, maar deden zich minder ongewenste effecten voor dan bij een onmiddellijke antibioticumbehandeling. Mogelijk hadden kinderen jonger dan 2 jaar (dezelfde populatie als in de hier besproken studie) met een bilaterale acute otitis media (in de hier besproken studie gedefinieerd als kinderen met risico van klinisch falen) en kinderen met een acute otitis media met otorree meer baat bij een antibioticumbehandeling.

Over de duur van de antibioticumbehandeling publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse in 2010 (7) en deze kwam eveneens kort aan bod in Minerva (9). We besloten dat deze meta-analyse geen harde argumenten aanbrengt voor de optimale duur van een antibioticumbehandeling omdat er bij de vergelijking van een korte en een langere behandelingsduur verschillende antibiotica geëvalueerd werden. Bij de korte behandelingen (dikwijls 3 dagen) gebruikte men meestal azithromycine en bij de lange behandelingen (10 dagen) amoxicilline + clavulaanzuur. Slechts 1 studie vergeleek een verschillende behandelingsduur (3 dagen versus 10 dagen) met hetzelfde antibioticum (amoxicilline), zonder enig statistisch significant verschil vast te stellen (16). Talrijke studies onderzochten ceftriaxon (intramusculaire toediening), cefaclor (op zich minder actief tegen pneumokokken dan amoxicilline), of een ander cefalosporine gedurende 5 dagen.

De hier besproken RCT van Hoberman et al. laat geen opmerkelijk voordeel zien van een kortere behandeling, maar een (zeer) beperkt voordeel voor de primaire uitkomst van klinisch falen (*definitie: zie Uitkomstmeting*) voor een langere antibioticumbehandeling.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat bij kinderen van 2 tot 23 maanden met acute otitis media en die al gevaccineerd waren met het geconjugeerd pneumokokkenvaccin, een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (een veel kleinere dosis clavulaanzuur dan de gebruikte dosis in België) van 5 dagen niet inferieur is aan een behandeling van 10 dagen behandeling op het vlak van therapiefalen en symptoomscore en dat er geen verschil is in ongewenste effecten en ontwikkeling van penicillineresistente kiemen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica (3) en de Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk van BAPCOC (8) vermelden dat antibiotica over het algemeen niet onmiddellijk aangewezen zijn bij acute otitis media, behalve in sommige omstandigheden zoals bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar met een erg verslechterde algemene toestand. De voorkeur gaat naar amoxicilline aan een dosis van 75-100 mg per kg lichaamsgewicht in 3 tot 4 giften gedurende 5 tot 7 dagen.

De resultaten van de hier besproken studie bevatten onvoldoende argumenten om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Referenties

1. Chevalier P. Risico-batenverhouding van antibiotica voor de behandeling van acute otitis media bij kinderen (update). Minerva bondig 15/04/2016.
2. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub4
3. Chevalier P, Janssens de Varebeke S, Van Lierde S. Acute middenoorontsteking. In: Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. WVVH-SSMG-BAPCOC, 2001.
4. Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics : a meta-analysis. JAMA 1998;279:1736-42. DOI: 10.1001/jama.279.21.1736
5. De Melker R. Acute otitis media: effectiviteit van een korte antibioticakuur. Minerva 1999;28(2):89-92.
6. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. JAMA 1998;279:365-70. DOI: 10.1001/jama.279.5.365
7. Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD001095.pub2
8. Chevalier P, De Sutter A, Leconte S. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling. BAPCOC, 2012.
9. Chevalier P. Antibiotica voor acute otitis media: korter of langer dan zeven dagen? Minerva bondig 28/03/2011.
10. RIZIV. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering van 02-06-2016. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.
11. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011;364:105-15. DOI: 10.1056/NEJMoa0912254
12. Chevalier P. Amoxicilline/clavulaanzuur voor OMA bij kinderen van 6 tot 23 maanden en van 6 tot 35 maanden? Minerva 2011;10(4):45-8.
13. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. JAMA 2010;304:2161-9. DOI: 10.1001/jama.2010.1651
14. Klein JO. Otitis media. Clin Infect Dis 1994;19:823-33.
15. Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. N Engl J Med 2011;364:116-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1007174
16. Chaput de Saintonge DM, Levine DF, Savage IT, et al. Trial of three-day and ten-day courses of amoxicillin in otitis media. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:1078-81.

Werkzaamheid van langdurige zuurstoftherapie bij patiënten met stabiel COPD en matige hypoxemie?

Referentie

The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group; Albert RK, Au DH, Blackford AL, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016;375:1617-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1604344

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, , Service de Pneumologie CHU - Charleroi, GERHPAC et Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

Klinische vraag

Verlengt een langdurige zuurstoftherapie de tijd tot overlijden of tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden bij patiënten met stabiel COPD en matige hypoxemie in rust of tijdens inspanning?

Achtergrond

Het levensverlengende effect van continue zuurstoftherapie (>15 uur per dag) bij COPD-patiënten met ernstige hypoxemie is zowel statistisch significant als klinisch relevant (1,2). De werkzaamheid van deze therapeutische aanpak bij patiënten met stabiel COPD met matige hypoxemie in rust en tijdens inspanning is echter niet gekend. Een gunstig effect op overleving is alleen aangetoond in 2 RCT's (jaren 90) met een gering aantal COPD-patiënten met matige nachtelijke hypoxemie die ofwel alleen 's nachts zuurstoftherapie (76 patiënten met een PaO₂ (arterial partial pressure of oxygen) van 56 tot 69 mmHg) (3), ofwel een continue zuurstofbehandeling [met een gemiddelde duur van 13,5 (± 4,4) uur] toegediend kregen (135 patiënten met een PaO₂ van 56 tot 65 mmHg) (4).

In de eerste van deze 2 studies was de primaire uitkomstmaat echter het effect op pulmonale bloeddruk (3). In de tweede studie was de overlevingsgraad de primaire uitkomstmaat, maar de auteurs deden geen statistische test om de power, het aantal te includeren patiënten en dus ook de kans op een type-II-fout (β -fout) te berekenen. De hier besproken studie includeert COPD-patiënten met matige hypoxemie, hanteert andere uitkomstmaten en is methodologisch goed opgezet en kan dus een betrouwbaarder antwoord geven op de klinische vraag.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met stabiel COPD; minstens 40 jaar oud; met matige hypoxemie in rust (SpO₂ (oxygen saturation as measured by pulse oximeter) 89 tot 93%) of matige desaturatie tijdens inspanning op basis van de 6 minuten wandeltest (SpO₂ ≥ 80% gedurende meer dan 5 minuten en < 90% gedurende ≥ 10 seconden); rokers of ex-rokers met minstens 10 pakjaren; **MMRC-dyspneescore** ≥ 1; FEV₁/FVC < 0,70 na bronchodilatatie; alle geselecteerde patiënten verbonden zich ertoe niet te roken tijdens de zuurstoftherapie
- exclusiecriteria: tijdens de 30 dagen vóór de screeningsperiode voorkomen van exacerbaties die antibiotica of systemische corticosteroïden vereisten; in de 6 maanden vóór randomisatie ondergaan van thoraxchirurgie die een instabiliteit van de longstatus kan veroorzaken; andere pathologie dan COPD die de zuurstofvoorziening of de overleving kan beïnvloeden; score op de **Epworth Sleepiness Scale** > 15; desaturatie onder de 80% gedurende ≥ 1 minuut tijdens de 6 minuten wandeltest
- inclusie van 738 patiënten gerekruteerd in 42 centra (V.S.); gemiddelde leeftijd van 68,8 jaar (SD 7,5); ongeveer 75% mannen; 25 tot 30% actieve rokers; gemiddelde BMI van 28 tot 29 kg/m²; GOLD-IV-stadium voor 17% van de patiënten in de zuurstofgroep en voor 13% van de patiënten in de groep zonder zuurstof; **BODE-index**: gemiddeld 4 waarvan slechts 11% (zonder zuurstof) en 9% (met zuurstof) een score tussen 7 en 10 hadden

- 18% van de geïncludeerde patiënten had desaturatie in rust, 43% alleen bij inspanning en 39% had beide vormen van desaturatie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, multicenter klinische studie met 2 onderzoekarmen (met zuurstoftherapie en zonder zuurstoftherapie)
- door problemen bij de rekrutering wijzigden de onderzoekers hun oorspronkelijke protocol naar een 1:1 randomisatie over
 - zuurstofbehandeling (n=368): ofwel continue zuurstoftoediening bij patiënten met een saturatie in rust van 89 tot 93% ofwel zuurstoftoediening tijdens de nacht en tijdens inspanning bij patiënten met alleen desaturatie tijdens inspanning
 - controlegroep zonder zuurstoftherapie (n=370)
- patiënten met continue zuurstofbehandeling kregen 2 liter per minuut in rust, opgetitreerd tot een SpO₂ van ≥90% gedurende minstens 2 minuten tijdens het wandelen; de overige patiënten kregen zuurstof tijdens de nacht aan een vaste dosis van 2 liter per minuut en een optitratie bij inspanning; 220 patiënten kregen continu zuurstof en 148 alleen 's nachts en bij inspanning
- jaarlijkse herevaluatie van het nodige debiet
- patiënten in de controlegroep met ernstige hypoxemie in rust (SpO₂ ≤88%) of ernstige desaturatie tijdens inspanning (SpO₂ <80% gedurende ≥1 minuut) kregen zuurstoftherapie met herevaluatie na 30 dagen
- opvolging van alle patiënten gedurende 1 tot 6 jaar; gemiddelde follow-up van 18,4 maanden (1 maal per jaar een medische consultatie, 2 maal per jaar een telefonische follow-up en na 4 en 16 maanden een per post verstuurd vragenlijst)
- aantal uren zuurstoftherapie: gemiddeld 15,1 uur per dag (±6,2) in de groep met continue toediening en 11,3 uur per dag (±5,0) in de groep met toediening tijdens de nacht en tijdens inspanning.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: primaire samengestelde uitkomstmaat van tijd tot overlijden of tot de eerste hospitalisatie voor eender welke reden; afzonderlijke elementen van de primaire samengestelde uitkomstmaat
- andere uitkomstmaten: incidentie van exacerbaties; therapietrouw; ernstige hypoxemie in rust of bij inspanning; wandelafstand in 6 minuten; scores op de **Quality of Well-Being Scale**, de St. George's Respiratory Questionnaire, de SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey), de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en de Pittsburgh Sleep Quality Index; 3 andere uitkomstmaten die de auteurs niet vermelden in de resultaten
- intention-to-treat-analyse
- **Kaplan-Meier-analyses** en **Cox proportional hazards model** voor de berekening van de tijd tot overlijden of tot de eerste hospitalisatie om eender welke reden.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (HR van 0,94 met 95% BI van 0,79 tot 1,12; p=0,52) en evenmin voor de afzonderlijke elementen: overlijden (HR van 0,90 met 95% BI van 0,64 tot 1,25; p=0,53) en eerste hospitalisatie (HR=0,92 met 95% BI van 0,77 tot 1,10; p=0,37)
- andere uitkomstmaten: geen verschil voor aantal exacerbaties (RR van 1,08 met 95% BI van 0,98 tot 1,19) of voor aantal hospitalisaties voor COPD (RR van 0,99 met 95% BI van 0,83 tot 1,17); geen statistisch significante verschillen op het vlak van kwaliteit van leven, longfunctie en de 6 minuten wandeltest.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat langdurige zuurstoftoediening bij patiënten met stabiel COPD en matige desaturatie in rust of bij inspanning, de levensduur of de tijd tot de eerste hospitalisatie niet verlengt in vergelijking met patiënten die geen langdurige zuurstofbehandeling krijgen. Er is evenmin een blijvend voordeel op het vlak van andere uitkomstmaten.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH) en Department of Health and Human Services (V.S.).

Belangenconflicten van de auteurs

13 van de 23 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van het NHLBI en het NIH voor medewerking aan deze studie en/of vergoedingen van farmaceutische bedrijven [Deze vergoedingen hadden echter geen betrekking op deze publicatie.]; 1 auteur verklaart in het kader van deze studie vergoedingen te hebben ontvangen van Inogen, een firma die zuurstofconcentratoren commercialiseert; 10 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze LOTT-studie (Long-Term Oxygen Treatment Trial) moesten na 7 maanden het protocol aanpassen wegens problemen met de rekrutering. Ze wijzigden de primaire uitkomstmaat en maakten een nieuwe berekening voor de power van de studie. In de eerste versie van hun protocol was de hypothese dat de overleving (primaire uitkomstmaat) van COPD-patiënten met matige hypoxemie (SpO₂ 89 tot 93%) zou verbeteren met continue zuurstoftoediening versus geen zuurstoftoediening. In de gewijzigde versie was de hypothese dat bij COPD-patiënten met matige hypoxemie in rust (SpO₂ 89 tot 93%) of met alleen desaturatie bij inspanning en een normale saturatie in rust, zuurstoftoediening de levensduur en de tijd tot hospitalisatie voor eender welke oorzaak zou verlengen. De primaire uitkomstmaat is dus gewijzigd naar een samengestelde uitkomstmaat. De auteurs berekenden een steekproefgrootte van 737 patiënten om met een power van 90% een HR te bekomen van 0,60 voor de samengestelde primaire uitkomstmaat in de groep met zuurstofbehandeling versus de groep zonder zuurstofbehandeling. Ze hanteerden een tweezijdige **type-I-fout** (α -fout) van 0,05, en veronderstelden 11,7% cross-over van de controlegroep naar de interventiegroep en 3,1% cross-over van de interventiegroep naar de controlegroep. Uiteindelijk konden ze 758 patiënten includeren.

Om de tijd tot het eerste optreden van een element van de primaire uitkomstmaat te berekenen voor elke groep, voerden de auteurs Kaplan-Meier-analyses uit. De consistentie van de hazard ratio van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor de vooropgestelde subgroepen werd getest met het Cox proportional hazards model.

Interpretatie van de resultaten

De wijziging van het protocol en het type COPD-patiënten stemt tot nadenken.

De problemen bij het rekruteren van voldoende patiënten kan verschillende oorzaken hebben. Het is mogelijk dat sommige patiënten al zuurstof kregen. Andere patiënten waren mogelijk te symptomatisch volgens de behandelende arts (weinig patiënten met GOLD-IV, gemiddelde BODE-index van 4). De diagnosestelling van COPD gebeurt nu sneller dan vroeger en de aanpak van (cardiovasculaire) comorbiditeit is verbeterd waardoor de mortaliteit lager is. Dat heeft ertoe geleid dat de auteurs moesten kiezen voor een samengestelde uitkomstmaat om de kans op een **type-II-fout** (β -fout) te verminderen.

De auteurs deden geen poging om vooraf een drempelwaarde vast te leggen voor het eventueel voorschrijven van zuurstof in de subgroep van COPD-patiënten met matige hypoxemie. Ze hebben de nachtelijke zuurstofsaturatie niet gemeten en geen polysomnografie uitgevoerd (een score van meer dan 15 op de Epworth Sleepiness Scale is niet gevoelig genoeg om slaapapnoesyndroom op te sporen)

(5). Ze stratificeerden niet in functie van belangrijke comorbiditeit zoals coronaropathie. Ze gingen niet na welk effect zuurstoftoediening tijdens inspanning heeft op de symptomen. Ten slotte hebben ze de hematocriet en de pulmonale bloeddruk niet gemeten. De studie was echter niet opgezet om subgroepen op te sporen die wel baat kunnen hebben van zuurstoftoediening.

De RCT was niet geblindeerd en dat kan de resultaten van sommige uitkomstmaten beïnvloed hebben, maar niet de mortaliteit.

De auteurs vermelden ook nog dat ze geen gestandaardiseerde toestellen gebruikten voor de zuurstoftoediening, waardoor de hoeveelheid toegediende zuurstof variabel geweest kan zijn.

Vergelijking met andere studies

Het voorschrijven van langdurige zuurstoftherapie aan COPD-patiënten met ernstige hypoxemie vindt zijn oorsprong in 2 belangrijke studies (1,2). Beide studies toonden aan dat de overleving verbeterde bij continue zuurstoftoediening (meer dan 15 uur per dag). De overlevingstijd verdubbelde ongeveer na 2 jaar in de NOTT-studie (1) en na 5 jaar in de MRC-studie (2). Het gunstige effect van zuurstoftoediening aan COPD-patiënten met milde tot matige hypoxemie is niet aangetoond. In de hier besproken studie was de mortaliteit lager dan voorzien, waardoor de auteurs genoodzaakt waren om hun protocol aan te passen en ook patiënten met desaturatie tijdens inspanning te includeren en een primaire samengestelde uitkomstmaat te hanteren. Geen enkele uitkomstmaat is statistisch significant gebleken, zonder enig voordeel van zuurstoftoediening bij dit type COPD-patiënten. In ieder geval blijft voorzichtigheid geboden want de oxidatieve stress die ontstaat door hyperoxie kan bij niet-geïndiceerd voorschrijven van zuurstof leiden tot verergering van COPD (6). In verder onderzoek naar nieuwe pistes in de therapeutische aanpak moet men dus rekening houden met deze resultaten.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze RCT tonen aan dat het niet zinvol is om systematisch een langdurige zuurstoftherapie in te stellen bij patiënten met stabiel COPD en met matige hypoxemie bij rust of tijdens de nacht en met inspanningsgebonden desaturatie. Een zuurstoftherapie heeft geen effect op de overlevingsduur en op de tijd tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden.

Voor de praktijk

De indicaties voor zuurstoftherapie anno 2017 zijn duidelijk omschreven en de internationale richtlijnen van de British Thoracic Society en van GOLD zijn hierover eensluidend (7,8). De voorwaarden voor een langdurige zuurstoftherapie thuis zijn in België duidelijk vastgelegd en beschikbaar op de website van het RIZIV (9).

Samengevat komt het erop neer dat langdurige zuurstoftherapie terugbetaald wordt bij COPD-patiënten met blijvende ernstige hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg): patiënten met een PaO_2 tussen 55 en 60 mmHg of met een zuurstofsaturatie $< 90\%$ gedurende meer dan 1/3 van de registratietijd van minimum 8 uur tijdens de nacht. Naast deze 2 voorwaarden moeten er tekenen zijn van chronisch cor pulmonale en/of een hematocriet van $> 55\%$.

De resultaten van de hier besproken RCT tonen aan dat het niet zinvol is om systematisch een langdurige zuurstoftherapie in te stellen bij patiënten met stabiel COPD en met matige hypoxemie in rust of bij inspanning. Zuurstoftoediening verlengt de levensduur niet, noch de tijd tot een eerste hospitalisatie voor eender welke reden en heeft geen effect op andere uitkomstmaten.

Referenties zie website

Impact van gastrostomie op de kwaliteit van leven bij patiënten en hun mantelzorgers

Referentie

Kurien M, Andrews R, Tattersall R, et al. Gastrostomies preserve but do not increase quality of life for patients and caregivers. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1047-54. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.032

Duiding

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

Klinische vraag

In welke mate beïnvloedt gastrostomie de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten en hun mantelzorgers?

Achtergrond

Gastrostomie is een veel gebruikte techniek om parenterale voeding toe te dienen aan patiënten met neurologische problemen waardoor het slikken aangetast is of aan patiënten met orofaryngeale maligniteit (1). De impact van gastrostomie op de kwaliteit van leven bij patiënten en mantelzorgers is nog weinig onderzocht.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - patiënten ouder dan 16 jaar, doorverwezen voor gastrostomie naar 5 ziekenhuizen in het V.K.
 - mantelzorgers: familieleden of vrienden die vrijwillig zorg verlenen aan patiënten met gastrostomie
- exclusiecriteria: patiënten die te ziek waren, niet konden communiceren of de Engelse taal niet beheersten
- inclusie van 100 gastrostomiepatiënten (55% via percutane endoscopische gastrostomie en 45% via percutane radiologische gastrostomie), 100 mantelzorgers en 200 controles
- gastrostomiepatiënten waren gemiddeld 67 jaar (SD 14,7), de mantelzorgers 65 jaar (SD 12,2) en de controles 60 jaar (SD 10,1); 56% van de patiënten en 45 tot 46% van de mantelzorgers en controles waren mannen.

Onderzoeksopzet

- prospectieve, multicenter cohortstudie
- opvolging van 2 groepen: gastrostomiepatiënten met hun mantelzorgers versus een controlegroep gerekruteerd in de algemene bevolking van een regio in het V.K.
- mixed methods onderzoek: combinatie van kwantitatieve en kwalitatieve analyses.

Uitkomstmeting

- kwantitatieve evaluatie: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van de **EuroQol-5D** (meetinstrument dat een vragenlijst bevat, een berekening van een index en een VAS-score, en ongeveer 5 tot 10 minuten invultijd vraagt; een hogere score komt overeen met een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven) bij patiënten en hun mantelzorgers vóór en 3 maanden na gastrostomie; vergelijking met de resultaten van de controlegroep
- kwalitatieve evaluatie:
 - semigestructureerd op band opgenomen interview bij 10 patiënten en 10 mantelzorgers die hadden deelgenomen aan de kwantitatieve evaluatie; de interviews duurden gemiddeld 22 minuten en vonden thuis plaats of, indien gewenst, in een

private omgeving van het ziekenhuis; verificatie van de uitgeschreven interviews bij de deelnemers

- integratie van de resultaten van de EuroQol-5D en de interviews op basis van een **matrix voor mixed methods**.

Resultaten

- 6% van de gastrostomiepatiënten stierf vóór de evaluatie na 3 maanden; alle mantelzorgers voltooiden de follow-up na 3 maanden
- kwantitatieve evaluatie: geen statistisch significant verschil in gemiddelde scores van de EuroQol-5D voor patiënten en mantelzorgers vóór en 3 maanden na gastrostomie
- kwalitatieve evaluatie: de semigestructureerde interviews bij patiënten en mantelzorgers brachten 5 belangrijke thema's naar voor die een impact hebben op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven:
 - de verwachte effecten van gastrostomie op het vlak van voeding en overleving
 - problemen met de katheter: voor sommige patiënten is de informatie of de training van het gebruik te beperkt, of heeft de techniek een impact op de dagelijkse gewoonten van de mantelzorg
 - sociaal isolement: sommige patiënten missen het sociale contact van een normale gezamenlijke maaltijd
 - perceptie van psychologisch en emotioneel welzijn: patiënten zijn vaak bezorgd over hun gezondheid op lange termijn en de impact hiervan op familie en vrienden, missen een normale manier van eten, en maken zich soms zorgen over de financiële implicaties van gastrostomie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in hun mixed methods prospectieve studie over het effect van gastrostomie de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven niet significant toeneemt, noch bij de patiënten, noch bij hun mantelzorgers. Het feit dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven niet significant daalt, wijst erop dat gastrostomie de kwaliteit van leven kan stabiliseren. Deze bevindingen zijn relevant voor al wie betrokken is bij de beslissing om een gastrostomie uit te voeren en tonen aan hoe belangrijk het is om zorgvuldig na te gaan welke patiënten voor deze interventie in aanmerking komen, ook al is de ingreep relatief gemakkelijk uit te voeren.

Financiering van de studie

The Bardhan Research and Education Trust of Rotherham (U.K.) die in geen enkele fase van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het effect van gastrostomie op voedingsstatus, preventie van respiratoire infecties, mortaliteit en kwaliteit van leven is een belangrijke onderzoeksvraag. De auteurs van de hier besproken studie concentreerden zich op de kwaliteit van leven bij de patiënten en hun mantelzorgers. De patiënt en zijn omgeving centraal stellen is een relevante keuze. De auteurs besteedden veel aandacht aan de omschrijving van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en gebruikten voor de evaluatie de gevalideerde EuroQol-5D-vragenlijst. Conform aan de technieken om kwantitatieve analyses te combineren met kwalitatieve analyses, gebruikten ze een matrix voor mixed methods. Hierdoor is het mogelijk om sommige resultaten van de EuroQol-5D-vragenlijst beter te begrijpen.

De selectie van de 100 patiënten en vooral van de 100 mantelzorgers voor de kwantitatieve analyse is niet goed beschreven. Selectiebias is dus niet uitgesloten. De auteurs vermelden ook niet hoe ze de 10

patiënten en 10 mantelzorgers selecteerden voor de semigestructureerde interviews. De selectiemethode van de 200 controles is evenmin vermeld waardoor de waarde van de vergelijking tussen gastrostomiepatiënten en controles voor discussie vatbaar is.

De evaluatie van de kwaliteit van leven vond alleen plaats na 3 maanden en is dus te kort. Het zou interessant zijn om dit eindpunt op langere termijn te evalueren.

De auteurs geven de kwaliteit van leven na 3 maanden weer in functie van de oorspronkelijke diagnose (CVA, neurodegeneratieve aandoening, maligniteit of andere). Ze vermelden echter niet de aanvangswaarden voor deze verschillende patiëntgroepen. Ze maken ook geen onderscheid in de resultaten volgens de gebruikte techniek (percutane endoscopische gastrostomie of percutane radiologische gastrostomie).

De verwachtingen van de patiënten en hun mantelzorgers ten opzichte van gastrostomie kunnen de evaluatie van hun kwaliteit van leven beïnvloed hebben, zowel vóór als na de interventie.

De studie was goedgekeurd door een ethisch comité. Potentiële deelnemers kregen een informatieblad over de studie, werden enkele dagen nadien uitgenodigd voor een gesprek en konden na discussie en informed consent in de studie opgenomen worden. Alle gegevens in de geregistreerde interviews die de identificatie van de patiënten mogelijk maakten, werden verwijderd of gecodeerd.

Interpretatie van de resultaten

Patiënten met progressieve aandoeningen krijgen dikwijls het voorstel voor een gastrostomie met de bedoeling om de toestand te stabiliseren eerder dan te verbeteren. Het feit dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in deze studie niet vermindert, zegt spijtig genoeg niet veel over de rol van gastrostomie. De semigestructureerde interviews brachten wel enkele relevante bevindingen aan het licht. Veel patiënten en mantelzorgers dachten goed geïnformeerd te zijn. Toch wensten sommigen meer informatie en meer ondersteuning, onder andere voor het gebruik van de katheter. De antwoorden geven een beter zicht op de voor- en nadelen die patiënten en hun mantelzorgers ondervinden (op het fysieke, mentale en sociale vlak). Deze informatie kan nuttig zijn om in een context van patiëntgerichte zorg de positieve en negatieve effecten van gastrostomie te verduidelijken en op die manier tot een gezamenlijke beslissing over de interventie te komen. Senft et al. publiceerden in 1993 een prospectieve studie over het effect van percutane endoscopische gastrostomie op de kwaliteit van leven bij patiënten onder radiotherapie voor maligniteiten in het hoofd-halsgebied (2). Ze vergeleken het effect van percutane endoscopische gastrostomie met orale voeding en stelden vast dat percutane endoscopische gastrostomie de voedingstoestand en de kwaliteit van leven kon stabiliseren.

De richtlijn van NICE (2006) vermeldt de indicaties waarbij enterale voeding (neus-maagsonde of gastrostomie) kan overwogen worden bij patiënten met (risico van) ondervoeding, maar raadt aan om systematisch rekening te houden met de hieraan verbonden ethische vragen (3). De patiënt dient zijn geïnformeerde goedkeuring te geven. Als hij zijn keuze niet kan verwoorden, moet de zorgverstrekker handelen in het belang van de patiënt. NICE wijst er ook op dat voedingsondersteuning niet altijd aangewezen is. De richtlijn van EBMPPracticeNet over maligniteiten in de hoofd- en halsregio vermeldt onder de rubriek 'Palliatieve zorg' kort dat een gastrostomie (een PEG sonde) aangewezen is indien het slikken wordt aangetast (4).

Kurien en Westaby publiceerden in 2010 een klinische review in de BMJ over percutane endoscopische gastrostomie (1). Deze auteurs stellen dat deze vorm van gastrostomie morele en ethische problemen stelt. De interventie biedt wel voordelen op het vlak van voeding en mortaliteit bij zorgvuldig geselecteerde patiënten (CVA en orofaryngeale kanker), maar niet bij andere populaties (patiënten met dementie of neurodegeneratieve aandoeningen). Bij de indicatiestelling moet men rekening houden met de individuele nood van de patiënten. Deze auteurs stellen ook voor om het effect van gastrostomie op de kwaliteit van leven te onderzoeken.

De auteurs van een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration (2009) besloten dat er onvoldoende bewijskracht is voor het gunstige effect van sondevoeding bij patiënten met gevorderde dementie (5).

Gomes et al. vergeleken in een systematische review van de Cochrane Collaboration (2015) de werkzaamheid en de veiligheid van gastrostomie versus een neus-maagsonde bij patiënten met dysfagie (6). De kans op falen van de interventie was lager in de gastrostomiegroep, maar er was geen

verschil tussen beide interventies op het vlak van mortaliteit en ongewenste effecten. Deze auteurs besluiten dat toekomstig onderzoek rekening moet houden met de patiëntkenmerken (pathologie, leeftijd, geslacht) en met de techniek van gastrostomie.

Stavroulakis et al. publiceerden in 2016 een kwalitatief onderzoek naar de impact van gastrostomie bij patiënten met amyotrofische laterale sclerose en dysfagie en bij hun mantelzorgers (7). Drie maanden na een geslaagde gastrostomie vonden de deelnemers dat de voordelen van gastrostomie opwegen tegen de nadelen en dat de informatie en de training die ze kregen hen hielp bij de overgang van orale voeding naar voeding via gastrostomie. Deze studie wijst dus op het belang van informatie en ondersteuning van patiënten en mantelzorgers.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve, multicenter, mixed methods cohortstudie toont aan dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven bij patiënten en mantelzorgers na gastrostomie niet verbetert, maar wel stabiliseert. De studie wijst op het belang van informatie en ondersteuning van patiënten en mantelzorgers en bevestigt dus de resultaten van vroegere studies en van de richtlijnen over dit onderwerp.

Voor de praktijk

Op het vlak van voedingstoestand, preventie van respiratoire infecties en mortaliteit blijft er twijfel bestaan over de balans tussen de baten en de risico's van gastrostomie. Toch kan het nuttig zijn om in een aantal specifieke omstandigheden bij patiënten met slikstoornissen en risico van ondervoeding gastrostomie voor te stellen. In aansluiting bij de richtlijn van NICE is het in dat geval zeer belangrijk om patiënten en mantelzorgers goed te informeren en te ondersteunen en hun keuzes te respecteren (3). Ook als een patiënt zijn keuze niet kan verduidelijken, komt het belang van deze patiënt op de eerste plaats. De hier besproken studie toont aan dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van gastrostomiepatiënten en hun mantelzorgers na 3 maanden stabiel blijft. De resultaten van de kwalitatieve analyse bevestigen de huidige richtlijnen.

Referenties

1. Kurien M, McAlindon ME, Westaby D, Sanders DS. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding. *BMJ* 2010;340:c2414. DOI: 10.1136/bmj.c2414
2. Senft M, Fietkau R, Iro H, et al. The influence of supportive nutritional therapy via percutaneous endoscopically guided gastrostomy on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer* 1993;1:272-5. DOI: 10.1007/BF00366049
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Clinical guideline [CG32]. Published date: February 2006. Last updated: August 2017.
4. Maligniteiten in de hoofd- en halsregio. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 23/04/2013. Laatste review: 23/04/2013 (website geraadpleegd op 15/05/17).
5. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD007209.pub2
6. Gomes CA Jr, Andriolo RB, Bennett C, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD008096.pub4
7. Stavroulakis T, Baird WO, Baxter SK, et al. The impact of gastrostomy in motor neurone disease: challenges and benefits from a patient and carer perspective. *BMJ Support Palliat Care* 2016;6:52-9. DOI: 10.1136/bmjspcare-2013-000609

Welke follow-up na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom?

Referentie

Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine factuelle de l'ULB

Klinische vraag

Wat is de invloed van follow-up en van de intensiteit van follow-up op overleving, recidief, gebruik van rescue behandeling en kwaliteit van leven na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerde colorectale kanker en wat zijn de risico's van de follow-up?

Achtergrond

Colorectale kanker is een belangrijk volksgezondheidsprobleem. Het Belgische kankerregister vermeldt een prevalentie van 26 846 gevallen over 5 jaar en daarmee is colorectale kanker de op 2 na frequentste vorm van kanker in België. Volgens de laatste gegevens van het Belgische kankerregister (2012) bedraagt de overleving over 5 jaar ongeveer 60%. Colorectale kanker vormt dus een belangrijke doodsoorzaak. Men schat dat bij twee derde van de patiënten initieel operatief ingegrepen kan worden en dat bij 50 tot 60% nadien metastasen zullen optreden (1). Recidieven opsporen in een vroeg stadium lijkt dus zeer belangrijk. In 2007 publiceerde de Cochrane Collaboration een update van hun systematische review over de opvolging van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker die initieel curatief werden behandeld (2). De auteurs besloten dat een intensieve opvolging een positief effect had op globale overleving. Ondertussen zijn er nieuwe studies verschenen en de hier besproken nieuwe update gaat na in hoeverre de vroegere conclusies nog geldig zijn.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE Ovid, EMBASE Ovid, CINAHL EBSCO en Science Citation Index tot mei 2016
- opzoeken van lopende studies via het US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov en het World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (2016) en van grijze literatuur via OpenGrey
- manuele zoektocht in publicaties van wetenschappelijke verenigingen: American Society for Clinical Oncology, European Society for Therapeutic and Radiation Oncology en American Society for Radiation Oncology
- raadpleging van referentielijsten van gepubliceerde artikels en systematische reviews en persoonlijk contact met experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die verschillende follow-up strategieën vergelijken: follow-up versus geen follow-up of standaard follow-up versus een meer intensieve follow-up bij patiënten die chirurgisch curatief behandeld werden voor niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom (stadium T1-4N0-2M0)

- inhoud van de follow-up: opvolgconsultaties bij gezondheidswerkers met anamnese, lichamelijk onderzoek en bijkomende procedures of onderzoeken (coloscopie, bloedtesten, stoelgangonderzoek, radiologisch onderzoek)
- geen taalrestrictie of restrictie voor publicatiestatus.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 15 RCT's (5 403 patiënten) in de kwalitatieve analyse en 14 RCT's in de kwantitatieve analyse.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale overleving
- secundaire uitkomstmaten:
 - specifieke overleving (kankervrije overleving) vanaf randomisatie
 - overleving zonder recidief vanaf randomisatie
 - gebruik van rescue behandeling
 - recidief tussen de follow-up bezoeken
 - kwaliteit van leven
 - nadelige gevolgen van de follow-up (psychologische gevolgen, complicaties, verspilling van middelen)
 - kosten van de follow-up (met inbegrip van de kosten van onderzoek).

Resultaten

- resultaten van de verschillende uitkomstmaten: *zie tabel*

Tabel. Effectgrootte van de verschillende uitkomstmaten, uitgedrukt in hazard ratio (HR) of relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval, naargelang het aantal RCT's, het aantal gebeurtenissen en het aantal patiënten.

Uitkomstmaat	Aantal RCT's	Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	Effectgrootte in vergelijking met de controlegroep (95% BI)
Primaire uitkomstmaat			
Globale overleving	12	1 098/4 786	HR 0,90 (0,78 tot 1,02)
Subgroepanalyses voor globale overleving			
Follow-up door chirurg versus huisarts of verpleegkundige	12		HR 0,90 (0,78 tot 1,02)
Meer raadplegingen en onderzoeken	9		HR 0,86 (0,74 tot 1,00)
CEA-bepaling versus geen CEA-bepaling	4		HR 0,99 (0,81 tot 1,21)
CT versus geen CT	8		HR 0,92 (0,77 tot 1,09)
Meer of minder CT's	9		HR 0,87 (0,73 tot 1,05)
Secundaire uitkomstmaten			
Specifieke overleving	7	432/2 769	HR 0,93 (0,78 tot 1,12)
Recidiefvrije overleving	14	1 416/5 253	HR 1,03 (0,90 tot 1,18)
Rescue behandeling	13	457/5 157	RR 1,98 (1,53 tot 2,56)
Recidief tussen de follow-up bezoeken	7	376/3 933	RR 0,59 (0,41 tot 0,86)
Kwaliteit van leven	4		geen belangrijke verschillen
Ongewenste effecten van de follow-up (hemorragie, perforatie)	2	7/2 112	RR 2,08 (0,11 tot 40,17)
Kosten	3		toename

- toetsen voor heterogeniteit en sensitiviteitsanalyses hebben geen bijkomende informatie aangebracht.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten suggereren dat er geen winst is op het vlak van globale overleving door een meer intensieve follow-up van patiënten na curatieve chirurgie voor colorectale kanker. Hoewel er in de groep met intensieve follow-up meer patiënten een rescue behandeling kregen met curatieve doelstelling, heeft dit toch niet geleid tot een betere globale overleving. De ongewenste effecten van intensieve follow-up en rescue behandeling werden onvoldoende gerapporteerd.

Financiering van de studie

Geen externe financiering; interne financiering door de Princess Alexandra Hospital Cancer Collaborative Group (Australië).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur was lid van het organisatiecomité van de FACS-studie (Follow-up After Colorectal Surgery) die geïncludeerd is in deze meta-analyse ; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is opgezet volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en verwerkten alle studiegegevens. Eventuele discrepanties werden opgelost na discussie. Ze raadpleegden de belangrijkste databanken, zochten in de grijze literatuur en probeerden lopende RCT's op te sporen.

Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies op basis van de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias', waarmee ze de risico's van selectiebias (sequentie en toewijzing van de randomisatie), detectiebias, attrition bias, publicatiebias en andere vormen van bias onderzochten. Door de aard van de interventie waren artsen en patiënten niet geblindeerd en was performance bias onvermijdelijk. Alle analyses in de oorspronkelijke RCT's gebeurden volgens het intention-to-treat-principe. In 1 studie waren de resultaten van de uitkomstmaten echter niet volledig. Geen enkele RCT ging na in welke mate er sprake was **contaminatiebias**. De auteurs hadden geen toegang tot de studieprotocollen van de meeste studies en konden dus het risico van **selectieve rapportering van de resultaten** niet beoordelen. De funnel plots in de publicatie doen vermoeden dat het risico van publicatiebias gering was. In 3 van de 15 geselecteerde studies was er een hoger risico van bias voor 1 item en in 1 studie was er een hoger risico van bias voor 2 items. Voor de meeste vormen van bias konden de auteurs echter het risico niet evalueren.

De uitkomstmaten van de meta-analyses zijn duidelijk omschreven en geanalyseerd en zijn ook klinisch relevant.

De auteurs evalueerden verschillende vormen van interventie op arbitraire wijze, bijvoorbeeld door de opvolging door een chirurg te vergelijken met de opvolging door een huisarts of verpleegkundige. Ze voerden subgroepanalyses uit voor globale overleving in functie van verschillende variabelen (follow-up door chirurg versus huisarts of verpleegkundige, meer of minder bezoeken en onderzoeken, al dan niet CEA-bepaling, al dan niet CT of minder of meer frequent gebruik van CT). De evaluatie van de secundaire uitkomstmaten is soms beperkt tot een klein aantal studies. De auteurs rapporteren gedetailleerd in hun publicatie de statistische analyses die allemaal methodologisch correct zijn. Zowel uit statistische testen als uit sensitiviteitsanalyses is gebleken dat er geen belangrijke heterogeniteit bestond tussen de studies. De auteurs vermelden geen commerciële belangenconflicten.

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De hier besproken systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration is een update van de tweede systematische review over dit onderwerp gepubliceerd in 2007 (2). In de vorige reviews besloten de auteurs dat een meer intensieve follow-up na een chirurgische interventie de overleving verbetert. In de hier besproken update konden de auteurs 3 322 patiënten meer includeren (7 supplementaire studies) waardoor het aantal geïncludeerde patiënten meer dan verdubbelde. De resultaten komen echter niet overeen met de vroegere resultaten: een meer intensieve follow-up

verbetert in deze update de globale overleving niet. Er is evenmin een positief effect vastgesteld op specifieke overleving en op overleving zonder recidief. Een meer intensieve follow-up vermindert wel het aantal recidieven tussen 2 controlebezoeken en verhoogt het aantal rescue behandelingen. In 1 RCT uit de jaren '80 is een verbetering van de globale overleving vastgesteld bij een intensieve follow-up (om de 3 maanden gedurende 2 jaar en vervolgens om de 6 maanden versus een controle na 6 maanden en vervolgens jaarlijks) met dezelfde onderzoeken in beide studie-armen (3).

Alle uitkomstmaten van de huidige update zijn duidelijk geanalyseerd en besproken. De auteurs vergelijken hun resultaten ook met de resultaten van 5 andere systematische reviews met dezelfde onderzoeksvraag (4-8). Drie meta-analyses besluiten dat een meer intensieve follow-up leidt tot een verbetering van de globale overleving (4-6). De auteurs van de 2 andere systematische reviews poolden hun resultaten niet (7,8). In de eerste systematische review suggereerden de auteurs dat de potentiële winst op overleving afgewogen moet worden tegen de mogelijke negatieve effecten van de follow-up (7). In de tweede systematische review was er een te grote variabiliteit in follow-up tussen de studies (8).

Deze variabiliteit is ook een groot probleem in de hier besproken meta-analyse en de auteurs geven dat zelf zeer goed aan. De geselecteerde studies zijn gespreid over een lange periode (van 1998 tot 2014) waarin zowel op het vlak van diagnostiek als van behandeling veel vooruitgang geboekt is. Hiermee moeten we rekening houden als we de resultaten willen extrapoleren naar de dagelijkse praktijk. De vergeleken strategieën in de geselecteerde studies zijn zeer variabel. Zo is de follow-up in een aantal controlegroepen soms meer intensief dan de follow-up die als intensief bestempeld wordt in een aantal experimentele groepen! Zeer praktische besluiten kunnen we dus niet trekken uit deze meta-analyse, behalve dat de resultaten in tegenspraak zijn met alle voorgaande systematische reviews en meta-analyses, die allemaal winst aangeven voor een intensieve follow-up, maar ook dezelfde beperkingen hebben als de hier besproken update van de Cochrane Collaboration. Deze nieuwe resultaten zetten de aanbevelingen van heel wat richtlijnen die gebaseerd waren op de vroegere meta-analyses, op de helling.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration suggereert dat een meer intensieve follow-up geen invloed heeft op globale overleving na chirurgische behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker. De resultaten van deze publicatie komen niet overeen met vroegere meta-analyses die wel een winst aantoonde op globale overleving. De hier besproken meta-analyse heeft, net zoals de vroegere meta-analyses, ernstige methodologische beperkingen: inclusie van oudere, gerandomiseerde studies die niet meer beantwoorden aan de huidige diagnostische en therapeutische context. Verder zorgt de grote variabiliteit van de vergeleken strategieën ervoor dat de resultaten niet samengevoegd kunnen worden en dat we dus geen antwoord kunnen formuleren op de klinische vragen.

Voor de praktijk

De hier besproken meta-analyse stelt heel wat aanbevelingen over de follow-up na chirurgische behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde colorectale kanker in vraag. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op vroegere meta-analyses die een verbetering van de globale overleving aantoonde bij een meer intensieve follow-up van deze patiënten. Het gaat hier hoofdzakelijk over de aanbevelingen van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2005 (9), van de European Society of Medical Oncology in 2013 (10) en onderschreven door de Japanese Society of Medical Oncology, van de Cancer Care Ontario en onderschreven door ASCO in 2013 (11) en ten slotte van de American Society of Colon and Rectal Surgeons in 2015 (12). Op basis van de huidige beschikbare literatuur is het moeilijk om aan zorgverstrekkers een bepaalde follow-up aan te bevelen. Er is nood aan aanbevelingen die gebaseerd zijn op een systematisch overzicht van alle recente gegevens, waaronder ook de gegevens met een geringer niveau van bewijskracht zoals cohortstudies en case-control onderzoeken.

Referenties zie website



Ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij randomisatie: heeft dit een invloed op de resultaten?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Minerva gaf in 2014 commentaar op de RCT van Kerwin et al. over het nut van het nieuwe geneesmiddel glycopyrronium voor de behandeling van COPD (1,2). 513 patiënten werden toegewezen aan de glycopyrroniumgroep, 245 patiënten aan de placebogroep en 253 niet-geblindeerde patiënten aan de tiotropiumgroep (2:1:1 randomisatie). In 2011 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over het effect van picosulfaat voor de behandeling van chronische obstipatie (3,4). In deze RCT kregen 233 patiënten dagelijks natriumpicosulfaat in druppelvorm en 134 patiënten een placebo toegediend gedurende 4 weken (2:1 randomisatie).

Kan een dergelijke onevenwichtige randomisatie de studieresultaten vertekenen en is deze randomisatiemethode wel ethisch? Op deze vragen proberen Dibai-Dina et al. een antwoord te geven in hun systematisch literatuuroverzicht van studies met een evenwichtige randomisatie versus studies met een onevenwichtige randomisatie (5).

Evenwichtige versus onevenwichtige randomisatie.

Over het algemeen past men in RCT's een evenwichtige randomisatie toe. Dat principe berust op de toewijzing van evenveel patiënten aan de verschillende studie-armen, bijvoorbeeld een nieuwe actieve medicamenteuze behandeling versus placebo.

Soms beslissen onderzoekers in een bepaalde studie-arm meer patiënten op te nemen, over het algemeen in de studie-arm met de nieuwe, te evalueren behandeling. Dan spreken over een onevenwichtige randomisatie. De redenen hiervoor zijn uiteenlopend. Met de toepassing van een onevenwichtige randomisatie willen onderzoekers onder andere meer informatie bekomen en meer ervaring opdoen (bijvoorbeeld op het vlak van veiligheid) en op die manier kosten besparen. Door meer patiënten op te nemen in de actieve behandelingsgroep hoopt men ook soms dat patiënten meer bereid zullen zijn om deel te nemen aan de studie. Ten slotte kan de kans op meer succes in de actieve behandelingsgroep eveneens een motivatie zijn om niet evenredig te randomiseren.

Onzekerheid in klinisch onderzoek ('equipoise')

Sommige experts vinden dat een onevenwichtige randomisatie niet overeenkomt met het principe van 'clinical equipoise' of 'klinisch evenwicht', een ethisch principe dat inhoudt dat er bij vergelijking van verschillende therapeutische opties in een RCT, onzekerheid dient te bestaan over het therapeutische nut en de therapeutische risico's. Dit principe veronderstelt dat onderzoekers die een nieuwe behandeling evalueren en dus de nulhypothese willen verwerpen dat deze behandeling niet beter werkt dan de controlebehandeling, aan de gerekruteerde patiënten evenveel kans geven om in de actieve behandelingsgroep terecht te komen als in de controlegroep. Een 1:1 randomisatie (een evenwichtige randomisatie) komt het best tegemoet aan het principe van onzekerheid. Uit onderzoek blijkt echter dat ongeveer 5% van de RCT's een onevenwichtige randomisatie toepast, bijvoorbeeld een 2:1 randomisatie in het voordeel van de nieuwe, te evalueren behandeling. Is deze randomisatiemethode in strijd met het onzekerheidsprincipe en kan ze de studieresultaten beïnvloeden?

Gunstiger resultaten bij onevenwichtige randomisatie?

Dibao-Dina et al. zochten in een eerste fase op een systematische manier naar RCT's met een onevenwichtige randomisatie (6). In een later onderzoek vergeleken ze op basis van steekproefgrootte, pathologie of publicatiedatum, elk van deze RCT's met maximaal 4 evenwichtig gerandomiseerde RCT's (5). Op die manier konden ze 164 evenwichtig gerandomiseerde RCT's vergelijken met 46

onevenwichtig gerandomiseerde RCT's. Non-inferioriteitsstudies waren niet opgenomen. De auteurs berekenden het aantal RCT's met een statistisch significant voordeel van de nieuwe, actieve behandeling versus een controlebehandeling. 65,2% van de RCT's met een onevenwichtige randomisatie (2:1 randomisatie in 82,6% van de RCT's) en 43,9% van de RCT's met een evenwichtige randomisatie hadden een statistisch significant gunstig resultaat in het voordeel van de actieve behandeling (OR van 2,38 met 95% BI van 1,23 tot 4,63 en $p=0,01$). De auteurs stelden vast dat onevenwichtig gerandomiseerde RCT's in verhouding vaker gefinancierd werden door de farmaceutische industrie. In dit soort RCT's bestaat de controlebehandeling ook vaker uit een niet-actieve behandeling. Ze vermelden echter ook dat een analyse met correctie voor financieringsbron en voor al dan niet een actieve controlegroep hun bevindingen niet wijzigt.

De auteurs wijzen zelf op de beperkingen van hun publicatie en hun werkwijze. Een meta-epidemiologische studie (analyse van meta-analyses (7)) zou in dit geval meer aangewezen zijn, maar was moeilijk uitvoerbaar omdat het aantal publicaties van onevenwichtig gerandomiseerde RCT's te gering was. Ook publicatiebias was niet uitgesloten, maar bij een analyse van alleen de industriegefinancierde RCT's wijzigden de resultaten niet.

Het onethische aspect van onevenwichtige randomisatie

De auteurs van deze studie vragen zich terecht af of het niet respecteren van de klinische onzekerheid (clinical equipoise) bij een onevenwichtige randomisatie ethisch wel correct is. Onevenwichtige randomisatie als motief om minder patiënten bloot te stellen aan een mogelijk minder werkzame behandeling is ethisch niet aanvaardbaar, omdat er in dat geval geen eerlijke nulhypothese gesteld wordt bij aanvang van de studie. Hopen om meer gegevens te bekomen over de veiligheid van een behandeling door een onevenwichtige randomisatie lijkt volgens het eerste literatuuroverzicht van dezelfde auteurs geen argument te zijn, omdat gegevens over veiligheid onvoldoende gerapporteerd worden (6).

Om beter te begrijpen in welke mate het niet respecteren van klinische onzekerheid bij de opzet van een RCT een ethisch probleem vormt, geven de auteurs in hun discussie het voorbeeld van RCT's over het effect van de biologische behandeling van reumatoïde artritis (8). In deze RCT's kregen in de controlegroep 9 224 van de 13 095 patiënten hun eerder niet-effectief gebleken behandeling - 3 848 van hen gedurende meer dan 6 maanden - en dat niettegenstaande een hoge mate van ziekteactiviteit en in fel contrast met de geldende richtlijnen... wat zeer onethisch is.

Besluit

Deze vergelijking tussen RCT's met een gelijke versus een ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij de randomisatie toont aan dat RCT's met een onevenwichtige randomisatie gemiddeld gunstiger resultaten rapporteren dan RCT's met een evenwichtige randomisatie. Aangezien de patiënten in de verschillende studie-armen bij een onevenwichtige randomisatie niet allemaal dezelfde kans hebben om de beste zorg te krijgen, stellen er zich ook ethische problemen. Een kritische ingesteldheid bij de interpretatie van de resultaten van dergelijke studies is dus zeker aangewezen.

Referenties zie website