

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Placebo effect: de patiënt in de hoofdrol 92
Gert Laekeman

MINERVA

- Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie? 93
Pierre Chevalier

- Werkzaamheid van psychosociale interventies voor de behandeling
van pijn bij kankerpatiënten 95
Nadine Jacqmin

- Meerwaarde van gezinstherapie na hospitalisatie voor anorexia
nervosa bij adolescenten? 97
Lies Depestele

- Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij functionele dyspepsie 99
Louis Ferrant

- Werkzaamheid en veiligheid van dalteparine versus ibuprofen
bij de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis 101
Sabine De Weirdt

EBM-BEGRIPPEN

- RCT met 'enriched enrollment' ~ Het risico van bias en
beperkte veralgemeenbaarheid 103
Pierre Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

104

88

Maandblad - verschijnt niet in de maanden januari en augustus
P 309115 - Afgiftekantoor Kortrijk

oktober 2012 volume 11

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.

Medewerkers

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx ☎ UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

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.

Financiering

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



Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.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.

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 via redactie@minerva-ebm.be (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten).

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.

Cert Laekeman

Onderzoekscentrum voor Farmaceutische
Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Placebo krijgt in toenemende mate een therapeutische rol toebedeeld. De hamvraag hierbij blijft: hoe moeten we het placebo-effect berekenen, en wat is de toegevoegde waarde van het actieve geneesmiddel ten opzichte van placebo? Als illustratie bij deze vraag gaf de BMJ in de rubriek 'Endgames' het volgende voorbeeld¹.

In een dubbelblinde placebogecontroleerde RCT leidde varenicline tussen negen en twaalf weken na de start van de behandeling tot 59% totale abstinentie. Met placebo bedroeg de totale abstinentie 39%. De vraag is nu welke van de volgende stellingen het beste overeenkomt met het placebo-effect?

- A. Het resultaat in de placebogroep als dusdanig
- B. Het verschil tussen het effect met varenicline en met placebo
- C. Het verschil tussen een behandeling met placebo en geen behandeling
- D. Het verschil tussen varenicline en geen behandeling.

Antwoord C geeft de beste benadering van het placebo effect.

Een RCT van Barrett et al.² onderzocht de invloed van placebo bij adolescenten en volwassenen met symptomen van een verkoudheid. De onderzoekspopulatie werd over vier groepen verdeeld: geen medicatie (n=174), blind placebo (n=179), blind Echinacea (n=184) en open label Echinacea (n=182). Het gebruikte geneesmiddel bevatte wortelextracten van Echinacea purpurea en Echinacea angustifolia. Duur en ernst van de symptomen (Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey of WURSS-21) golden als primaire therapeutische uitkomsten. Secundair werden interleukine-8 (IL-8) en neutrofielen gemeten. Noch in duur, noch in ernst van de symptomen waren er significante verschillen tussen de vier groepen. Toch duurde de verkoudheid gemiddeld langer in de groep zonder behandeling dan in de groep met blind placebo. De auteurs stelden ook vast dat de gemiddelde duur van de verkoudheid kleiner was bij de met placebo behandelde 'believers' (=patiënten die de effectiviteit van Echinacea op meer dan 50% schatten) dan bij de niet-behandelde 'believers': 5,83 versus 8,41 dagen (=2,58 dagen korter). Wie 'geloofde' en behandeld werd met placebo scoorde ook 26% lager op de symptomenschaal ten opzichte van geen behandeling. De verkoudheid duurde eigenaardig genoeg langer bij 'believers' in de Echinaceagroepen (blind of open) dan bij 'believers' in de placebogroep. Kortom, een verkoudheid duurde dus het minst lang wanneer de patiënt geloofde in Echinacea en behandeld werd met placebo. Toch moeten we de resultaten relativeren. Het gaat hier over een post-hoc analyse. Bovendien worden enkel trends en geen significante verschillen vastgesteld². Verder vermelden de auteurs niets over mogelijke zelfmedicatie als storende factor.

Deze studie toont nogmaals het mogelijke belang aan van het (placebo-) pilritueel en de overtuiging van de patiënt. Het belang van deze overtuiging kan zelfs opengetrokken worden naar niet-medicamenteuze behandelingen. Cognitieve gedrags-

rapie helpt beter bij patiënten met milde tot middelmatige depressieve symptomen wanneer ze zelf de voorkeur geven aan deze therapie boven een medicamenteuze aanpak³. Wanneer vertrouwen in geneesmiddelen zich vertaalt in therapietrouw, worden zelfs met placebo gunstige harde uitkomsten bereikt. Volgens een secundaire analyse van de CHARM-studie lag de mortaliteit lager bij patiënten die trouw placebo namen, dan bij patiënten die ontrouw waren aan hun geneesmiddel candesartan⁴.

Het blijft evenwel de vraag in hoeverre we het systematische gebruik van placebo moeten cultiveren. Minerva vroeg al eerder aandacht voor de relatie tussen patiënt en arts. Zowel op de hoogte blijven van de wetenschappelijke evidentie als investeren in een inlevende, stimulerende en geïndividualiseerde zorgverlener-patiëntrelatie zijn noodzakelijke voorwaarden om de 'geneeskunst' te optimaliseren⁵. Artsen en apothekers hoeven dus geen placebo's voor te schrijven of af te leveren om gebruik te maken van mogelijk gunstige placebo-effecten. Bij een actieve medicatie werken deze factoren immers even doeltreffend⁶.

Besluit

In het dagelijkse leven spelen rituelen en symbolen een rol. Ook in de therapeutische praktijk kunnen we het metafysische aspect van de wisselwerking tussen overtuiging van de patiënt, placebo of geneesmiddel en zorgende omgeving de juiste plaats geven. Met deze gedachte voor ogen is het systematische gebruik van placebo als therapeutisch middel niet nodig.

Referenties

1. Sedgwick P. The placebo effect. *BMJ* 2011;343:d7665.
2. Barrett B, Brown R, Rakel D, et al. Placebo effects and the common cold: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2011;9:312-22.
3. Desplenter F, Laekeman G. Wat de patiënt kiest werkt beter... [Editoriaal] *Minerva* 2011;10(9):105.
4. Laekeman C, van Driel M. Door trouw aan placebo leef je langer. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(9):137.
5. Michiels B. Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment. [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(3):25.
6. Michiels B. Krachtige of nutteloze placebo's? 'Believers' of 'non-believers'? [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(8):105.

Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie?

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van antibiotica in vergelijking met appendectomie voor de behandeling van acute, ongecompliceerde appendicitis bij volwassenen?

Achtergrond

Een tijdige appendectomie blijft de standaardbehandeling van een acute appendicitis. Antibiotica kunnen een alternatief zijn bij ongecompliceerde appendicitis. De werkzaamheid en veiligheid van antibiotica zijn reeds in verschillende studies (o.a. RCT's) onderzocht. Minerva duidde één RCT hierover en gaf in deze duiding ook commentaar op twee andere studies¹. In 2012 verscheen de hier besproken meta-analyse die alle tot dan gepubliceerde RCT's over dit onderwerp includeert.

Duiding

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

Referentie

Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e2156.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library databases en Cochrane Controlled Trials Register, voor gerandomiseerde, gecontroleerde studies (van januari 1966 tot december 2011)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden artikels en opzoeken van gerelateerde artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's die het effect van antibiotica vergeleken met het effect van appendectomie bij ongecompliceerde appendicitis
- exclusie van niet-gerandomiseerde studies, retrospectieve studies, **patiëntenseries**, en studies bij patiënten met gecompliceerde appendicitis
- inclusie van vier RCT's; exclusie van één RCT waarvan de publicatie ingetrokken werd en van een andere RCT wegens onduidelijke randomisatieprocedure
- gemiddelde follow-up van één jaar.

Bestudeerde populatie

- 900 volwassen patiënten met vermoeden van acute ongecompliceerde appendicitis; 470 patiënten kregen antibiotica (cefuroxim + metronidazol of tinidazol, of amoxicilline + clavulaanzuur, meestal intraveneus tijdens de eerste dagen) en 430 patiënten ondergingen een appendectomie
- diagnostiek op basis van anamnese en klinische tekenen, samen met biologische testen voor het bepalen van ontstekingsmarkers, en bevestigd met echografie (N=1) en met CT-scan bij alle patiënten (N=1) of bij sommige patiënten (1 studie) of alleen om gecompliceerde appendicitis uit te sluiten (N=1)
- drie multicenter studies en één studie in één centrum.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: complicaties zoals vermeld in de oorspronkelijke studies, maar beperkt tot de relevante complicaties: geperforeerde appendicitis, peritonitis en infectie van de operatiewonde bij wie initieel een appendectomie onderging of bij appendectomie na falen van de behandeling met antibiotica; resultaten uitgedrukt als relatief risico
- secundaire uitkomstmaten: primaire hospitalisatieduur, heropname, incidentie van perforaties, lichaamstemperatuur; de systematische review evalueerde het effect van de behandeling in de antibioticagroep als de patiënten die succesvol behandeld waren met antibiotica (zonder falen van de antibioticatherapie of heropflakking van de symptomen waardoor een appendectomie noodzakelijk was en zonder complicaties als gevolg van de antibioticatherapie of postoperatief); in de appendecto-

miegroep evalueerde men het effect op basis van de patiënten met een succesvolle ingreep (zonder aanwezigheid van appendicitis bij histologisch onderzoek en zonder complicaties na de behandeling of na de ingreep (incl. heropname))

- intention to treat analyse en analyse met het **random effects model** in het geval van heterogeniteit; per protocol analyse in één studie met een grote **crossover** tussen beide studie-armen².

Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (complicaties): RR 0,69 (95% BI van 0,54 tot 0,89; $p=0,004$; $I^2=0\%$) in het voordeel van antibiotica; geen verschil tussen de gebruikte antibiotica
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ duur van de primaire hospitalisatie: geen significant verschil voor de gepoolde resultaten ($p=0,20$; $I^2=48\%$); in één studie was de hospitalisatieduur korter in de antibioticagroep²
 - ~ werkzaamheid van de behandeling:
 - uitkomsten in de originele studies: 100% succesvolle behandeling in beide onderzoeksgroepen
 - uitkomsten in de hier besproken systematische review: 78% succes na initiële behandeling met antibiotica, 63% na één jaar versus 93% in de appendectomiegroep
 - ~ geen significant verschil voor complicaties van appendicitis (12% in de antibioticagroep, 20% in de appendectomiegroep; RR 0,58; 95% BI van 0,18 tot 1,90; $I^2=74\%$, $p=0,37$)
 - ~ heropnames: 20% (68/345) van de patiënten in de antibioticagroep; drie van hen konden succesvol behandeld worden met een ander antibioticum; 65 patiënten ondergingen een appendectomie (vier patiënten hadden een normale appendix)
 - ~ pijn en koorts: tegenstrijdige resultaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica werkzaam en veilig zijn als initiële behandeling van patiënten met acute, ongecompliceerde appendicitis. Als primaire behandelingsoptie is het initieel toedienen van antibiotica te overwegen bij een beginnende, ongecompliceerde appendicitis.

Financiering van de studie

Eén auteur ontving financiële ondersteuning van een onderzoeksfonds van het Nottingham Digestive Diseases Centre NIHR Biomedical Research Unit (V.K.) dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Methodologische beschouwingen

De auteurs onderzochten nauwkeurig de methodologische kwaliteit van de studies op het vlak van randomisatie, **concealment of allocation**, blinding, studie-uitval, stopzetten van de behandeling, intention to treat analyse en duur van de opvolging. Ze wijzen op de geringe kwaliteit van de studies. Voor sommige criteria verbeterde de kwaliteit na uitsluiting van de studie met belangrijke crossover². Geen enkele geïncludeerde studie is blind uitgevoerd en de auteurs vermelden niet of de analyse van de resultaten gebeurde door iemand die niet op de hoogte was van de behandeling. Ze spoorden de statistische heterogeniteit op aan de hand van Chi²- en I²-testen; behalve voor de uitkomstmaat 'complicaties' was er een hoog risico van statistische heterogeniteit. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse in functie van het type antibioticum en voerden een funnel plot uit voor de uitkomstmaat 'complicaties' in de studies; ze vermelden dat publicatiebias mogelijk is, maar deze uitspraak is niet erg valide gezien het zeer kleine aantal studies. Rekening houdende met al deze beperkingen kan een meta-analyse in dit geval maar heel weinig waarde hebben.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat een initiële antibioticumtherapie na één jaar succesvol is bij 63% van de patiënten met ongecompliceerde appendicitis en dat bij 20% van de patiënten in de antibioticumgroep de symptomen terugkeren. Op basis van deze studies kunnen we vaststellen dat het risico van een gecompliceerde appendicitis niet hoger is bij de patiënten die aanvankelijk niet geopereerd werden. De auteurs vermelden zelf verschillende beperkingen van hun studie. Alleen in de recentste studie (Vons et al.³) gebeurde de diagnosestelling van appendicitis systematisch op basis van een CT-scan. In een andere studie (Styrud et al.⁴) was er geen diagnostische beeldvorming vereist en includeerden de onderzoekers geen vrouwen. De kleine studie van Eriksson et al.⁵ (n=40) gebruikte echografie en de studie van Hansson et al.² soms echografie en soms CT-scan. In drie van de vier studies was de diagnose van ongecompliceerde appendicitis dus verre van bevestigd. Nochtans kunnen echografie (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 80%) en nog meer CT-scan (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 90%) bijdragen aan een preciezere diagnosestelling⁶. De hoge mate van blootstelling aan straling bij CT-scan (8 tot 10 mSv) kan tevens verminderd worden (tot 2 mSv), zonder te raken aan de diagnostische precisie⁷.

In alle studies diende men de antibiotica intraveneus toe in de eerste 24 tot 48 uur (behalve in de studie van Vons et al. waar men alleen intraveneus toediende in het geval van braken of nausea), en nadien oraal gedurende acht tot tien dagen. Patiënten mochten blijkbaar het ziekenhuis sneller verlaten na appendectomie. Het postoperatief toedienen van antibiotica bij gecompliceerde appendicitis kan de resultaten van de appendectomiegroep beïnvloeden hebben. Vons et al. dienden systematisch intraveneus een dosis amoxicilline + clavulaanzuur (2 g) toe bij het inleiden van de algemene verdoving³.

Kunnen we uit deze meta-analyse besluiten welke patiëntgroepen a priori beter of integendeel minder goed zullen reageren op de antibioticumbehandeling? Vons et al. deden systematisch een CT-scan³ en stelden vast dat 30 tot 40% van de patiënten met een appendiculair fecaloom een gecompliceerde appendicitis had. De aanwezigheid van fecalomen zou dus eerder een contra-indicatie kunnen betekenen voor een antibioticumtherapie dan voor een appendectomie. Met een CT-scan is een fecaloom steeds opspoorbaar, maar orale toediening van een contrastmiddel kan fecalomen wel maskeren. Echografie is minder betrouwbaar, vermits deze de appendix noch geheel noch gedeeltelijk kan visualiseren.

Andere studies

Minerva duidde in 2010 een studie over antibiotica bij appendicitis^{1,2} en becommentarieerde daarbij twee andere studies^{4,5}, alle geïncludeerd in de hier besproken meta-analyse. De meta-analyse includeert één nieuwe studie (Vons et al.³) en de auteurs geven ook commentaar op eerder gepubliceerde literatuuroverzichten. Wilms et al. voerden voor de Cochrane Collaboration een systematische review uit met meta-analyse van vijf studies⁹. Deze auteurs excludeerden de studie van Hanson et al. omwille van de te geringe methodologische kwaliteit. Daarentegen includeerden ze de studie van Malik et al.⁹ waarvan de publicatie later werd teruggetrokken door het tijdschrift, en ook de studie van Turhan et al.¹⁰, in de hier besproken meta-analyse geëxcludeerd omwille van de onduidelijkheid over de randomisatieprocedure. Wilms et al. besluiten dat het niet mogelijk is om conclusies te formuleren voor de primaire uitkomstmaat 'genezing binnen de twee weken zonder complicaties' (incl. recidief). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lag immers lager dan de vooropgestelde drempelwaarde voor non-inferioriteit, nl. 20%. De auteurs van de Cochrane meta-analyse melden ook dat de methodologische kwaliteit van de studies gering tot matig is... terwijl ze verder ook wijzen op het feit dat 4 van de 6 studies niets zeggen over hun randomisatieprocedure! Er zijn heel wat verschillen tussen de Cochrane meta-analyse en de hier besproken review: keuze van de studies, complicaties zijn majeur of mineur naargelang het oordeel van de auteurs, maar vooral wel of geen inclusie van recidieven bij de complicaties in de antibioticagroep. Het zijn vooral de resultaten van de studie van Vons et al., de studie met de grootste diagnostische zekerheid (systematische CT-scan), die in de Cochrane review geleid hebben tot de afwezigheid van non-inferioriteit: in het totaal 37% appendectomieën (in de eerste 30 dagen en de volgende 11 maanden). Vons et al. stelden eveneens een afwezigheid van non-inferioriteit vast (drempelwaarde 10%) van antibiotica versus appendectomie voor de primaire uitkomstmaat 'peritonitis binnen de 30 dagen na de initiële behandeling' (diagnose via appendectomie of postoperatief via CT-scan): verschil van 5,8% (95% BI van 0,3 tot 12,1). Bij de operatie ontdekten Vons et al. bij 18% van de patiënten een peritonitis die niet via CT-scan opgespoord was.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat een behandeling met antibiotica (intraveneus in drie van de vier studies) toelaat om binnen het jaar een appendectomie te vermijden bij 63% van de volwassenen met ongecompliceerde, acute appendicitis, met een kleiner aantal complicaties naargelang de gebruikte uitkomstmaten in deze meta-analyse.

Voor de praktijk

Bij acute appendicitis is appendectomie steeds aanbevolen als eerstekeuzebehandeling. In verschillende studies is onderzocht of antibiotica (over het algemeen intraveneus bij de start van de behandeling) een alternatief kunnen zijn bij patiënten met ongecompliceerde acute appendicitis, goed of minder goed gedocumenteerd naargelang de studies. De resultaten van deze studies zijn reeds in verschillende meta-analyses samengebracht, waaronder deze die hier besproken is. De resultaten van deze meta-analyses wijken van elkaar af naargelang de geïncludeerde studies en de uitkomstmaten waarmee het effect van antibiotica vergeleken werd met onmiddellijke appendectomie. De resultaten van de meest recente RCT met de beste diagnosestelling (systematische CT-scan) zetten aan om het effect van antibioticatherapie nog beter te evalueren, vooraleer deze als optie aan te bevelen.

Werkzaamheid van psychosociale interventies voor de behandeling van pijn bij kankerpatiënten

Klinische vraag

Wat is het effect van psychosociale interventies op pijn bij volwassen kankerpatiënten?

Achtergrond

Pijn is één van de meeste voorkomende, belastende en gevreesde symptomen bij kankerpatiënten. In hun meta-analyse (2007) schatten van den Beuken et al. de prevalentie van pijn bij kankerpatiënten op 53%¹. Bij de niet-farmacologische interventies voor de aanpak van pijn vinden we de psychosociale interventies die zich richten op vaardigheidstraining en educatie. Met vaardigheidstraining wil men de manier waarop de patiënt zijn pijn interpreteert wijzigen en hem aanleren hoe hij met pijn kan omgaan (bv. via diepe spierrelaxatie). Educatie heeft als doel instructies te geven over het gebruik van pijnstillers en over het efficiënt communiceren met de behandelende arts over persisterende pijn². Vijf meta-analyses evalueerden reeds het effect van psychosociale interventies bij kankerpatiënten³⁻⁷. Deze meta-analyses hebben zo elk hun methodologische beperkingen. Soms richt men zich slechts op één enkele aanpak of een bepaalde vorm van kanker en soms is het aantal geïncludeerde studies klein. In de huidige meta-analyse willen de auteurs een actuele, complete en solide schatting bekomen van het effect van psychosociale interventies voor de behandeling van pijn bij kankerpatiënten.

Duiding

Nadine Jacqmin, Haute Ecole Robert Schuman (Libramont) en CEBAM

Referentie

Sheinfeld GS, Krebs P, Badr H, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:539-47.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PsycInfo, CINAHL, EMBASE en de Cochrane Library, vanaf de eerste publicatiedatum van elke databank tot 2010
- taalrestrictie: alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies bij volwassenen (>18 jaar) bij wie de diagnose van kanker gesteld is of hiervoor procedures doorlopen; gerandomiseerde studies; evaluatie van pijn; psychosociale interventie (door de auteurs gedefinieerd als iedere aanpak die cognitieve gedragstherapeutische technieken hanteert, stress management, relaxatietraining, educatie, hypnose of andere experimentele technieken); gebruikelijke zorg of geen behandeling als controle
- exclusiecriteria: studies met alternatieve behandelingen als primaire behandeling (bv. massage, Reiki)
- 1 681 publicaties, waarvan 37 studies geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- 4 199 volwassenen (>18 jaar), hoofdzakelijk vrouwen (66%) en blank (72%)
- in 65% van de studies bevonden de patiënten zich bij aanvang in verschillende stadia van kanker; meer dan de helft kreeg chemotherapie, zowel in monotherapie als in combinatie met andere behandelingen en 1/3 kreeg geen behandeling
- 71% van de patiënten onder ambulante behandeling
- rekrutering van de meeste patiënten in oncologische centra (67%)
- onderzochte interventies: vaardigheidstraining (48%) en educatie (50%) op individueel niveau (90% van de studies), in groepsverband of met de partner; format van de interventie: face-to-face, audiovisueel, folders of boekjes, via telefoon of internet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit (in 95% van de studies)
- tweede meest gerapporteerde uitkomstmaat (slechts in 1/3 van de studies): interferentie van pijn met slaap, dagelijkse activiteiten, levensvreugde, werkbekwaamheid en sociale interacties
- analyse met het **random effects model** en **Hedges'g correctie**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gewogen gemiddelde effectgrootte voor pijnintensiteit (38 vergelijkingen) van 0,34 (95% BI van 0,23 tot 0,46; $p < 0,001$); groter effect (maar niet significant) voor vaardigheidstraining versus educatie
- interferentie van pijn (vier vergelijkingen): gewogen gemiddelde effectgrootte van 0,40 (95% BI van 0,21 tot 0,60; $p < 0,001$)
- niet-significante invloed van de interventiesetting (ziekenhuis of thuis) ($p = 0,08$), aantal sessies ($p = 0,76$), percentage vrouwelijke deelnemers ($p = 0,77$) of percentage deelnemers uit etnische minderheidsgroepen ($p = 0,50$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de effectgrootte van psychosociale interventies op intensiteit en interferentie van pijn middelmatig is. Deze solide vaststellingen ondersteunen de systematische implementatie van op kwaliteit gecontroleerde psychosociale interventies als onderdeel van een multimodale aanpak van pijn bij kankerpatiënten.

Financiering van de studie

Northwestern University

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is methodologisch goed opgezet. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur; drie paren beoordeelaars screenen de studies onafhankelijk van elkaar. Voor de beoordeling van de kwaliteit gebruikten de auteurs een aangepaste versie van de Physiotherapy Evidence Database (PEDro). Dit coderingsschema laat toe om intern valide studies op te sporen met interpreteerbare en veralgemeenbare resultaten. Indien de volledige tekst niet beschikbaar was of indien er onvoldoende gegevens waren, contacteerde men de auteurs van de oorspronkelijke studies voor de nodige informatie. Discrepancies werden in consensus opgelost. Al deze elementen tonen aan dat de auteurs nauwgezet hun studies wilden selecteren, een eerste garantie voor een kwaliteitsvolle meta-analyse. Deze meta-analyse gebruikte specifieke inclusiecriteria voor psychosociale interventies en pijn.

Aan de hand van een funnel plot en de **trim and fill-methode** spoorden de auteurs publicatiebias op. Uit beide analyses bleek dat er geen sprake was van publicatiebias.

Voor het meten van de effectgrootte gebruikten de auteurs Hedges'g. De heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies werd onderzocht met de I^2 van Higgins. En tenslotte analyseerde men de invloed van interventiekenmerken, studie-opzet en sociodemografische variabelen op de pijn.

Eén van de belangrijkste beperkingen van deze meta-analyse is de zeer wisselende definitie van 'psychosociale interventie' en de bijhorende elementen naargelang de auteurs. De afwezigheid van standaardisering heeft gevolgen voor de inclusie van studies in de meta-analyse en beïnvloedt eveneens de vergelijkingen van het effect van de therapeutische opties tussen de verschillende studies en de subgroepen van kankerpatiënten, met als uiteindelijk resultaat een globale, klinisch heterogene, populatie. Dat verklaart waarschijnlijk waarom men in deze meta-analyse geen statistisch significant verschil kan aantonen tussen de verschillende vormen van psychosociale interventie.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse wijst op de werkzaamheid van psychosociale interventies bij kankerpatiënten. Bij deze vorm van interventie is er ondermeer voor de verpleegkundige een autonome rol weggelegd, een rol die in de dagelijkse praktijk vaak wordt vergeten, in tegenstelling tot de verwachte klassieke opdrachten van een verpleegkundige. In deze meta-analyse is het in 63% van de gevallen de verpleegkundige die de psychosociale interventie uitvoerde. Psychosociale interventies zijn trouwens opgenomen in de Nursing Interventions Classification en ondergebracht bij de verpleegkundige activiteiten onder het domein 'gedrag'⁸. Een groot aantal interventies op het vlak van educatie van de patiënt is hier ook in opgenomen. We kunnen alleen maar verheugd zijn dat deze meta-analyse het effect van deze interventies in het licht stelt. De invloed van de relatie die verpleegkundigen hebben door hun aanwezigheid aan het ziekbed van de patiënt, blijft een onderzoeksdomein voor de toekomst.

De resultaten van de hier besproken meta-analyse komen overeen met de vroegere meta-analyses³⁻⁷, en ook met de aanbevelingen van het Institute of Medicine (2011)⁹ en van de American Pain Society². Een meer gedetailleerde analyse van de resultaten laat een verschil in effect zien naargelang het type interventie: bij interventies gebaseerd op vaardigheidstraining (verandering van

opvattingen over pijn en promotie van specifieke vaardigheden in de omgang met pijn (afleiden, ontspannen)) is de effectgrootte op de vermindering van pijnintensiteit hoger dan bij educatie, maar het verschil is statistisch niet significant, misschien omwille van de heterogeniteit tussen de onderzoeksgroepen.

De auteurs geven zelf aan dat slechts zeer weinig studies (en ook hun eigen review) iets vermelden over andere gelijktijdige behandelingen (o.a. pijnstillers), wat een belangrijke bias vormt bij de interpretatie van de resultaten.

De voorkeur van de patiënt voor een bepaalde therapeutische optie kan een belangrijke rol spelen in het effect van de behandeling, zoals we ook reeds vaststelden in Minerva¹⁰. In de hier besproken publicatie komt dit belangrijke aspect niet aan bod.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat psychosociale interventies een positief effect hebben op pijn bij volwassen kankerpatiënten. Er is geen statistisch significant verschil tussen de interventies onderling, mogelijk omwille van te weinig power.

Voor de praktijk

Volgens de aanbevelingen voor de klinische praktijk komen farmacologische en niet-farmacologische opties in aanmerking voor de behandeling van pijn bij kankerpatiënten². Bij de niet-farmacologische aanpak beveelt men twee soorten interventies aan: deze gebaseerd op het ontwikkelen van vaardigheden (verandering in de manier waarop de patiënt pijn interpreteert en een specifieke aanpak gericht op de pijn zelf o.m. door diepe spierrelaxatie) en deze gebaseerd op educatie waarbij de nadruk ligt op een goed gebruik van pijnstillers en een efficiënte communicatie met de behandelende arts over persistente pijn.

De hier besproken meta-analyse bevestigt het nut van psychosociale interventies voor de vermindering van pijnintensiteit, zonder een voordeel aan te tonen van één bepaalde interventie.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Meerwaarde van gezinstherapie na hospitalisatie voor anorexia nervosa bij adolescenten?

Klinische vraag

Leidt bij meisjes en jonge vrouwen (13 tot 21 jaar) met anorexia nervosa toevoeging van gezinstherapie na hospitalisatie tot meer gewichtstoename en normale menstruaties dan alleen een multidisciplinaire, gestructureerde, geïndividualiseerde behandeling?

Duiding

Lies Depestele, gezinstherapeute Psychiatrische Kliniek Broeders Alexianen, Tienen

Achtergrond

Gezinstherapie staat bekend als een effectieve behandeling van anorexia nervosa bij (jonge) adolescenten^{1,2}. Het is nog onduidelijk waaraan deze effectiviteit toe te schrijven is: aan de actieve betrokkenheid van de ouders bij de aanpak van de eetstoornis op zich of eerder aan belangrijke veranderingen binnen het gezinsfunctioneren^{3,4}. In de meeste studies gaat het om een behandelingsprogramma met een actieve betrokkenheid van de ouders bij de aanpak van de eetstoornis. Deze studie wil de mogelijke meerwaarde nagaan van het toevoegen van gezinstherapie die focust op de gezinsdynamiek na een ziekenhuisopname en dit in vergelijking met alleen een multidisciplinaire, gestructureerde en geïndividualiseerde behandeling.

Referentie

Codart N, Berthoz S, Curt F, et al. A randomized controlled trial of adjunctive family therapy and treatment as usual following inpatient treatment for anorexia nervosa adolescents. PLoS One 2012;7:e28249.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering: alle patiënten gehospitaliseerd tussen januari 1999 en juli 2002 in een Parijs ziekenhuis op een afdeling voor levensbedreigende fysieke of psychische aandoeningen (BMI <14 en/of snel gewichtsverlies en/of aantasting van vitale functies, ernstige depressie, hoog suïciderisico, chronische ondervoeding met ondergewicht en falen van ambulante zorg)
- inclusiecriteria: meisjes tussen 13 en 21 jaar, DSM-IV diagnose van anorexia nervosa met aanvang vóór 19 jaar, ziekteduur van maximum drie jaar, woonachtig in Parijs, nog geen gezinstherapie gekregen
- exclusiecriteria: Franse taal niet machtig of niet in de mogelijkheid de interviewer te begrijpen, metabole aandoening die interfereert met eetgedrag of spijsvertering, psychotische stoornis (van adolescent of ouder).

Onderzoekopzet

- RCT met blinding van de effectbeoordeelaars
- interventiegroep (n=30): multidisciplinaire, gestructureerde, geïndividualiseerde behandeling + gezinstherapie
- controlegroep (n=30): alleen multidisciplinaire, gestructureerde, geïndividualiseerde behandeling
- gezinstherapie sessies van 1,5 uur om de drie of vier weken gedurende achttien maanden; focus op intra-familiale processen en niet op eetstoornissymptomen; deelname door patiënt, ouders en siblings ouder dan zes jaar
- interventie werd reeds opgestart vóór ontslag uit het ziekenhuis
- follow-up na zes, twaalf en achttien maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen de groep met multidisciplinaire behandeling (MD) + gezinstherapie (GT) en de groep met alleen multidisciplinaire behandeling wat betreft het aantal

patiënten met goede of middelmatige versus slechte **Morgan & Russell score**

- secundaire uitkomstmaten: Mini-Neuropsychiatrisch Interview (MINI); Global Outcome Assessment Scale (GOAS), Eating Disorder Inventory (EDI), Weissman's Social Adjustment Scale (SAS), Body Mass Index (BMI), menstruele status, gebruik van contraceptiva en aantal hospitalisaties tijdens de follow-up periode
- intention to treat en per protocol analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: significant meer patiënten met goede of matige Morgan & Russell (MR) score in de interventie- versus de controlegroep (zie tabel)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ significant meer patiënten met BMI $\geq 10^{\text{de}}$ percentiel en minder patiënten met amenorroe in de interventie- versus de controlegroep
 - ~ geen significante verschillen voor de andere secundaire uitkomstmaten tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gezinstherapie met focus op intra-familiale dynamiek in de plaats van op eetstoornissymptomen en toegevoegd aan een multidimensioneel behandelingsprogramma de effectiviteit van de behandeling verbetert bij meisjes met ernstige anorexia nervosa.

Financiering van de studie

Ministerie van Volksgezondheid (Frankrijk)

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Aantal (percentage) patiënten met goede of matige Morgan & Russell (MR) score in de groep met multidisciplinaire behandeling (MB) + gezinstherapie (GT) en de groep met alleen multidisciplinaire behandeling (MB); met verschil tussen beide groepen uitgedrukt in p-waarde, absoluut verschil (AV) met 95% BI en Odds Ratio (OR) met 95% BI.

	MB+GT	MB	p	AV (95% BI)	OR (95% BI)
Goede of matige MR score (n=59)*	12/30 (40,0)	5/29 (17,2)	0,054	22,8 (-0,4 tot 42,9)	3,2 (0,9 tot 10)
Goede of matige MR score (n=53)**	12/26 (46,2)	4/27 (14,8)	0,013	31,3 (6,5 tot 51,8)	4,9 (1,3 tot 18,3)

* volgens intention to treat analyse

** volgens per protocol analyse

Methodologische beschouwingen

Het idee om te vertrekken van een bestaande multidisciplinaire behandeling is goed (vaak ook de enige haalbare methode in de praktijk), maar we moeten hierbij wel bedenken dat de toevoeging van een bijkomende interventie (hier gezinstherapie) uiteindelijk leidt tot meer behandeling (twaalf extra sessies) in de interventiegroep dan in de controlegroep. Het verschil in resultaat tussen beide groepen zou dus te wijten kunnen zijn aan meer therapie, ongeacht welke therapie men zou toegevoegd hebben. Daarom was het beter geweest mocht de controlegroep naast de multidisciplinaire behandeling ook een niet-specifieke controletherapie gekregen hebben, zodat het aantal sessies in beide groepen vergelijkbaar was. Pas dan zouden we kunnen uitmaken of het aangetoonde effect te wijten is aan de specifieke inhoud van de bijkomende gezinstherapie.

Een andere beperking in het onderzoeksopzet is het niet meten van veranderingen in gezinsprocessen, zodat we niet kunnen nagaan of de beschreven gezinstherapie ook daadwerkelijk invloed had op de interactie in de betreffende gezinnen. Ook uit andere studies over de effectiviteit van gezinstherapie bij adolescenten met anorexia nervosa was het niet mogelijk om een uitspraak te doen over wat precies de effectieve factor is: zijn de positieve resultaten een gevolg van de ouderlijke betrokkenheid in de concrete aanpak van het eetgedrag van de jongeren, dan wel een gevolg van ingrijpende intra-familiale veranderingen?⁵

Een laatste beperking van deze studie is het ontbreken van een duidelijk therapeutisch protocol, wat de auteurs trouwens zelf toegeven.

De rest van de methodologie van de studie is goed beschreven. De randomisering is correct verlopen, de onderzoeksgroep is gedetailleerd omschreven en bij aanvang van de studie zijn er geen significante verschillen tussen beide groepen wat betreft socio-demografische kenmerken en klinische eigenschappen. Verder is er een lage drop-out en gebeurde de uitkomstmeting door een team dat niet op de hoogte was van de interventie. Ten slotte is er vooraf een powerberekening uitgevoerd.

Interpretatie van de resultaten

Het verschil in Russel & Morgan score tussen beide groepen was in het voordeel van de groep met multidisciplinaire behandeling + gezinstherapie. Dat verschil was echter alleen significant in de per protocol analyse en niet in de intention to treat analyse. Bovendien waren de betrouwbaarheidsintervallen van de verschillen erg breed. Dat kan wijzen op een tekort aan power waardoor het statistisch onmogelijk was om de meerwaarde van gezinstherapie aan te tonen. Misschien is het teleurstellende resultaat ook het gevolg van het feit dat de bestaande multidisciplinaire behandeling reeds zo ruim was dat gezinstherapie geen verschil meer kon uitmaken.

Het ontbreken van een effectverschil op het psychologische vlak of in heropnamecijfers verklaren de auteurs zelf door het feit dat het gaat om adolescenten met een ernstige anorexia nervosa. Dat blijft echter een zwakke verklaring en roept vragen op over de juiste impact van de gezinstherapie. Een beter functioneren in het gezin (toch een doel van gezinstherapie) zou juist moeten leiden tot psychische verbetering en vermindering van terugvalrisico.

Uit dit onderzoek blijkt wel dat men bij gezinstherapie niet specifiek moet focussen op de aanpak van de eetsymptomen, maar dat ook het bespreken van andere familiale thema's een bijdrage

kan leveren aan het herstelproces. Wel blijft het belangrijk om in iedere situatie te bekijken hoe men ouders en siblings kan betrekken bij de behandeling. In sommige gevallen is het immers beter om ouders een aparte begeleiding te geven naast de individuele behandeling van de jongere in kwestie. Dat wordt bijvoorbeeld aangeraden wanneer een ouder zich erg negatief opstelt tegenover het 'zieke' kind of wanneer er een destructieve sfeer heerst in het gezin⁶⁻⁸.

Besluit Minerva

Op basis van deze studie kunnen we besluiten dat gezinstherapie als onderdeel van de nazorg na een opname voor anorexia nervosa, een meerwaarde kan betekenen bij adolescenten. De studiepopulatie was echter te klein om een duidelijk statistisch significant verschil te kunnen aantonen. Men zag een klinische verbetering van het lichaamsgewicht en de menstruatiecyclus, maar de kans op heropname verminderde niet. We kunnen op basis van deze studie geen uitspraak doen over welke processen werkzaam zijn bij gezinstherapie.

Voor de praktijk

Gezinstherapie staat bekend als één van de effectieve behandelingen voor (jonge) adolescenten met anorexia nervosa^{1,2}. Deze studie levert geen bewijs dat gezinstherapie beter zou zijn dan een andere behandeling, maar toont een mogelijk maar onvoldoende bewezen belang aan van de toevoeging van gezinstherapie aan een gestructureerde, multidisciplinaire behandeling.

Referenties

1. Bulik CM, Berkman ND, Brownley, et al. Anorexia nervosa treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Dis* 2007;40:310-20.
2. National Institute for Clinical Excellence. Eating disorders: core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Clinical Guideline 9. London: NICE;2004.
3. Russell GF, Szmukler GI, Dare C, Eisler I. An evaluation of family therapy in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:1047-56.
4. Loeb KL, le Grange D. Family-based treatment for adolescent eating disorders: current status, new applications and future directions. In: Y. Latzer & D. Stein (Eds.), *Treatment and recovery of eating disorders*. New York: Nova Science Publishers; 2012 (p 157-170).
5. Lock J, le Grange D. Can family-based treatment of anorexia nervosa be manualized? *J Psychotherapy Pract Res* 2001;10:253-61.
6. Fairburn CG. Evidence-based treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Dis* 2005;37(Suppl): S26-30; discussion S41-2.
7. Eisler I, Dare C, Hodes M, et al. Family therapy for adolescent anorexia nervosa: the results of a controlled comparison of two family interventions. *J Child Psychology Psychiatry* 2000;41:727-36.
8. Eisler I, Simic M, Russell GF, Dare C. A randomised controlled treatment trial of two forms of family therapy in adolescent anorexia nervosa: a five-year follow-up. *J Child Psychology Psychiatry* 2007;48:552-60.

Eradicatie van *Helicobacter pylori* bij functionele dyspepsie

Klinische vraag

Wat is bij *Helicobacter pylori*-positieve volwassen patiënten met functionele dyspepsie de werkzaamheid van een eradicatortherapie van *Helicobacter pylori* (HP) in vergelijking met placebo op de symptomen?

Guiding

Louis Ferrant, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

Referentie

Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.

Achtergrond

De prevalentie van dyspepsie bij volwassenen bedraagt ongeveer 40% in de westerse wereld¹. De incidentie wordt geschat op 2,4 tot 2,8 per 1 000 patiënten per jaar². De sociale kost van deze aandoening is hoog. Functionele dyspepsie wordt beschouwd als een functionele aandoening met symptomen van epigastrische pijn en brandend gevoel, postprandiaal zwaartegevoel of vroegtijdige volaanheid³. De onderliggende pathofysiologische mechanismen zijn complex. Gezien de hoge prevalentie van HP-infecties (tot 50%)⁴ is een verband mogelijk. Een Cochrane review kon aantonen dat HP-eradicatie de symptomen van dyspepsie verbetert⁵.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 404 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 46 (SD 12) jaar) met een diagnose van HP-infectie en functionele dyspepsie beantwoordend aan de Rome III criteria; oorspronkelijk 1 151 patiënten gerekruteerd via lokale pers, radio en televisie en uitnodigingen vanuit eerstelijnscentra in Porto Allegre (Brazilië)
- exclusiecriteria: symptomen van pyrosis of IBS, alarmsymptomen, voorgeschiedenis van peptisch ulcus, van gastro-intestinale heelkunde of galblaaslijden, ernstige co-morbiditeit, vroegere HP-eradicatie, gekende allergie voor studiemedicatie, alcohol- of drugmisbruik, gebruik van medicatie zoals antibiotica, bismut, PPI's, H₂-receptorantagonisten in de weken voorafgaand aan de studie, niet in staat om de vragenlijst in te vullen, vrouwen die potentieel zwanger konden worden, patiënten met andere endoscopische bevindingen dan gastritis, duodenitis of hernia hiatalis.

Onderzoekopzet

- placebogecontroleerde, dubbelblinde RCT
- interventiegroep (AB-groep, n=201): omeprazol 20 mg bid + amoxicilline 1g bid + clarithromycine 500 mg bid gedurende tien dagen
- controlegroep (n=203): omeprazol 20 mg bid + placebo bid
- **gestratificeerde** randomisatie in functie van de aanwezigheid van erosies of het gebruik van NSAID's of aspirine
- controleraadplegingen na vier, acht en twaalf maanden
- endoscopie + biopsie bij start van de studie en na twaalf maanden
- de symptomen van dyspepsie werden nagevraagd bij elke controleraadpleging; de globale evaluatie van de symptomen gebeurde na twaalf maanden en de QOL-vragenlijst werd bij de start en na twaalf maanden ingevuld.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met meer dan 50% vermindering van de **PADYQ-score** (0=geen symptomen; 44=ernstige symptomen) in vergelijking met de beginscore
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ aantal patiënten dat een volledige verdwijning van de symptomen meldde
 - ~ gemiddelde daling van de PADYQ-score

- ~ gebruik van hulpmedicatie tijdens de laatste 30 dagen
- ~ globale evaluatie van de symptomen door de patiënt
- ~ QOL aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 49% in de interventiegroep versus 36,5% in de controlegroep had meer dan 50% vermindering van de PADYQ-score (absoluut verschil van 12,5%; 95% BI van 2,1 tot 22,7; p=0,01; NNT van 8 met 95% BI van 5 tot 47)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ aantal patiënten dat een volledige verdwijning van de symptomen meldde verschilde niet tussen de twee groepen
 - ~ gemiddeld meer daling van de PADYQ-score in de AB-groep (p=0,008)
 - ~ aantal patiënten dat een globale verbetering van hun symptomen aangaf was 78,1% in de AB-groep versus 67,5% in de controlegroep (p=0,02)
 - ~ QOL: significant meer positief effect op lichamelijke component in de AB-groep (p=0,02) zonder significant verschil op de mentale status.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat eradicatie van *Helicobacter pylori* de symptomen verbetert bij eerstelijnspatiënten met functionele dyspepsie.

Financiering van de studie

De medicatie en een gastroscopie werden verkregen via een farmaceutisch bedrijf (Ache) in Brazilië.

Belangenconflicten

Geen belangenconflicten vermeld

Methodologische beschouwingen

Deze groots opgezette RCT vertoont een aantal positieve punten die we willen benadrukken, met name sequentiële randomisatie en **concealment of allocation**, dubbele blindering (van patiënten en behandelende artsen) en blindering van de effectbeoordeelaars (endoscopisten en anatomopathologen), volledige omschrijving van in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten en toepassing van een intention to treat analyse. In tegenstelling tot vroegere tweede- en derdelijnsstudies vond dit onderzoek plaats in de eerste lijn en dankzij de strikte exclusiecriteria ging het om patiënten met zuivere functionele dyspepsie.

Verder was het risico van bias vrij laag en was de bepaling van de primaire uitkomstmaat goed: het feit dat 93,4% van de patiënten met een primaire uitkomstmaat ook aangaf een globale verbetering van hun symptomen te ondervinden, suggereert dat 50% verbetering op de gevalideerde PADYQ-schaal een klinisch relevante cutoff-waarde was.

Een beperking is dat deze studie in één enkel centrum plaatsvond en dat de auteurs niets schrijven over de HP-prevalentie noch over de prevalentie van dyspepsie in Brazilië. Deze gegevens zijn noodzakelijk om een idee te hebben van de rol die *Helicobacter pylori* zou kunnen spelen bij functionele dyspepsie in dat land.

De exclusie van alle patiënten die zelf geen vragenlijst konden invullen bewijst nog maar eens dat deze groepen in de meeste wetenschappelijke onderzoeken niet aan bod komen, wat een vertekend beeld geeft van de realiteit.

Resultaten in perspectief

De rekrutering van een deel van de deelnemers via de media binnen een populatie met specifieke voedingsgewoontes en gezondheidszorgen kan de extrapoleerbaarheid van de resultaten bemoeilijken.

Het resultaat van deze studie ligt in de lijn van het resultaat van een systematische review van de Cochrane Collaboration⁵: weinig heterogeniteit tussen de verschillende studies en een NNT van 15 (95% BI van 10 tot 28), wat wel hoger ligt dan de NNT van 8 in deze studie.

Bij deze studie moeten we ook, ondanks de mooie opbouw en de behaalde resultaten, de vraag stellen, zoals in een kritisch artikel van de onderzoeker met de meeste ervaring: wat behandelen we de facto?⁶

Het is geweten dat de oorzaak van functionele dyspepsie multifactorieel is en dat deze factoren bij sommige patiënten gecombineerd kunnen voorkomen. We weten ook dat alle behandelingen (prokinetische medicatie, H₂-receptorantagonisten, PPI's, antidepressiva, psychotherapie, alternatieve geneeskunde...) slechts bij een klein aantal patiënten voordeel bieden.

Als we bij HP-positieve patiënten aannemen dat de HP-infectie een inflammatoire reactie uitlokt en dat de eradicatie dit proces tijdelijk kan stoppen, moeten we als kritische artsen de vraag durven stellen: wat is de rol van de gastro-intestinale flora bij de mens zowel ten goede als ten kwade? Daar staan we nog maar aan het begin van een lange zoektocht. Het zou immers mogelijk zijn dat we door de antibiotica wel *Helicobacter pylori* eradiceren, maar dat eigenlijk andere micro-organismen verantwoordelijk zijn voor de functionele dyspepsie waardoor de ingenomen antibiotica uiteindelijk slechts een beperkt effect zullen hebben. Dat zou kunnen verklaren waarom in de hier besproken studie slechts een beperkte klinische verbetering te noteren viel na een goed uitgevoerde klassieke eradicatietherapie (HP-eradicatie na

twaaalf maanden van 88,6% in de AB-groep versus 7,4% in de controlegroep, $p=0,001$). Om onze inzichten te verbreden zou men dezelfde RCT bij HP-positieve patiënten moeten uitvoeren bij HP-negatieve patiënten met functionele dyspepsie.

De vraag of er geen kans gemist is om dieper in te gaan op het verband tussen inflammatoire tekens en HP-infectie ligt in dezelfde lijn. De stratificatie gebeurde onder andere op basis van aanwezigheid of afwezigheid van erosies. Men zag echter dat de groep met erosies (in de AB-groep: 35,8% met erosieve gastritis/duodenitis en 43,3% met histologisch milde tot ernstige inflammatoire tekens; in de controlegroep: 38,4% met erosieve gastritis/duodenitis en 45,8% met histologisch milde tot ernstige inflammatoire tekens) die in theorie beter had moeten reageren op de behandeling, dit in werkelijkheid niet deed. Voor een correcte interpretatie missen we hier wel de gegevens over de prevalentie van erosies na twaalf maanden. Wel is het zo dat de eindconclusie van de auteurs die opgesteld is in termen van een zuivere oorzaak-gevolg redenering (HP is verantwoordelijk voor inflammatie van de mucosa, deze is dan weer verantwoordelijk voor dyspepsie en de eradicatie van HP zal bijgevolg verbetering van de dyspepsie geven) door deze bevinding fel afgezwakt wordt.

Voor onze praktijk berust de beslissing om een eradicatietherapie te starten nog steeds bij de arts die een evaluatie dient te maken van de voor- en nadelen van deze therapie bij een HP-positieve dyspeptische patiënt waarvan de arts vermoedt dat de HP-infectie de belangrijkste factor is bij het ontstaan van de dyspepsie. Deze afweging is tot op heden dus nog steeds uitsluitend gebaseerd op een 'buikgevoel' wat met de patiënt moet besproken worden.

Een multivariate analyse toonde aan dat naast erosies ook het gebruik van NSAID's en aspirine geen invloed had op de resultaten van de primaire uitkomstmaat. Tot de AB-groep behoren en een recente dyspepsie hebben, bleken bij de finale logistische regressie-analyse de enige twee voorspellende factoren te zijn voor een symptomatische verbetering. Of het effect van deze eradicatie langer dan één jaar aanhoudt is een onbeantwoorde vraag.

Besluit Minerva

Deze eerstelijnsstudie besluit dat een eradicatietherapie van *Helicobacter pylori* bij HP-positieve patiënten met functionele dyspepsie na twaalf maanden een significante verbetering van de symptomen geeft. Deze gegevens bevestigen vorige onderzoeken die vooral in de tweede en derde lijn werden uitgevoerd. Op basis van deze studie kunnen we echter niet aantonen dat er een verband bestaat tussen HP-infectie, endoscopische afwijkingen en dyspepsie.

Voor de praktijk

De Belgische Transparantiefiche over het beleid bij maagklachten⁷ pleitte reeds voor eradicatie in het geval van een positieve HP-test. De hier besproken studie bevestigt dat er bij een significant aantal patiënten meer dan 50% verbetering van de klachten optreedt.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Werkzaamheid en veiligheid van dalteparine versus ibuprofen bij de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een behandeling met dalteparine in vergelijking met ibuprofen bij patiënten met een echografisch bevestigde oppervlakkige tromboflebitis?

Duiding

Sabine De Weirdt, Inter-universitair Centrum voor Huisartsenopleiding

Referentie

Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012;10:833-9.

Achtergrond

Een **retrospectief cohortonderzoek** in 34 huisartspraktijken in Nederland toonde aan dat diepe veneuze trombose (DVT) tienmaal meer (OR 10,2; 95% van BI 2,0 tot 51,6) voorkwam binnen de zes maanden na de diagnose van een oppervlakkige tromboflebitis (OT) in vergelijking met patiënten zonder oppervlakkige tromboflebitis. Het absolute risico van DVT bedroeg echter slechts 2,7% en men kon geen toename van de incidentie van longembolen vaststellen¹. Omwille van hun antitrombotische en anti-inflammatoire werking is er toenemende interesse om laag moleculair gewicht heparines (LMWH) als alternatief voor NSAID's te gebruiken voor de behandeling van OT.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 72 (van de oorspronkelijk 302 gerekruteerde) patiënten; gemiddelde leeftijd 51 tot 52 jaar; uit twee ziekenhuizen en één ambulante dienst (University of Oklahoma)
- inclusiecriteria: opgenomen of ambulante patiënten met oppervlakkige tromboflebitis (bevestigd met compressie-echografie) in een lidmaat, geen intraveneuze katheter aanwezig
- exclusiecriteria: langer dan 24 u onder behandeling met anticoagulantia; gelijktijdige DVT; actieve, klinisch significante bloeding; gastro-intestinale of cerebrovasculaire bloeding in het afgelopen jaar; gekende overgevoeligheid voor NSAID's of heparine (-derivaten); bloedplaatjes <100 000; stollingsstoornissen (zowel erfelijk als verworven); gewicht <40 kg of >135 kg; creatinemie >2mg/dl; BD >180/110 mmHg; zwangerschap of <1 week post partum.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, **double dummy** RCT
- blokrandomisatie met **stratificatie** op basis van ziekenhuislocatie
- twee behandelingsgroepen:
 - ~ interventie: een eenmalige subcutane dosis dalteparine 200 IE/kg gevolgd door een dagelijkse subcutane dosis van 10 000 IE gedurende zes dagen + placebotabletten driemaal per dag peroraal gedurende zeven dagen
 - ~ controle: ibuprofen 800 mg driemaal per dag peroraal + dagelijkse placebo-injectie gedurende zeven dagen
- verderzetting van de gerandomiseerde behandeling gedurende zeven dagen indien de symptomen niet verdwenen waren en geen trombusuitbreiding kon worden vastgesteld op dag zeven tot negen
- behandeling met intraveneuze heparine of LMWH volgens de standaardrichtlijnen indien trombusuitbreiding tijdens de veertien dagen behandeling
- onmiddellijke compressie-echografie of spiraal-CT bij klinisch vermoeden van DVT of longembool
- follow-up na zeven tot negen dagen, na veertien tot zestien dagen, na één en drie maanden met compressie-echografie, volledig bloedonderzoek, anamnese (o.a. symptomen).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met uitbreiding van de trombus of symptomatische en echografisch bevestigde DVT na veertien tot zestien dagen en na drie maanden
- secundaire uitkomstmaat: verbetering van pijn tussen de dagen zeven en veertien tot zestien gemeten op een schaal van 0 tot 10
- uitkomstmaten voor veiligheid: majeure (gedefinieerd als zichtbare bloeding met minstens 2 g/dl vermindering van Hb, transfusienood met ≥ 2 units, trombopenie <100 000 of aanwezigheid van intracranieële of retroperitoneale bloeding) en mineure bloeding.

Resultaten

- na twee weken was er trombusuitbreiding bij vier patiënten in de ibuprofengroep versus bij geen enkele patiënt in de dalteparinegroep ($p=0,05$)
- na drie maanden was er trombusuitbreiding bij zes patiënten in de ibuprofengroep versus vier patiënten (waaronder één met longembool) in de dalteparinegroep ($p=0,51$)
- geen verschil in pijnvermindering gedurende de eerste en de tweede week tussen beide behandelingsgroepen
- geen mineure of majeure bloedingen in beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dalteparine superieur is aan ibuprofen wat betreft preventie van uitbreiding van oppervlakkige tromboflebitis gedurende de veertien dagen behandeling, met gelijkaardige pijnverlichting en zonder toename van bloedingen. Vragen met betrekking tot de optimale behandelingsduur kan men verder exploreren in toekomstige onderzoeken.

Financiering van de studie

University of Oklahoma General Clinic Research Center, het National Center for Research Resource, de National Institutes of Health. Pfizer Inc. bezorgde dalteparine en ibuprofen en financierde de salarissen van het verplegend personeel mee.

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Door de sequentiële manier van rekruteren konden de onderzoekers voor een deel **selectiebias** vermijden. Hierbij moeten we wel vermelden dat slechts een vierde van de oorspronkelijk gerekruteerde populatie in de studie is opgenomen. Als we ook rekening houden met het feit dat DVT en longembolus eerder zeldzame complicaties zijn van oppervlakkige tromboflebitis¹, mogen we aannemen dat deze studie waarschijnlijk onvoldoende **power** had om het effect te onderzoeken van dalteparine op klinisch relevante uitkomstmaten. Voor de gekozen primaire uitkomstmaat (DVT én trombusuitbreiding) vinden we trouwens nergens in de publicatie een powerberekening terug. De randomisering en blinding zijn goed beschreven. Blokrandomisatie voorkwam allocation bias. Dankzij het dubbel dummy design wisten noch de patiënten noch de onderzoekers tot welke behandelingsgroep ze behoorden. De primaire uitkomstmaat 'trombusuitbreiding' konden de auteurs objectiveren aan de hand van vasculaire beeldvorming (door een expert die niet wist tot welke studiegroep de patiënt behoorde). Daardoor konden de auteurs een mogelijke vertekening van het resultaat minimaliseren. De rapportering van de statistische verwerking van de resultaten is ondermaats. Zo is het bijvoorbeeld niet duidelijk of de onderzoekers een intention to treat analyse gebruikten.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten blijkt dat tijdens de twee weken behandeling dalteparine significant minder gepaard ging met trombusuitbreiding dan ibuprofen. Dat verschil verdween na drie maanden follow-up. Het kan erop wijzen dat de power van de studie te klein was (zie hoger), of de behandelingsduur met dalteparine te kort of dat er een rebound effect optrad na het stopzetten van de behandeling. De keuze van de auteurs om naast DVT ook trombusuitbreiding in de primaire uitkomstmaat op te nemen, verzwakt de externe validiteit van de studie. Het is namelijk onduidelijk wat de klinische implicaties zijn van deze trombusuitbreiding. We betreuren dat de auteurs geen afzonderlijke cijfers geven voor DVT.

Beide behandelingen verminderden de pijn op significante wijze tijdens de behandelingsperiode, zonder evenwel een statistisch verschil tussen beide groepen. De klinische betekenis van deze vaststelling is echter onduidelijk, aangezien slechts een vierde van de patiënten pijn had bij inclusie.

Voor beide behandelingen melden de auteurs geen majeure of mineure bloedingen tijdens de medicatietoediening. Ook voor deze ongewenste effecten had de studie waarschijnlijk onvoldoende statistische power om verschillen aan te tonen.

Andere studies

In de dubbelblinde STENOX-studie randomiseerde men 427 patiënten over vier studie-armen: enoxaparine 40 mg, enoxaparine 1,5 mg/kg, tenoxicam 20 mg en placebo². Met beide doses enoxaparine zag men versus placebo significant minder trombusuitbreiding (secundaire uitkomstmaat), maar geen daling in het optreden van veneuze tromboembolie (VTE) (primaire uitkomstmaat). Tussen LMWH en NSAID was er geen verschil in VTE en trombusuitbreiding merkbaar, maar de studie had voor deze vergelijking te weinig power.

In het VESALIO-onderzoek kregen 164 patiënten met een OT gedurende één maand dagelijks nadroparine toegediend, ofwel aan een vaste (profylactische) dosis ofwel aan een (therapeutische) dosis volgens lichaamsgewicht³. Tussen beide doses zagen de

onderzoekers geen statistisch significant verschil in vermindering van symptomen. Ze konden geen uitspraak doen over VTE en trombusuitbreiding omwille van een tekort aan power.

Zowel in de STENOX-, de VESALIO- als de hier besproken studie blijkt er in vergelijking met andere behandelingen een trend te bestaan tot meer optreden van VTE na de behandelingsfase met een therapeutische dosis LMWH. Is de behandelingsduur met LMWH in deze studies te kort om een effect te kunnen waarnemen?

Om op deze vraag een antwoord te vinden kan een studie met fondaparinux ons misschien helpen⁴. In deze studie kregen 3 002 patiënten gedurende 45 dagen ofwel fondaparinux s.c. (2,5 mg per dag) ofwel placebo en werden zij verder opgevolgd tot dag 77 van de studie. In vergelijking met placebo leidde een langdurige fondaparinuxbehandeling tot een risicoreductie van 85% (95% BI van 74 tot 92, $p < 0,001$) voor het samengestelde eindpunt van overlijden door alle mogelijke oorzaken, symptomatisch longembolus, symptomatische DVT, symptomatische uitbreiding van de trombus en recidief van OT. Men zag ook een statistisch significante risicoreductie van symptomatische DVT (secundaire uitkomstmaat). DVT kwam voor bij 3 patiënten op 1 502 in de fondaparinuxgroep en bij 18 op 1 500 patiënten in de placebogroep. Dit zou neerkomen op een NNT van 100 (95% BI van 59 tot 241).

Uit de resultaten van deze studie zouden we kunnen leren dat een 'langere' behandelingsduur met LMWH misschien significant beter zal zijn ten opzichte van geen behandeling of andere behandelingen, waaronder NSAID's. Dat moet echter nog onderzocht worden.

Besluit Minerva

Deze studie bij een geselecteerde groep patiënten met oppervlakkige tromboflebitis toont aan dat de behandeling van een echografisch bevestigde oppervlakkige tromboflebitis met een dagelijkse subcutane dosis dalteparine van 10 000 eenheden gedurende één tot twee weken, tot minder trombusuitbreiding leidt dan ibuprofen tijdens de korte behandelingsduur zelf. We kunnen geen uitspraak doen over een vermindering van het aantal VTE's. Ook over veiligheid kunnen we uit deze studie niets besluiten wegens een tekort aan power.

Voor de praktijk

De NHG Standaard benadrukt het spontane herstel van oppervlakkige tromboflebitis⁵. Compressietherapie is te overwegen, maar deze behandeling is niet onderbouwd⁶. In een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration besluiten de auteurs dat zowel NSAID's als LMWH's de lokale uitbreiding van tromboflebitis significant doen dalen, zonder bewijs dat ze uitbreiding tot DVT of longembolus kunnen tegengaan⁷. Om pijnstilling en lokale uitbreiding van flebitis in te perken raden de auteurs van de NHG-Standaard uiteindelijk aan om NSAID's voor te schrijven. De hier besproken studie stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

RCT met 'enriched enrollment' Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid

Pierre Chevalier

Een RCT bij patiënten met chronische lagerugpijn toonde aan dat transdermaal buprenorfine vergeleken met placebo statistisch significant meer pijnstilling gaf na twaalf weken ($p=0,010$)¹. Voor deze RCT selecteerde men 1466 patiënten, waarvan er 1024 initieel zonder blinding behandeld werden met buprenorfine gedurende maximum 27 dagen. De studie zelf gebeurde uiteindelijk met de 541 patiënten die in de initiële fase positief reageerden op transdermaal buprenorfine.

De auteurs pasten hier een 'enriched enrollment' of een 'verrijking' toe. Hoe moeten we de resultaten van een dergelijke studie interpreteren?

Wanneer men een steekproef neemt uit een populatie om de werkzaamheid en/of de veiligheid van een therapeutische optie aan te tonen, wil men conclusies trekken voor de volledige populatie. Dat is niet mogelijk als men selectiecriteria toepast die een belangrijk deel van de populatie systematisch uitsluiten. Het gaat hier niet om correcte exclusiecriteria. De exclusie van bijvoorbeeld zwangere vrouwen bij de evaluatie van een nieuw geneesmiddel met een onduidelijk teratogeen effect is verantwoord en ethisch verplicht. Een ander verantwoord exclusie criterium is bv. nier- of leverinsufficiëntie bij de evaluatie van een (nieuw) geneesmiddel dat nog onvoldoende gekend is of dat mogelijke risico's inhoudt.

De CLASS-studie vergeleek de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib met klassieke NSAID's bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis². De auteurs excludeerden de patiënten met actieve gastro-intestinale pathologie, nierinsufficiëntie (zonder duidelijke drempelwaarde in de publicatie!), leverinsufficiëntie en coagulatieproblemen. Voor de evaluatie van niet-selectieve NSAID's zijn deze exclusiecriteria wel aanvaardbaar.

Als we studieresultaten proberen toe te passen op een bepaalde patiënt, moeten we de karakteristieken van deze patiënt vergelijken met de karakteristieken van de geïncludeerde (en geëxcludeerde!) studiepopulatie. Met andere woorden: zou 'mijn' patiënt ook in aanmerking komen om deel te nemen aan deze studie?

De CLASS-studie excludeerde patiënten met nierinsufficiëntie. Roger is 75 jaar en komt op raadpleging voor een zeer pijnlijke gonartrose sedert twee dagen; bij de laatste bloedcontrole bedroeg de creatinineklaring 55 ml/min. Hij wordt behandeld met amlodipine en een ACE-inhibitor voor hypertensie die goed onder controle is. We kunnen de gunstige resultaten van de CLASS-studie niet veralgemenen naar de situatie van Roger. Door het gebruik van een NSAID, al of niet selectief, riskeert hij dat de nierinsufficiëntie verergert.

Gebruik maken van een 'enriched enrollment' of een 'verrijking' bij de inclusie van patiënten zorgt voor een groter probleem. Bij deze methode selecteert men alleen die patiënten die positief reageren op de behandeling en deze ook goed verdragen. Alleen deze patiënten randomiseren bij een therapeutische vergelijking, leidt tot een cohorteffect. Dat vormt een risico van 'bias van verwijdering ten aanzien van de nulhypothese' (het verschil is 'kunstmatig' vergroot) en maakt de extrapolatie naar een bredere populatie onmogelijk.

Een cohorteffect (of selectie van een cohort) is duidelijk aangetoond in de studies over het effect van lithium als preventie van recidieven van bipolaire stoornis.

In 2005 verscheen een literatuuroverzicht over het effect van lithium als preventie van recidieven van bipolaire stoornis³. In de gepoolde resultaten van twee studies 'zonder verrijking' bedroeg de OR voor lithium versus placebo 3,2 (95% BI van 0,65 tot 15,46). In drie studies maakte men gebruik van een verrijkingfase voor lithium door alleen patiënten te includeren die vóór de randomisatie goed reageerden op lithium en dit goed konden verdragen. De OR in deze drie studies bedroeg 22,0 (7,0-68,7). In twee studies includeerde men alleen patiënten die goed reageerden op lamotrigine: de OR bedroeg 1,9 (1,2-2,8), en was dus 11 maal kleiner dan in de studies met een verrijkingfase voor lithium. Dat verschil kan moeilijk aan het toeval te wijten zijn ($p<0,05$ op basis van de betrouwbaarheidsintervallen). Het is dus duidelijk dat het hier om een cohorteffect gaat.

Tsai et al. deden een systematische review naar het effect van aripiprazol voor de preventie van recidieven van een bipolaire stoornis⁴. Ze vonden slechts één onderzoek (twee publicaties van Keck et al.^{5,6}) met 567 patiënten die in een open fase van 6 tot 18 weken behandeld werden met aripiprazol en waarna de 161 patiënten (28%) die positief reageerden op de behandeling, gerandomiseerd werden over aripiprazol of placebo.

Dit soort selectie vormt een risico van bias. Een wetenschappelijk klinisch experiment toetst het verschil tussen twee hypothesen. Conventioneel kiest men als nulhypothese de uitkomst alsof de interventie niets uithaalt. De alternatieve hypothese formuleert dan de eventuele winst die de interventie realiseert. Een OR van 1 is een goed voorbeeld voor de bevestiging van de nulhypothese (er is geen verschil bewezen). Wanneer men echter bij het samenstellen van de steekproef voor de randomisatie alleen patiënten selecteert die gunstig zullen reageren op de interventie, dan creëert men als het ware bij de start van de studie een groter verschil tussen de nul- en de alternatieve hypothese. Dat is de bias die binnensluit in studies met een 'verrijkte selectie', namelijk de 'bias van verwijdering ten aanzien van de nulhypothese'.

Het ligt dus voor de hand dat we de resultaten van een studie met 'enriched enrollment' niet zomaar kunnen veralgemenen naar een bredere populatie.

In de studie van Steiner et al.¹ had transdermaal buprenorfine statistisch gezien meer effect dan placebo op het vlak van pijnverlichting over twaalf weken behandeling... bij de patiënten die gedurende maximum 27 dagen gunstig reageerden en de progressieve dosis verdroegen, en dat was alleen het geval bij 53% van de patiënten... Een faalpercentage van 47% voor een pijnbehandeling, voorgesteld als nieuwe behandeling van matige tot ernstige chronische pijn, is niet erg geruststellend. De patiënten die in de open fase goed reageerden hadden in de gerandomiseerde fase meer pijnverlichting dan de placebogroep. Het echte placebo-effect van deze behandeling kunnen we echter niet meer bepalen. Uiteindelijk kunnen we dus de werkzaamheid van deze behandeling niet veralgemenen naar alle patiënten met chronische lagerugpijn.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

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.

Crossover studie (Eng: cross-over study)

Bij een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in de omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksopzet is dat het aantal proefpersonen, dat nodig is om een effect te meten, klein is. Een kritiek op dit ontwerp is dat het effect van de eerste behandeling mogelijk nog niet is uitgewerkt, wanneer de tweede behandeling al wordt gestart. Om deze reden wordt na de behandeling met het eerste product meestal een 'wash-out periode' ingelast.

Dubbel placebo (Eng: double dummy)

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Een voorbeeld: bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulant zal de groep die met het orale product wordt behandeld, ook subcutaan een placebo krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld, een oraal placebo krijgen.

Hedges' adjusted g

Bij het gemiddelde verschil in een meta-analyse is een standaarddeviatie aangegeven. Voor de berekening van de standaarddeviatie worden drie formules gebruikt. De Hedges' adjusted g corrigeert voor bias door kleine steekproeven. (Bron: Deeks J. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests; in Egger M et al. Systematic reviews in Health Care. BMJ Books 2007).

Morgan & Russell score

Deze schaal bevat een aantal herstelcriteria gebaseerd op vijf variabelen: voedselinname en gewicht, menstruatie, psychische toestand, psychoseksueel en sociaal-economisch functioneren; de meeste onderzoeken beperken zich tot twee variabelen: lichaamsgewicht en menstruatie.

PADYQ-score

De Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire is een vragenlijst van elf vragen en beoordeelt de frequentie, de duur en de intensiteit van dyspepsiesymptomen tijdens de voorbije 30 dagen. De score varieert van 0 (=geen symptomen) tot 44 (=ernstige symptomen).

Patiëntenserie (Eng: case series)

Dit is een niet-gecontroleerd observationeel onderzoek waarbij men de kenmerken van een aantal patiënten (cases) met een bepaalde ziekte beschrijft. Een patiëntenserie kan o.a. aanleiding geven tot het formuleren van een hypothese die in een gecontroleerd experimenteel onderzoek kan worden getoetst.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Random effects model

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

Retrospectief cohortonderzoek

In een retrospectief cohortonderzoek gaat men uit van een groep personen met een bepaalde ziekte of uitkomst ('cases'). De kenmerken en eerder vastgelegde informatie over vroegere blootstelling aan een mogelijke risicofactor (en) worden vergeleken met deze van personen zonder de betreffende ziekte of uitkomst ('controls'). Dit wordt ook wel een case-control onderzoek genoemd.

Selectiebias (Eng: selection bias)

Men spreekt van selectiebias wanneer de vertekening van de resultaten wordt veroorzaakt door het selectief includeren of exclucleren van personen in een studie. Bijvoorbeeld, als men bij het includeren van personen in een studie systematisch de personen selecteert bij wie de te onderzoeken interventie meer effect zou hebben.

Stratificatie

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, etc. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of versturende variabelen op te vangen.

Trim and fill-methode

Deze methode laat toe om in een meta-analyse te corrigeren voor publicatiebias. Wanneer de funnel plot asymmetrie vertoont, worden de asymmetrische studies (die rechts van de funnel voorkomen zonder spiegelbeeld links) eerst verwijderd of 'getrimd'. Uit de symmetrische funnel plot die daaruit ontstaat, wordt vervolgens een nieuw gemiddelde geschat. Daarna wordt de symmetrische funnel plot opnieuw opgevuld (filled) met de getrimde studies en hun spiegelbeelden waaruit dan een gecorrigeerd betrouwbaarheidsinterval kan worden berekend.

Risico van veneuze trombo-embolie door gebruik van orale anticonceptiva met verschillende doses progestageen en oestrogeen

Referentie

Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.

Duiding

Lieve Peremans, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen, Departement Maatschappelijke Gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel

Besluit Minerva

Deze cohortstudie toont aan dat actuele gebruikers van orale anticonceptie in vergelijking met niet-gebruikers een drievoudig verhoogd risico van veneuze trombo-embolie hebben met levonorgestrel en een zesvoudig verhoogd risico met desogestrel, gestodeen en drospirenon. Een pil met levonorgestrel als progestageen blijft dus de eerste keuze bij het opstarten van orale anticonceptie

Ziekte van Alzheimer: donepezil associëren aan memantine?

Referentie

Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.

Duiding

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

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie brengen weinig overtuigende argumenten aan ten opzichte van de huidige beschikbare literatuur over de geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Bij patiënten met een verslechtering in SMMSE-score en die voordien gunstig reageerden op donepezil, heeft het toevoegen van memantine aan donepezil geen beter effect dan donepezil in monotherapie.

Colorectale kankerscreening: welke is de meest aanvaardbare en dus best te realiseren methode?

Referentie

Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. For the COLONPREV study investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.

Duiding

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

Besluit Minerva

De gFOBT is een wetenschappelijk onderbouwde screeningsmethode voor colorectale kanker met een hoog niveau van bewijskracht op het vlak van daling van de mortaliteit door colorectale kanker; de gFOBT heeft een hogere participatiegraad dan coloscopie die echter de aanbevolen screeningsmethode blijft bij verhoogd risico.

Gedragstherapie voor de preventie van frequente migraine-aanvallen?

Referentie

Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c4871.

Duiding

Anne Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie bij volwassenen met frequente migraine-aanvallen tonen aan dat het toevoegen van gedragstherapie en een bèta-blokker aan een bestaande optimale behandeling, een gunstig effect heeft in vergelijking met een bèta-blokker in monotherapie of met alleen gedragstherapie of met placebo.

Meer vezels, minder colonkanker

Referentie

Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. Dietary fiber, whole grains and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617.

Duiding

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat de inname van vezels de kans op colonkanker vermindert. Enkel voor vezels onder de vorm van graanproducten was het effect statistisch significant. Deze studie onderbouwt het nut om patiënten aan te raden om dagelijks voldoende vezels in de voeding te voorzien: per extra dagelijkse portie van 10 g vezels (bij voorkeur graanvezels) vermindert de kans op colonkanker met ongeveer 10%.