

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Wat de patiënt kiest werkt beter... 105
F. Desplenter en G. Laekeman

MINERVA

- Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban 106
P. Chevalier

- Is drospirenon in een 24 dagen combinatiepil effectiever
dan in een 21 dagen pil? 108
L. Peremans

- Post CVA: kinesitherapie na meer dan zes maanden? 110
A. Crismer

- Perorale 5-aminosalicylaten voor de ziekte van Crohn 112
M. Van de Castele

- Combinatietherapie van aliskiren en amlodipine
als initiële behandeling voor hypertensie 114
P. De Cort

EBM-BEGRIPPEN

- Hoe studie-armen correct met elkaar vergelijken? 116
P. Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 117

9

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: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, 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
- Vertaling: Pierre Chevalier, Kris Soenen
- 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: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online

www.minerva-ebm.be

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

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

Minerva besprak in 2008 een studie met lokaal of oraal ibuprofen bij artrose van de knie¹. In deze studie koppelde men de therapeutische keuze aan de voorkeur van de patiënt. Wanneer de patiënt de gekozen behandeling als therapeutisch doeltreffend percipieerde, was hij zelfs bereid om ongewenste effecten te aanvaarden of toe te schrijven aan andere factoren dan het geneesmiddel zelf. In deze studie gaven beide behandelingen een gelijkwaardig resultaat.

In welke mate kan de keuze van de patiënt het therapeutische resultaat verbeteren? Vooral bij aandoeningen met een sterke emotionele component zoals depressie, verwachten we een duidelijke invloed op therapeutische eindpunten. De literatuur hierover is controversieel. Meestal wordt medicatie uitgespeeld tegenover psychotherapie. Soms zien we geen verschil². Soms suggereren de resultaten dat patiënten het er beter van af brengen wanneer rekening gehouden wordt met hun voorkeur^{3,4}. Studies met positieve resultaten zijn methodologisch zwak door afwezigheid van een placebo-arm of door kleinschaligheid.

Mergl et al. analyseerden post hoc gegevens van een placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde, klinische studie waarin ze sertraline (opbouw van 50 naar 200 mg per dag mogelijk) vergeleken met cognitieve gedragstherapie (CGT) bij patiënten met milde tot middelmatige depressieve symptomen (HAM-D mediaan 16; uiterste waarden 12-20)⁵. In alle studie-armen lieten de patiënten hun voorkeur voor farmacotherapie of CGT kennen. De positieve invloed van de eigen voorkeur liet zich na tien weken alleen opmerken in de groep met CGT (n=51): de patiënten die vooraf hun voorkeur hadden uitgesproken voor CGT, scoorden 8,04 punten (95% BI van 4,00 naar 12,07) lager op de HAM-D schaal (p<0,001). In de sertraline-arm (n=66) bedroeg het verschil voor de patiënten met een voorkeur voor medicatie slechts 2,86 punten (95% BI van -0,22 tot 5,93; p=0,07). Een niet-significant verschil. Het aantal patiënten lag relatief laag in beide groepen. Bij patiënten met respons op de interventie en bij deze die in remissie gingen, stelde men hetzelfde vast. Wie kiest voor CGT en deze ook krijgt, heeft een beter resultaat. Blijkbaar weegt de keuze van de patiënt meer door naarmate ook meer gedragsmatige medewerking wordt gevraagd.

Het concept 'discrete choice experiment' (DCE) is ondertussen zeker geen zeldzaamheid meer in de medische literatuur. Het begrip deed nochtans amper tien jaar geleden zijn intrede^{6,7}. Ook Minerva besprak het reeds in een editoriaal⁸. DCE is een onderzoeksmethode afkomstig uit de economische wereld. De patiënt krijgt scenario's gepresenteerd met kenmerken. Hij kiest op basis van deze kenmerken zijn preferentieel scenario. Eén van de kenmerken is de kost van het scenario om de mate van bereidheid om in dit scenario te stappen in te schatten. Een DCE werd recent ook voor depressie getest waarbij men net zoals bij Mergl et al.⁵ een duidelijke voorkeur voor psychotherapie vergeleek met farmacotherapie⁹.

De dialoog met de patiënt over de keuze van de behandeling is altijd belangrijk, maar is nog belangrijker wanneer de voorkeur van de patiënt het effect van de behandeling positief beïnvloedt.

Deze dialoog is even cruciaal wanneer de voorkeur van de patiënt schadelijk is voor zijn gezondheid (benzodiazepines, antibiotica). De studie van Mergl et al. kan inspirerend werken, hoewel we als lezer nog met een aantal vraagtekens blijven zitten:

- over welke informatie beschikten de patiënten toen ze hun voorkeur moesten geven?
- wat weten we over het gebruik van het ene item uit de FMP vragenlijst (Fragebogen zur Messung der Psychotherapiemotivation) om de voorkeur te meten?
- wat doen we wanneer de voorkeur van de patiënt wijzigt doorheen de tijd?
- wat doen we indien de patiënt geen voorkeur heeft (Mergl et al. excludeerden deze groep patiënten uit de analyse)?
- is niet behandelen een optie indien dit de voorkeur van de patiënt is?

Er wachten nog heel wat onderzoeksuitdagingen alsook uitdagingen in de dagelijkse praktijk om een patient-centered approach te implementeren. Het in acht nemen van de voorkeur van de patiënt is slechts één van de vele aspecten om tot 'personalised care' te komen¹⁰. Mergl et al. moedigen ons aan om deze weg verder te bewandelen.

Referenties

1. Chevalier P. Lokaal of oraal ibuprofen: de keuze van de patiënt? *Minerva* 2008;7(5):80.
2. Leukin Y, Derubeis RJ, Gallop R, et al. The relation of patients' treatment preferences to outcome in a randomized clinical trial. *Behav Ther* 2007;38:209-17.
3. Kocsis JH, Leon AC, Markowitz JC, et al. Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, or their combination. *J Clin Psychiatry* 2009;70:354-61.
4. Raue PJ, Schulberg HC, Heo M, et al. Patients' depression treatment preferences and initiation, adherence, and outcome: a randomized primary care study. *Psychiatr Serv* 2009;60:337-43.
5. Mergl R, Henkel V, Allgaier AK, et al. Are treatment preferences relevant in response to serotonergic antidepressants and cognitive behavioral therapy in depressed primary care patients? Results from a randomized controlled trial including a patients' choice arm. *Psychotherapy Psychosom* 2011;80:39-47.
6. Ratcliffe J, Longworth L. Investigating the structural reliability of a discrete choice experiment within health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:139-44.
7. Scott A, Watson MS, Ross S. Eliciting preferences of the community for out of hours care provided by general practitioners: a stated preference discrete choice experiment. *Soc Sci Med* 2003;56:803-14.
8. Chevalier P, Laperche J. De dokter heeft me grondig onderzocht ... *Minerva* 2009;8(1):1.
9. Wittink MN, Cary M, TenHave T, et al. Towards patient-centered care for depression: conjoint methods to tailor treatment based on preferences. *Patient* 2010;3:145-57.
10. Alexopoulos GS. Personalizing the care of geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:790-2.

Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

Klinische vraag

Is bij patiënten met VKF en een hoog risico van CVA rivaroxaban in vergelijking met warfarine even doeltreffend voor de preventie van een CVA of een systemische embolie en even veilig als het gaat om het risico van bloedingen?

Achtergrond

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) bedraagt de jaarlijkse incidentie van CVA ongeveer 4,5% en deze neemt toe met de leeftijd¹. Vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA, maar hebben een aantal nadelen: noodzaak van strikte monitoring (volgens INR), risico van interacties en van bloedingen. Andere orale anticoagulantia zijn reeds of worden momenteel onderzocht. Men legt hierbij vooral de nadruk op het gebruiksgemak: geen biologische monitoring nodig, vaste dosis, minder risico's van interacties. De nadelen komen echter minder aan bod. Na apixaban en dabigatran verscheen nu ook een studie over het nut van rivaroxaban bij patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- randomisatie van 14264 patiënten (1178 centra, 45 landen) met gedocumenteerde niet-valvulaire VKF op ECG; met matig tot ernstig risico van CVA (CVA, TIA of systemische embolie in de voorgeschiedenis of minstens twee van de volgende risicofactoren: hartfalen of linkerventrieklejectiefractie $\leq 35\%$, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar of diabetes (overeenkomend met een CHADS₂-score ≥ 2))
- mediane leeftijd van 73 jaar (1/4 ≥ 78 jaar); 39,7% vrouwen; 90,5% patiënten met hypertensie; 62,5% met hartfalen; 40% met diabetes; 54,8% met CVA, TIA of systemische embolie in de voorgeschiedenis; gemiddelde CHADS₂-scores van 3,5; 62,4% van de patiënten nam een vitamine K-antagonist vóór de studie en 36,5% gebruikte aspirine gedurende de studie
- exclusie: o.a. tijdelijke VKF als gevolg van een voorbijgaande aandoening; endocarditis; bloedingsrisico (bv. laag aantal bloedplaatjes, systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg); ernstig CVA tijdens de laatste drie maanden; gelijktijdige behandeling met o.m. aspirine >100 mg per dag; chronisch NSAID-gebruik; behandeling met potente cytochroom P450 3A4-inhibitoren of -inductoren; ernstige nier- of leveraandoening.

Onderzoekopzet

- gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, non-inferioriteitsstudie (non-inferioriteitsdrempel vastgelegd op 1,46)
- interventie: rivaroxaban 20 mg per dag (15 mg in het geval van creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min.) (n=7133) versus warfarine (met INR-streefwaarde van 2,0 tot 3,0) (n=7131); beide groepen kregen ook een placebo en de rivaroxabangroep een sham-INR controle
- mediane opvolgingsduur: 707 dagen (590 dagen behandeling).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA (ischemisch of hemorragisch) of systemische embolie (bij perifere vaatlijden angiografie vereist voor bevestiging diagnose)
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt (CVA, systemische embolie, cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct) en afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaat
- primaire samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen
- centrale toewijzing van de gebeurtenissen
- per protocol analyse voor werkzaamheid: inclusie van de patiënten die minstens één dosis van het onderzochte middel namen, zonder belangrijke schending van het protocol en met registratie van gebeurtenissen tijdens de inname van de studiemedicatie of binnen de twee dagen na het stopzetten ervan; ook **intention to treat analyse analyse**: inclusie van de pa-

tiënten die minstens één dosis van de studiemedicatie namen en bij wie men de gebeurtenissen registreerde tijdens de behandeling of binnen de twee dagen na het stopzetten ervan, onafgezien of het protocol werd gevolgd of niet.

Resultaten

- vroegtijdig stopzetten van de behandeling: 23,7% in de rivaroxabangroep en 22,2% in de warfarinegroep; slechts 32 patiënten stapten uit de studie
- INR in de warfarinegroep tussen 2,0 en 3,0 gedurende gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58%)
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: per protocol analyse (met 6958 + 7004 patiënten: 1,7% gebeurtenissen per jaar in de rivaroxabangroep versus 2,2% in de warfarinegroep: HR 0,79; 95% BI van 0,66 tot 0,96; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit; intention to treat analyse (met 7081 + 7090 patiënten: HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,03; $p = 0,12$ voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen verschil in incidentie van myocardinfarct en van sterfte
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (modified intention to treat analyse met 7061 + 7082 patiënten): 14,9% per jaar in de rivaroxabangroep vs 14,5% in de warfarinegroep: HR 1,03 (95% BI van 0,96 tot 1,11; $p = 0,44$ voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid (rivaroxaban versus warfarine), uitgedrukt in absoluut risico:
 - ~ intracraniale bloedingen: 0,5% vs 0,7%; $p = 0,02$ (NNH=246; 95% BI van 1220 tot 136)
 - ~ fatale bloedingen: 0,2% vs 0,5%; $p = 0,003$ (NNH=254; 95% BI van 693 tot 153)
 - ~ majeure gastro-intestinale bloedingen: 3,2% vs 2,2%; $p < 0,001$ (NNH=101; 95% BI van 217 tot 66)
 - ~ daling Hb ≥ 2 g/dl: 2,8% vs 2,3%; $p = 0,02$ (NNH=138; 95% BI van 1167 tot 73)
 - ~ nood aan transfusie: 1,6% vs 1,3%; $p = 0,04$ (NNH=207; 95% BI van 6944 tot 102).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban niet inferieur is aan warfarine voor de preventie van CVA of systemische embolie bij patiënten met VKF. Tussen beide groepen is er geen verschil in risico van majeure bloedingen, behalve voor intracraniale en fatale bloedingen die minder optreden in de rivaroxabangroep.

Financiering van de studie: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Bayer Healthcare

Belangenconflicten: de meerderheid van de auteurs zijn ofwel tewerkgesteld bij de firma's die de studie financierden (vier auteurs) ofwel verklaren ze vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's voor diverse redenen (zeven auteurs).

Methodologische beschouwingen

Op het eerste zicht is deze RCT methodologisch goed opgezet: non-inferioriteitsstudie voor de uitkomstmaat van werkzaamheid met analyse van de superioriteit indien non-inferioriteit is vastgesteld. De grenswaarde voor non-inferioriteit is correct vastgelegd, maar lijkt toch uitermate breed (1,46) om non-inferioriteit op te sporen; de waarde van het vastgestelde verschil met betrouwbaarheidsinterval is veel kleiner dan 1,46. De auteurs zijn dus zeer voorzichtig geweest! Om met een power van 95% de non-inferioriteit van rivaroxaban te kunnen aantonen, moesten de onderzoekers 14 000 patiënten includeren, wat ook gelukt is. De voorziene studieduur is niet vermeld in de publicatie. Het meest verwartende aspect van deze studie is het includeren van hemorragisch CVA zowel in de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid als in de primaire uitkomstmaat voor veiligheid. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we hier zeker rekening mee houden. Het feit dat verschillende populaties werden geanalyseerd naargelang de uitkomstmaten, noopt eveneens tot voorzichtigheid bij de interpretatie (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten

Deze studie onderzoekt het effect van rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulaire VKF en met verhoogd risico van CVA. Bij alle patiënten was de CHADS₂-score ≥ 2 , wat beantwoordt aan de aanbeveling om een anticoagulerende behandeling op te starten. Bij de aanvang van de studie kreeg slechts 62% van de patiënten een vitamine K-antagonist. Zoals we reeds vermeldden in de vorige paragraaf, waren de onderzochte populaties verschillend naargelang de te evalueren uitkomstmaat. Naar analogie met wat Minerva reeds deed in verband met andere studies over rivaroxaban², wijzen ook del Zoppo et al. in een bijhorend editoriaal op het probleem van deze multipale analyses³. Dat bemoeilijkt het uitklaren van de werkzaamheid en het nut van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met een comparator. Op het vlak van veiligheid was het belangrijkste resultaat dat rivaroxaban niet superieur was. Voor totale mortaliteit was er in de intention to treat analyse eveneens geen verschil in vergelijking met warfarine. De auteurs benadrukken de intracranieële bloedingen, omdat deze minder voorkwamen in de rivaroxabangroep. Dat is misleidend: er was geen verschil voor alle CVA's samen (met inbegrip van hemorragisch CVA, een element van de primaire uitkomstmaat). Daarentegen traden er in de rivaroxabangroep meer majeure gastro-intestinale bloedingen op, waren er meer transfusies nodig, en leidde rivaroxaban in absolute cijfers tot meer intracranieële bloedingen. In een subgroepanalyse konden de auteurs geen verschil vaststellen tussen rivaroxaban en warfarine wanneer de INR-waarden in de warfarinegroep zich gedurende een langere periode binnen de vastgelegde range (2,0 tot 3,0) bevonden. De auteurs berekenden ook niet de nettowinst van rivaroxaban versus warfarine.

Resultaten in perspectief

Over het effect van de nieuwe orale anticoagulantia bij niet-valvulaire VKF zijn twee andere studies verschenen. De RE-LY-studie vergeleek dabigatran met warfarine⁴. Minerva publiceerde ook hierover een duiding⁵. De auteurs ontwikkelden een eindpunt waarmee ze de netto klinische winst van dabigatran konden berekenen. Dat eindpunt bestond uit ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen (majeure vasculaire gebeurtenis, majeure bloeding, sterfte). Voor dabigatran 220 mg was er geen netto winst in vergelijking met warfarine (7,09% versus 7,64%; RR 0,92; 95% BI van 0,84 tot 1,02; $p=0,10$). Voor dabigatran 300 mg

was het voordeel randsignificant (6,91%; RR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 1,00; $p=0,04$). De AVERROES-studie vergeleek apixaban met aspirine en ook deze studie is besproken in Minerva^{6,7}. De auteurs gebruikten hetzelfde eindpunt om het netto klinische voordeel in te schatten. Hieruit bleek dat apixaban voordeliger was dan aspirine (5,3% vs 7,2%; $p=0,003$). Over de vergelijking tussen apixaban en warfarine kunnen we geen conclusies trekken, vermits warfarine 'niet aangewezen' was bij de patiënten van deze studie.

De verschillende secundaire analyses van de RE-LY-studie over het nut van dabigatran voor bepaalde subgroepen van patiënten of over het economische aspect, bevestigen de bovenvermelde conclusies⁸: het netto klinische voordeel is onduidelijk en de kostprijs is hoog. Bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) zou het risico van bloedingen met dabigatran 300 mg hoger kunnen zijn dan met warfarine⁹.

De werkzaamheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia moeten nog beter geëvalueerd worden bij oudere patiënten¹⁰, evenals de toepassing in de dagelijkse praktijk. Ouderen hebben meestal last van nierinsufficiëntie, gebruiken vaak anti-aggregantia en lopen een groter hemorragisch risico.

In de APPRAISE-2-studie evalueerden de auteurs de werkzaamheid van apixaban in associatie met een anti-aggregerende behandeling na een acuut coronair syndroom¹¹. De studie is vroegtijdig beëindigd omdat er teveel bloedingen optraden met de combinatietherapie terwijl er geen verschil was op het vlak van heroptreden van coronaire ischemie.

In case-reports veroorzaakten de nieuwe orale anticoagulantia incidenten bij ouderen (>80 jaar, vaak met nierinsufficiëntie en soms met een laag lichaamsgewicht)¹². In Japan overleden vijf personen ten gevolge van dabigatran¹³. Naar aanleiding hiervan verscherpte de producent de voorzorgsmaatregelen in de bijsluiters¹⁴.

Besluit Minerva

In de ROCKET AF-studie is rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een verhoogd risico van CVA (CHADS₂ ≥ 2) niet inferieur aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie. Het risico van bloedingen was niet verschillend tussen beide behandelingen.

Voor de praktijk

Als trombofolytische behandeling bij voorkamerfibrillatie raadt de richtlijn van de European Society of Cardiology¹⁵ aan om zich in de eerste plaats te baseren op de CHADS₂-score (0 tot 6). Bij een CHADS₂-score ≥ 2 , schrijft men een vitamine K-antagonist voor (streefwaarde INR van 2,5 of tussen 2 en 3)(GRADE I A); dabigatran kan men in overweging nemen (op basis van de resultaten van de RE-LY-studie, aan een dosis van 220 of 300 mg per dag naargelang het bloedingsrisico volgens de HAS-BLED-score).

Op basis van de resultaten van de ROCKET AF-studie kan men ook rivaroxaban in overweging nemen. De doeltreffendheid en de risico/batenverhouding van rivaroxaban, dabigatran en apixaban moeten echter nog geëvalueerd worden en op dit ogenblik is er geen antidoot beschikbaar.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Is drospirenon in een 24 dagen combinatiepil effectiever dan in een 21 dagen pil?

Duiding: L. Peremans, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen en Departement Maatschappelijke gezondheidszorg, Vrije Universiteit Brussel

Referentie: Dinger J, Minh TD, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33-40.

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid van een oestro-progestagene combinatiepil met als progestageen drospirenon (24 of 21 dagen) in vergelijking met andere combinatiepillen en innameschema's?

Achtergrond

Correct gebruik van orale anticonceptie is geassocieerd met een laag ongepland zwangerschapscijfer of Pearl Index van 0,3% gedurende het eerste jaar. In het dagelijkse leven kan het zwangerschapscijfer echter oplopen tot 8%¹. 'Gemiste pillen' worden hiervoor als voornaamste reden beschouwd. Een recente ovulatie-inhibitie studie vergeleek de invloed van 'gemiste pillen' (vervanging van de drie eerste pillen door placebo na een volledige cyclus) op de ovariële activiteit tussen een 21- en een 24 dagschema met pillen bestaande uit 3 mg drospirenon en 20 µg ethinylestradiol (EE). De ovariële activiteit was significant beter onderdrukt met het 24 dagschema en dat zou kunnen betekenen dat een drospirenon/EE-pil met een 24 dagschema betrouwbaarder is in het dagelijkse gebruik^{2,3}. Om dit te onderzoeken werd in opdracht van de Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicines Agency (EMA) een 'post-authorisation safety study' uitgevoerd.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 52 218 vrouwen met een vraag naar orale anticonceptie: 10 032 (19,2%) nieuwe pilgebruiksters en 42 182 (80,8%) vrouwen die van pil wilden veranderen; bereid tot deelname aan een lange termijn opvolgstudie; gemiddelde leeftijd 26,3 jaar en gemiddelde BMI 26,3 kg/m²; gerekruteerd door een netwerk van 5 219 gynaecologen in de V.S.
- geen strikte exclusiecriteria, behalve taalbarrière.

Onderzoekopzet

- prospectieve, gecontroleerde, non-interventie, langetermijn cohortstudie
- drie cohorten met vrouwen die respectievelijk een pil met drospirenon/EE_{24d} (19,7%), of met drospirenon/EE_{21d} (7,6%) of een andere combinatiepil_{21d of 24d} (72,6%) kregen
- follow-up via vragenlijsten die tweemaal per jaar naar alle vrouwen werden opgestuurd
- preventie van studie-uitval via een vierstappenplan: twee herinneringsbrieven; telefonisch contact deelnemer, familieleden, vrienden en behandelende arts; opsporing via adres- en telefoonbestanden; uiteindelijke opsporing via overlijdensregisters en andere databanken
- studieduur: vijf jaar.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: falen van contraceptie beschreven met **Pearl Index** en overlevingstabel
- correctie voor **confounders**: leeftijd, BMI, roken, pariteit en opleidingsniveau
- analyse volgens inclusie in de respectievelijke cohorten.

Resultaten

- studie-uitval: 7,1%
- Pearl Index: 1,6 (95% BI van 1,4 tot 1,9) met drospirenon/EE_{24d}; 2,2 (95% BI van 1,8 tot 2,6) met drospirenon/EE_{21d} en 2,6 (95% BI van 2,4 tot 2,7) met andere combinatiepillen

- overlevingstabel: minder falen van contraceptie met drospirenon/EE_{24d} in vergelijking met drospirenon/EE_{21d} en andere combinatiepillen (*zie tabel*); minder falen van contraceptie met drospirenon/EE_{24d} in vergelijking met norethisteron/EE_{24d} en van drospirenon/EE_{21d} in vergelijking met norethisteron/EE_{21d}; minder falen van 24 dagschema's in vergelijking met 21 dagschema's
- geen wijziging van de resultaten na correctie voor confounders.

Tabel. Overlevingstabel met percentage (95% BI) falen van contraceptie na 1, 2 en 3 jaar gebruik van drospirenon/EE_{24d}, drospirenon/EE_{21d} en andere combinatiepillen.

	Percentage (95% BI) falen van contraceptie		
	na 1 jaar	na 2 jaar	na 3 jaar
DRSP/EE _{24d}	2,1 (1,7-2,4)	3,4 (2,9-4,0)	4,7 (3,8-5,6)
DRSP/EE _{21d}	2,8 (2,2-3,3)	4,5 (3,6-5,4)	5,7 (4,5-6,9)
Andere pillen	3,5 (3,3-3,7)	5,4 (5,1-5,7)	6,7 (6,2-7,1)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het 24 dagschema met drospirenon een hogere contraceptieve betrouwbaarheid vertoont dan een conventioneel 21 dagschema. Obesitas blijkt geassocieerd te zijn met een lichte vermindering in betrouwbaarheid van contraceptie.

Financiering van de studie: Bayer Schering Pharma, Berlin

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur is consultant voor Bayer Schering Pharma. Twee van de vier auteurs hebben financiële banden met Bayer Schering Pharma.

Methodologische beschouwingen

De studie oogt op het eerste zicht indrukwekkend gezien het grote aantal geïncludeerde patiënten (n=52 218), de lange opvolgperiode en de relatief kleine studie-uitval. Het gaat hier echter om een typisch door de farmaceutische industrie gesponsorde studie waarbij een groot artsennetwerk gerekruteerd is. Het opzet beperkt zich tot een opvolgstudie, nadat artsen willekeurig hadden gekozen welke pil ze bij hun patiënten opstartten of vervingen.

De onderzoekers gebruikten ook een overlevingstabel om hun resultaten weer te geven. Dat is correct want de Pearl Index veronderstelt een constant contraceptief falen in de tijd en houdt geen rekening met het feit dat het risico van falen daalt naarmate vrouwen langer de pil gebruiken. Maar, ook een overlevingscurve moet aan een aantal strikte vereisten voldoen⁴. Het startpunt zou voor elk individu expliciet omschreven moeten zijn en in deze studie is het niet duidelijk of hieraan voldaan is. De deelnemers kregen een voorschrift en vulden een vragenlijst in, maar het consult bij de arts kwam niet overeen met de startdatum van de pilinname. De deelnemers zouden dezelfde basiskarakteristieken moeten hebben, zeker voor wat betreft mogelijke confounders. Omdat het hier een cohortonderzoek betreft, was dit uiteraard niet mogelijk. De auteurs onderzochten wel de invloed van potentiële confounders als leeftijd, BMI, pariteit, roken en opleiding. Belangrijke confounders als vroeger noodpilgebruik of abortus zijn dan weer niet meegenomen⁵. Het aantal maanden van ononderbroken pilgebruik zou op voorhand vastgelegd moeten zijn en ook hier blijft men vaag met alleen de vermelding van een follow-up van vijf jaar.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs melden een uitval van slechts 7,1% van de vrouwen. Het aantal geïncludeerde vrouwjaren bedroeg 99 382 en de analyse gebeurde op 73 269 vrouwjaren, wat betekent dat uiteindelijk 26,3% van de gegevens ontbrak.

In de basiskarakteristieken zien we een opvallend verschil in pariteit. In de drospirenongroep zaten veel meer nullipara (>50%) die volgens de auteurs minder vruchtbaar zijn en dus de gunstige uitkomst in deze groep kunnen vertekenen. Ook bevatten alle blisters met drospirenon 28 comprimés wat de compliantie t.o.v. andere pillen met 21 comprimés zou kunnen vergroot hebben.

Het begrip falende contraceptie is niet echt duidelijk. Er zijn 1 634 onbedoelde zwangerschappen waarvan 229 (14%) t.g.v. omstandigheden, die niet met non-compliance te maken hebben en 1 405 (86%) die wel met non-compliance te maken zouden hebben. Het is niet duidelijk of al deze onbedoelde zwangerschappen nu als uitkomst zijn geïncludeerd of alleen de laatste groep. Mogelijke redenen voor falende contraceptie waren diarree, braken, antibioticagebruik en een vergeten pil. De laatste reden is zeker een oorzaak van non-compliance.

De oorspronkelijke bedoeling was om de doeltreffendheid van combinatiepillen met een lang halfleven en het 24 dagenschema te evalueren in vergelijking met andere combinatiepillen en inname-schema's. Hiervoor waren verschillende subgroepanalyses nodig, maar in een tabel waarbij rekening werd gehouden met de verschillende prognostische factoren, werd geen onderscheid meer gemaakt tussen deze subgroepen.

Gezien in de V.S. obesitas een belangrijk probleem is en een hoge BMI geassocieerd is met een mogelijk verminderde betrouwbaarheid van de pil is deze subgroepanalyse belangrijk. De auteurs

vonden een lichte toename van contraceptief falen met een BMI ≥ 25 in vergelijking met een normale BMI. Het probleem stelt zich echter eerder bij een nog hogere BMI⁶. De auteurs hadden dus beter een BMI ≥ 30 als vergelijkingspunt genomen. Anderzijds weten we ook dat obesitas geassocieerd is met verminderde vruchtbaarheid door anovulatie⁶.

Andere studies

In een door de fabrikant gesponsord dubbelblind onderzoek bij 104 gezonde vrouwen vond men dat na één behandelcyclus de variatie in endogene estradiolconcentratie minder was bij de 24+4-combinatie- dan bij de 21-combinatiepillen. Een betere anticonceptieve werkzaamheid op de Pearlindex kon echter niet aangetoond worden. Onderzoek over lange termijn ontbreekt⁷⁻⁹.

Ongewenste effecten

Over ongewenste effecten en de redenen voor het stoppen of veranderen van de contraceptie wordt in deze studie niet gesproken. Gezien het vrij grote uitvalpercentage (in vrouwjaren) is dit toch een belangrijke beperking. Drospirenon heeft zeker geen meerwaarde op het gebied van cycluscontrole en het risico van veneuze trombose blijft toch nog altijd groter vergeleken met contraceptiva met een tweede generatie progestageen (levonorgestrel)^{10,11}.

Besluit Minerva

Ondanks de positieve interpretatie van de resultaten door de auteurs blijkt uit deze studie dat er onvoldoende evidentie is voor de superioriteit van een combinatiepil met drospirenon/EE_{24d} vergeleken met progestagenen met een korter halfleven en/of met een 21-dagen regime.

Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica en de NHC-Standaard bevelen als eerste keuze voor orale anticonceptie combinatiepreparaten met levonorgestrel aan^{12,13}. Omwille van de methodologische tekortkomingen geeft deze observationele studie geen nieuwe argumenten om als eerste keuze een pil met drospirenon te verkiezen. Naast het feit dat de nieuwere pillen hun meerwaarde nog niet bewezen hebben, zouden volgens andere studies meer ongewenste effecten optreden en bovendien zijn ze duurder.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Merknamen (november 2011)

- Yaz®: 24 compr. ethinylestradiol 0,02 mg/drospirenon 3 mg + 4 compr. placebo
- Yasminelle®: 21 compr. ethinylestradiol 0,02 mg/drospirenon 3 mg
- Yasmin®: 21 compr. ethinylestradiol 0,03 mg/drospirenon 3 mg

Post CVA: kinesitherapie na meer dan zes maanden?

Duiding: A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège

Referentie: Ferrarello F, Baccini M, Rinaldi LA, et al. Efficacy of physiotherapy interventions late after stroke: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:136-43.

Klinische vraag

Wat is het effect van kinesitherapie langer dan zes maanden na een CVA, op motoriek en functionaliteit?

Achtergrond

In het Westen is een cerebrovasculair accident (CVA) een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit¹. Het functionele herstel van CVA-patiënten bereikt na een bepaalde tijd een plateau-fase. De neurologische revalidatie is dikwijls het belangrijkste tijdens de eerste drie maanden. De mogelijkheid van supplementair herstel door motorische revalidatie en kinesitherapie gedurende een langere tijd na een CVA was tot nu toe nog onvoldoende geëvalueerd.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde studies

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, CINAHL, ISI Web of Science en Embase, zonder tijdsbeperking, tot januari 2010
- referentielijsten van relevante artikels
- handmatig zoeken in de belangrijkste tijdschriften
- taalrestrictie: alleen Italiaanse en Engelse literatuur.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde, gecontroleerde studies; vergelijking van kinesitherapie minstens zes maanden na een CVA (doel: verbetering van de mobiliteit en de onafhankelijkheid bij dagelijkse activiteiten) met placebo of geen interventie; minstens vijf volwassenen in elke studie-arm; de actieve interventie met kinesitherapie moest bestaan uit de klassieke revalidatie (neuromusculaire interventies, functionele activiteiten, spierversterkende oefeningen en gebruik van ondersteunend materiaal); uitgevoerd of gesuperviseerd door gekwalificeerde kinesitherapeuten (alleen of in multidisciplinair team)
- exclusiecriteria: zeer innoverende of zelden toegepaste interventies, interventies die zich alleen richten op de bovenste ledematen
- 76 studies van de 200 gevonden publicaties uiteindelijk geïncludeerd op basis van de in- en exclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 730 patiënten (13 tot 170 per studie); evaluatie na follow-up van 700 patiënten (96% in de interventiegroepen en 95% in de controlegroepen); leeftijd ≥ 40 jaar (gemiddelde van 70,3), 59% mannen
- majeure co-morbiditeit zoals neuromusculaire en skeletaire aandoeningen of dementie waren in de meeste RCT's een exclusiecriteria
- exclusie van patiënten met ernstige cognitieve of sensorische stoornissen in elf studies
- in vier studies moesten de patiënten klinisch stabiel zijn
- moment van inclusie varieerde van zes, negen tot twaalf maanden na het CVA (gewogen gemiddelde van vier jaar)
- grote variatie tussen de studies op het vlak van initiële functionele capaciteiten; de meeste auteurs hanteerden geen strikt gedefinieerde inclusiecriteria voor functionele capaciteiten.

Uitkomstmeting

- verschil in mobiliteit en autonomie van ADL wanneer dit de primaire uitkomstmaat was van de originele studies; bij afwezigheid van een duidelijk gedefinieerde primaire uitkomstmaat gebruikten de auteurs het eerste gerapporteerde verschil in mobiliteit en autonomie van ADL; resultaat uitgedrukt als **effectgrootte**
- andere uitkomstmaten:
 - ~ autonomie van ADL (vier studies); resultaat uitgedrukt als effectgrootte
 - ~ stappen over korte afstand (gewoonlijk tien meter) (elf studies) in aantal meter per seconde; resultaat uitgedrukt in **gewogen gemiddelde verschil** (WMD: weighted mean difference)
 - ~ stappen over lange afstand (gedurende zes minuten) (zeven studies) in aantal meter; resultaat uitgedrukt in WMD.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat (mobiliteit en autonomie van ADL): gepoolde effectgrootte van 0,29 in het voordeel van de actieve interventie (95% BI van 0,14 tot 0,45) ($p < 0,001$, $I^2 = 0\%$)
- alleen verbetering van de autonomie van ADL: geen statistisch significant verschil
- stappen over korte afstand: WMD van 0,05 meter per seconde in het voordeel van de interventie (95% BI van 0,008 tot 0,088) ($p = 0,017$)
- stappen over lange afstand: WMD van 19,8 meter in het voordeel van de interventie (95% BI van 3,6 tot 35,97) ($p = 0,017$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat verschillende kinesitherapeutische interventies de functionele capaciteiten kunnen verbeteren, zelfs lange tijd na het CVA. Deze vaststelling roept vragen op bij het begrip plateau-fase van het functionele herstel bij patiënten met een CVA. Ambulante revalidatiediensten zouden deze resultaten moeten in overweging nemen.

Financiering van de studie: Universiteit van Firenze

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

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is goed opgezet en stelt de auteurs in staat om een antwoord te vinden op hun onderzoeksvraag. Het vinden van de juiste onderzoeksvraag was op zichzelf al uitermate moeilijk gezien het multidimensionale aspect van de aanpak van CVA, waarvan kinesitherapie slechts één onderdeel is. De zoektocht in de literatuur is goed beschreven en nauwkeurig uitgewerkt op basis van criteria uit het PRISMA-rooster². De auteurs raadpleegden de belangrijkste aanbevolen databanken en vulden deze aan met relevante referenties. De in- en exclusiecriteria zijn goed gedefinieerd. De trefwoorden voor het opzoeken van publicaties en de methodologie voor het samenvatten van de resultaten zijn duidelijk aangegeven. De selectie van de studies gebeurde door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar.

De auteurs onderzochten de heterogeniteit tussen de studies (I^2 -test) en vonden geen bewijs van heterogeniteit (wat niet bewijst dat de studies homogeen waren op het vlak van klinische kenmerken). De auteurs maakten geen funnel plot om publicatiebias op te sporen. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit gebruikten ze de PEDro-methode. De scores varieerden van 3/10 tot 8/10 (8/10 is theoretisch gezien het maximum vermits een dubbelblinde interventie voor dit onderwerp niet mogelijk is). In de meta-analyse zijn alle studies (ook deze van mindere kwaliteit) opgenomen zonder sensitiviteitsanalyse volgens kwaliteit van de studies. Slechts zes studies pasten een intention to treat analyse toe.

Er zijn nog enkele beperkingen. De vier PICO-elementen van de onderzoeksvraag zijn weinig precies, in het bijzonder op het vlak van de populatie en de uitkomstmeting. De uitkomstmaten die in de oorspronkelijke studies gebruikt werden om de interventies te evalueren, zijn niet steeds dezelfde, wat de pooling van de resultaten bemoeilijkte. De auteurs legden voor de gekozen uitkomstmaten evenmin een klinisch relevante drempelwaarde vast voor de beoordeling van de veranderingen.

Interpretatie van de resultaten

De studies verschilden onderling sterk qua patiëntkenmerken en qua in- en exclusiecriteria. De actieve interventie was niet altijd duidelijk beschreven. De inhoud, de duur en de frequentie van de kinesitherapie varieerden naargelang de studies. Het is moeilijk om het effect af te wegen van sessies van tien minuten tegenover sessies van twee uur en van interventies die varieerden van 4 tot 26 weken (gemiddeld 3 tot 57 sessies) en die zowel thuis als in een medisch centrum plaatsvonden. De inhoud van de sessies is zeer vaag omschreven: neuromusculaire interventies, functionele activiteiten, spierversterkende oefeningen, leren gebruiken van ondersteunend materiaal. Ook de tijd tussen het CVA en de interventie was variabel.

Zijn deze resultaten voor onze patiënten klinisch relevant? Het antwoord is niet voor de hand liggend. Wat is bijvoorbeeld het klinische belang van een verschil van 8 mm tot 8,8 cm per seconde bij het stappen over korte afstand? Andere elementen waar men best rekening mee houdt zijn uiteraard de doeltreffendheid van de voorgestelde interventie en de beschikbaarheid van de verschillende middelen.

Andere studies

De aanpak van CVA bestaat uit revalidatie en preventie van recidieven, rekening houdende met het feit dat een CVA van cardiale oorsprong een hoger risico van recidief inhoudt. De meeste recente onderzoeken focusten vooral op de (hyper)acute aanpak van CVA³. In de acute fase van CVA toonden verschillende meta-analyses aan dat kinesitherapie nuttig kan zijn op het vlak van mortaliteit, autonomie en hospitalisatieduur⁴. De Cochrane Collaboration publiceerde een review waarin de auteurs besloten dat er geen duidelijke evidentie is voor een positief effect van kinesitherapie één jaar na een CVA⁵.

Besluit Minerva

Op basis van deze meta-analyse lijkt het nuttig om na een CVA de klassieke kinesitherapie langer dan zes maanden verder te zetten. Duidelijke conclusies voor de praktijk zijn echter niet mogelijk omwille van de talrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies en de heterogeniteit van de geïncludeerde onderzoekspopulatie (met ook soms zeer weinig patiënten per studie).

Voor de praktijk

De recente richtlijn van SIGN⁶ beveelt in de acute post-CVA fase een reeks kinesitherapeutische interventies aan. SIGN stelt o.m. dat kinesitherapeuten zich niet mogen beperken tot één 'aanpak', maar dat ze verschillende interventies moeten selecteren in functie van de individuele noden van de patiënt (niveau van aanbeveling: B). SIGN en NICE doen geen uitspraak over kinesitherapie meer dan zes maanden na een CVA^{6,7}.

De hier besproken meta-analyse brengt geen betrouwbaar bewijs aan om een aanbeveling te doen over het nut van kinesitherapie zes maanden na een CVA.

Referenties

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
2. PRISMA 2009 Checklist.
3. McArthur KS, Quinn TJ, Higgins P, Langhorne P. Post-acute care and secondary prevention after ischemic stroke. *BMJ* 2011;342:d2083.
4. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
5. Aziz NA, Leonardi-Bee J, Phillips M, et al. Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline. Guideline 118, June 2010.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack (TIA). NICE clinical guideline 68, July 2008.

Perorale 5-aminosalicylaten voor de ziekte van Crohn

Duiding: M. Van de Castele, Departement Hepatologie UZ Gasthuisberg en Departement Geneesmiddelen RIZIV
Referentie: Ford AC, Kane SV, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-29.

Klinische vraag

Wat is het effect van perorale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn, zowel om remissie tijdens een opstoot te bekomen als om nieuwe opstoten te voorkomen in vergelijking met placebo of een andere behandeling?

Achtergrond

De eerste gunstige resultaten van sulfasalazine bij de ziekte van Crohn werden gerapporteerd in de jaren zeventig¹. Daarna volgden er positieve resultaten met mesalazine^{1,2}. Een Cochrane review uit 2005 over het gebruik van orale 5-aminosalicylaten tijdens de onderhoudsfase van de ziekte van Crohn viel echter negatief uit³. Ook een Cochrane review uit 2010 over het effect van orale 5-aminosalicylaten tijdens een Crohn-opstoot gaf geen overtuigende resultaten⁴. In de internationale richtlijnen over de ziekte van Crohn krijgt het courante gebruik van orale 5-aminosalicylaten daarom geen voorkeursplaats^{1,2,5}.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966-2010), EMBASE (1984-2010), Cochrane centraal register van gecontroleerde studies (oktober 2010), Cochrane register met studies over inflammatoire darmziekten
- abstractboeken van congressen uit de jaren 2002-2009
- experts in het domein van inflammatoire darmziekten
- geen taalrestricties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies (RCT), al dan niet geblindeerd; $\geq 90\%$ van de studiepopulatie ouder dan 16 jaar; vergelijking van 5-aminosalicylaten (mesalazine (in de USA: mesalamine) of hun pro-drugs sulfasalazine, balsalazide of olsalazine) met placebo of controlebehandeling; minimaal 14 dagen studiebehandeling in het geval van een opstoot van de ziekte van Crohn en minimaal 6 maanden in het geval van preventie van recidief; remissie als uitkomstmaat in het geval van opstoot van de ziekte van Crohn; hervalfrequentie op het einde van de studie in het geval van preventieve behandeling
- van de 58 RCT's werden er 23 geïncludeerd: 7 studies over behandeling van een opstoot van Crohn, 13 studies over preventie en tenslotte 3 studies zowel over behandeling van een opstoot als over preventie.

Bestudeerde populatie

- patiënten ouder dan 16 jaar met de ziekte van Crohn, hetzij in de acute ($n=1\ 041$) hetzij in de latente ($n=2\ 496$) fase, zowel met ileale, ileocolische als colische letsels.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ in het geval van opstoot van de ziekte van Crohn: niet bereiken van remissie (eerste analyse) of van verbetering (tweede analyse) versus placebo/controle (remissie=CDAI-score < 150 punten of klinische/endoscopische vaststelling van remissie)
 - ~ in het geval van onderhoudsbehandeling van de ziekte van Crohn: hervalfrequentie versus placebo/controle (herval=CDAI-score ≥ 150 punten of klinische vaststelling van herval)

- secundaire uitkomstmaten: het optreden van ongewenste effecten, zowel in aantallen als in soort, zoals van bovenste en onderste gastro-intestinale klachten (nausea, braken, diarree), dermatologisch (rash) en algemene neveneffecten (myalgie, koorts, hoofdpijn, asthenie)
- pooling met random effects model.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ bereiken van remissie/verbetering van een opstoot van de ziekte van Crohn:
 - remissie: RR 0,89 (95% BI van 0,80 tot 0,99; $N=8$; $I^2=30\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,83 (95% BI van 0,69 tot 1,00; $N=2$; $I^2=0\%$) voor sulfasalazine en RR 0,91 (95% BI van 0,77 tot 1,06; $N=5$; $I^2=54\%$) voor mesalazine versus placebo/controle
 - verbetering: RR 0,85 (95% BI van 0,69 tot 1,06; $N=11$; $I^2=71\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,83 (95% BI van 0,69 tot 1,00; $N=2$; $I^2=0\%$) voor sulfasalazine; RR 1,62 (95% BI van 1,18 tot 2,21; $N=1$) voor olsalazine en RR 0,76 (95% BI van 0,61 tot 0,95; $N=5$; $I^2=46\%$) voor mesalazine
 - ~ recidief van de ziekte van Crohn: RR 0,97 (95% BI van 0,90 tot 1,05; $N=16$; $I^2=28\%$) voor orale 5-aminosalicylaten versus placebo/controle; RR 0,98 (95% BI van 0,82 tot 1,17; $N=4$; $I^2=19\%$) voor sulfasalazine; RR 1,23 (95% BI van 1,03 tot 1,48; $N=1$) voor olsalazine RR van 0,94 (95% BI van 0,87 tot 1,01; $N=11$; $I^2=0\%$) voor mesalazine
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen tussen 5-aminosalicylaten en placebo/controle.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de rol van orale 5-aminosalicylaten om remissie te bekomen bij een opstoot van de ziekte van Crohn of om herval te voorkomen bij latente ziekte van Crohn onzeker is. Ze besluiten verder dat er meer RCT's nodig zijn.

Financiering van de studie: American College of Gastroenterology
Belangenconflicten van de auteurs: één auteur is consultant voor en kreeg onderzoeksgelden van twee firma's. Een andere auteur heeft banden met verschillende firma's.

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers doen een verdienstelijke poging om rigoureus een meta-analyse op te bouwen. Ze beschrijven uitvoerig hun uitgebreide zoekstrategie en zoeken ook naar niet-gepubliceerde studiedata. De methodologische kwaliteit van de bekomen studies wordt beoordeeld door op zes domeinen te zoeken naar het risico van bias⁶. Uit een tabel kunnen we aflezen dat de meeste geïncludeerde studies dubbelblind zijn uitgevoerd, maar dat gegevens over randomisering en concealment of allocation meestal ontbreken. Voor hun meta-analyse gebruikten de auteurs zoveel mogelijk de intention to treat gegevens van de verschillende studies. Hoeveel studies een intention to treat analyse uitvoerden, is echter niet duidelijk. Voor de mesalazinestudies berekenden de auteurs een hoge statistische heterogeniteit (resp. $I^2=54%$ voor remissie en $I^2=46%$ voor verbetering). Na het uitvoeren van verschillende sensitiviteitsanalyses (dosis, uitkomstmeting) konden ze de oorzaak van deze heterogeniteit echter niet achterhalen. In alle meta-analyses gebeurde de pooling van de data overigens volgens een random effects model. Dit laat heterogeniteit tussen studies toe, maar voorzichtigheid is wel geboden bij de interpretatie van de resultaten van de meta-analyse.

Resultaten in perspectief

De auteurs startten hun onderzoekswerk met de vaststelling dat het gebruik van 5-aminosalicylaten controversieel is bij de ziekte van Crohn. Een Cochrane review uit 2010 besloot dat sulfasalazine een bescheiden werkzaamheid heeft bij milde en matige opstoten van de ziekte van Crohn en dat sulfasalazine zeker inferieur is aan het gebruik van corticosteroiden⁴. Het effect van budesonide werd vroeger reeds aangetoond⁷. Ook voor olsalazine en mesalazine per os werd er geen therapeutisch verschil versus placebo aangetoond⁴. Een Cochrane review over het gebruik van orale aminosalicylaten ter preventie van nieuwe opstoten werd in 2005 uitgevoerd³. Men vond geen therapeutische meerwaarde van 5-aminosalicylaten. Meer nog, de auteurs van deze Cochrane review raadden verdere studies over preventie af. Zowel de Cochrane review over de behandeling van een opstoot⁴ als over de preventie van nieuwe opstoten³ gaven dus reeds een beeld van de beperkte evidentie over het courante gebruik van orale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn. Na hun meta-analyse kunnen de auteurs alleen maar besluiten dat er nog altijd onvoldoende evidentie bestaat over het nut van orale 5-aminosalicylaten bij de ziekte van Crohn. Hun meest optimistische vaststelling, namelijk dat orale 5-aminosalicylaten bij een opstoot meer remissie of verbetering van de klachten zouden geven, wordt het meest gedragen door de randsignificante resultaten van twee oude (1979 en 1984) studies met sulfasalazine. Het is merkwaar-

dig dat men 30 jaar later op basis van een naar schatting tiende meta-analyse nog steeds moet opmerken dat er nood is aan degelijke, volgens de ernst en de plaats van de letsels gestratificeerde klinische studies met 5-aminosalicylaten om uitsluitsel te kunnen geven over het nut van orale 5-aminosalicylaten zowel bij de behandeling van een opstoot als bij de preventie van nieuwe opstoten van de ziekte van Crohn. Nochtans betekent dit al een bocht binnen de American College of Gastroenterology, want 10 jaar geleden proclameerde zij in haar richtlijnen nog het gebruik van orale 5-aminosalicylaten bij lichte opstoten van de ziekte van Crohn¹. In de huidige meta-analyse van Ford et al. werd de specifieke plaats van orale 5-aminosalicylaten voor de postoperatieve preventie van nieuwe letsels niet onderzocht. Nochtans is de post-resectie situatie niet ongewoon wetende dat 80% van de Crohn-patiënten ooit in het leven een darmresectie zal ondergaan¹. Twee andere Cochrane reviews richtten zich wel specifiek op deze situatie en toonden mogelijk wel een werking aan van orale 5-aminosalicylaten^{8,9}, alhoewel publicatiebias de resultaten kan vertekend hebben.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat de rol van orale 5-aminosalicylaten om remissie te bekomen bij een opstoot van de ziekte van Crohn of om remissie te behouden bij latente ziekte van Crohn onzeker blijft.

Voor de praktijk

Zowel de gecompliceerde¹⁰ als de ongecompliceerde¹ ziekte van Crohn hebben hun eigen therapeutische aanpak. Bij de behandeling van een opstoot van ongecompliceerde ziekte van Crohn moet men rekening houden met de ernst, de plaats van het letsel en de keuze van de patiënt. Bij een opstoot van de ziekte van Crohn zijn budesonide en andere systemische corticosteroiden de eerstekeuzebehandeling. Sulfasalazine wordt alleen vermeld als mogelijke behandeling van een milde opstoot van Crohn-colitis (dus niet ileitis terminalis), waarbij de ongewenste effecten van sulfasalazine moeten afgewogen worden tegenover de verwachte beperkte winst¹. Mogelijke ongewenste effecten zijn: nefropathie, hematologische stoornissen, pancreatitis en huidandoeningen¹¹. 5-aminosalicylaten hebben geen plaats bij de preventie van nieuwe opstoten van de ziekte van Crohn. Mogelijk hebben oraal sulfasalazine of mesalazine wel een plaats in de post-resectie situatie, maar verder onderzoek hierover is noodzakelijk¹. De huidige meta-analyse toont aan dat de plaats en de doeltreffendheid van 5-aminosalicylaten voor de behandeling van Crohn onzeker blijft.

Referenties

- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Akobeng AK, Gardner E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 1.
- Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 12.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
- Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
- Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 1.
- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
- Maladie de Crohn : traitement. *Idées-Forces Prescrire*, juillet 2011.

Combinatietherapie van aliskiren en amlodipine als initiële behandeling voor hypertensie

Duiding: P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet* 2011;377:312-20.

Klinische vraag

Doet een initiële behandeling van hypertensie met de combinatie van aliskiren plus amlodipine de bloeddruk meer dalen dan elk product afzonderlijk en blijft deze winst behouden wanneer patiënten onder monotherapie later de combinatie aliskiren/amlodipine krijgen?

Achtergrond

De herziene aanbeveling 'hypertensie' voorziet voor de behandeling van ongecompliceerde hypertensie dat men snel laag gedoseerde antihypertensieve geneesmiddelen combineert wanneer een initiële monodosis (thiazide) niet volstaat¹. De klassieke 'stepped care' wordt meer en meer verlaten, omdat een verdubbeling van de initiële lage dosis van één middel niet gelijkstaat met een verdubbeling van de werkzaamheid maar wel met een belangrijke toename van de ongewenste effecten. Deze studie evalueert het bloeddrukverlagende effect van opgetitreerde doses van een nieuwe combinatie.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 146 eerste- en tweede lijnscentra uit tien landen, van november 2008 tot juli 2009
- inclusiecriteria: minstens achttien jaar, systolische bloeddruk in zittende houding tussen 150 en 180 mmHg en diastolische bloeddruk minder dan 110 mmHg; patiënten reeds in behandeling voor hypertensie (60%) moesten na twee tot vier weken medicatiestop voldoen aan deze criteria
- geen expliciete vermelding van exclusiecriteria
- uiteindelijke randomisatie van 1 254 patiënten met essentiële hypertensie, gemiddeld 58 jaar (SD 11) oud, 51% mannen, 77% blanken, 14% rokers, 12% diabetici, met een gemiddelde BMI van ongeveer 30 kg/m², een gemiddelde systolische BD van 161 mmHg en een gemiddelde diastolische BD van 92 mmHg.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, parallelgroepen studie
- vooraf: placebo **inloophase** van twee tot vier weken met stopzetting van alle antihypertensieve medicatie (n=1 611)
- verloop van de studie in drie fasen:
 - ~ eerste fase (week 0 tot 16): starten met combinatietherapie 150 mg aliskiren + 5 mg amlodipine (n=620) of alleen 150 mg aliskiren (n=318) of alleen 5 mg amlodipine (n=316); vanaf week 8: optitratie van amlodipine naar 10 mg en van aliskiren naar 300 mg
 - ~ tweede fase (week 16 tot 24): alle deelnemers krijgen de combinatietherapie 300 mg aliskiren + 10 mg amlodipine
 - ~ derde fase (week 24 tot 32): toevoeging van placebo of 12,5 mg hydrochloorthiazide indien systolische BD >140 mmHg en/of diastolische BD >90 mmHg
- totale studieduur: 32 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in gemiddelde systolische bloeddrukdaling vanaf week 0 tot week 24 tussen de initiële combinatietherapiegroep en de gemiddelde daling in elk van de monotherapiegroepen; daling van de systolische bloeddruk in de verschillende studie-armen op week 24, moment waarop alle patiënten dezelfde behandeling krijgen, met superioriteitstest voor de initiële combinatietherapie.

- secundaire uitkomstmaten: diastolische bloeddrukdaling op week 16 en 24; systolische + diastolische bloeddrukdaling op week 32, het effect van de basiskenmerken op alle bekomen bloeddrukdalingen, percentage patiënten dat de streefloodruk (BD <140/90 mmHg), een systolische bloeddruk <140 mmHg of een daling van meer dan 20 mmHg bereikt, percentage uitval en patiënten met ongewenste effecten per groep
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- studie-uitval: 18% in de initiële amlodipinegroep, 14% in de aliskirengroep, 14% in de combinatietherapiegroep wegens ongewenste effecten (enkeloedeem, hypotensie, orthostatische hypotensie)
- gecorrigeerde gemiddelde geaccumuleerde systolische bloeddrukdaling vanaf week 0 tot week 24: 25,3 mmHg (SD 0,44) in de combinatietherapiegroep en 18,9 mmHg (SD 0,43) in de monotherapiegroepen samen; dit betekent een significant verschil van -6,5 mmHg (95% BI van -7,7 tot -5,3; p<0,0001)
- gecorrigeerd verschil in systolische bloeddrukdaling op week 24 tussen de initiële combinatietherapiegroep en beide monotherapiegroepen samen: -1,4 mmHg (95% BI -0,05 tot 2,9; p=0,059).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een bloeddruk van meer dan 150 mmHg een initiële bloeddrukverlagende combinatiebehandeling zoals met aliskiren plus amlodipine aanbevolen kan worden.

Financiering van de studie: Novartis Pharma AC

Belangenconflicten van de auteurs: twee van de auteurs zijn tewerkgesteld bij Novartis, de andere drie auteurs ontvingen meerdere compensaties van Novartis.

Methodologische beschouwingen

De criteria om te voldoen aan het design van een goede parallelgroepen RCT zijn hier voldaan (randomisatie, concealment of allocation, dubbel dummy blinding). We kunnen ons wel vragen stellen over de selectie van deze zeer specifieke groep van hypertensiepatiënten: ernstige hypertensie (gemiddelde systolische BD 161 mmHg) bij vrij jonge (gemiddelde leeftijd 58 jaar) en eerder niet-obese patiënten. Gegevens over hun (cardiovasculaire) voorgeschiedenis ontbreken, maar misschien was dat een exclusiecriteria. Exclusiecriteria worden trouwens niet expliciet vermeld in het studieprotocol. Maar meer nog dan dat stoort de afwezigheid van een overzichtelijke weergave van de statistische berekeningen. Er is een discrepantie tussen de primaire uitkomstmaat beschreven in de methodologiesectie en deze in de resultatensectie. In het eerste deel evalueert men een gemiddelde cumulatieve bloeddruk daling na 24 weken behandeling, met cumulatie van de resultaten van de monotherapie-armen. Dat is een vrij ongewone uitkomstmaat. In het tweede deel vergelijkt men het verschil in bloeddruk daling op 24 weken (combinatietherapie vs cumulatie monotherapie-armen). Alleen voor deze laatste uitkomst voerden de auteurs een powerberekening uit. Ze spreken over een superioriteitstoetsing, maar daarvoor is niet aan alle voorwaarden² voldaan. We vinden bijvoorbeeld geen enkele poging terug om een superioriteitsmarge (welke BD-daling over welke periode zou klinisch relevant geweest zijn?) te bepalen. De auteurs spreken wel van een verschil van 2,5 mmHg, maar hoe klinisch relevant is dat verschil? Uit de tekst is ook niet op te maken voor welke variabelen de onderzoekers hun resultaten gecorrigeerd hebben.

Resultaten in perspectief

De meta-analyse van Law et al. illustreerde dat in geval van ongecompliceerde hypertensie een behandeling met een combinatie van antihypertensieve middelen een additief en geen synergetisch bloeddrukverlagend effect heeft: de bloeddrukverlagende werking van de combinatie is de som van de twee afzonderlijke te verwachten bloeddrukdalingen³. De latere meta-analyse van Wald et al. in 2009 bevestigde dit en berekende eveneens dat de combinatie van twee middelen een vijfvoudige bloeddrukreductie veroorzaakt in vergelijking met het verdubbelen van de dosis van één middel⁴. Ook de huidige studie toont aan dat de dosisverdubbelingen van de monotherapieën een bescheiden supplementaire bloeddrukdaling (statistische berekeningen niet gebeurd) geven, terwijl het bloeddrukverschil op week 24 en 32 (wanneer iedereen de combinatietherapie krijgt) tussen de verschillende groepen niet meer statistisch significant verschillend was. Het verschil in diastolische bloeddruk was op week 24 wel significant lager in de combinatiegroep (-0,90 mmHg; 95% BI van -1,8 tot -0,02; $p=0,044$), maar het betreft hier een secundaire uitkomstmaat. De selectie van een specifieke populatie (zie hoger) is waarschijnlijk ook de reden waarom men geen enkel klinisch eindpunt gedurende de acht maanden van de studieduur kon noteren! Omdat het hier een fractie van de populatie hypertensiepatiënten in de huisartsenpraktijk betreft, zullen de resultaten niet veralgemeend kunnen worden. Een belangrijke vraag die we ons kunnen stellen is of het cumulatieve verschil in initiële bloeddrukdaling in de combinatietherapiegroep zich ook zal vertalen naar minder cardiovasculaire eindpunten op langere termijn. De VALUE-studie kon geen verschil aantonen in cardiale uitkomsten tussen de arm met valsartan en de arm met amlodipine bij optitratie van de doses en toevoeging van andere maar in gelijke doses antihypertensiva⁵. Met amlodipine 10 mg werd een

snellere en significant grotere bloeddrukdaling bekomen dan met valsartan 160 mg, wat resulteerde in een significant verschil voor het primaire eindpunt, het aantal CVA's en de totale mortaliteit voor de eerste drie maanden van de studie. Na drie maanden verdwenen de verschillen (behalve voor acuut myocardinfarct)⁶. In de VALUE-studie includeerde men echter een oudere patiëntenpopulatie met verhoogd cardiovasculair risico en dus met een veel grotere kans op cardiovasculaire gebeurtenissen. Of de snellere en grotere bloeddrukdaling met de combinatie aliskiren + amlodipine ook zal resulteren in een betere klinische uitkomst is dus twijfelachtig, gezien het hier gaat om een relatief gezonde populatie van hypertensiepatiënten van middelbare leeftijd.

Opvallend is ook dat gedurende de 16 weken van monotherapie, aliskiren significant minder bloeddrukdaling gaf dan amlodipine. Maar dit wordt in deze studie niet verder toegelicht en het lijkt erop dat de eerder ingewikkelde en onconventionele analysetechniek deze teleurstellende resultaten van aliskiren in monodosis moet verdoezelen. Nochtans is de inferioriteit van aliskiren al eerder aangetoond. In een studie bij 545 hypertensiepatiënten die onvoldoende geregeld waren met amlodipine 5 mg en waarbij 150 mg aliskiren werd toegevoegd, bleek deze combinatie inferieur te zijn aan de verdubbeling van de dosis amlodipine⁷.

In de combinatietherapie-arm was er een studie-uitval van 0,8% door hypotensie of orthostatische hypotensie. Dat is een beter resultaat dan de 1% studie-uitval (om dezelfde reden) in de ACCOMPLISH-studie, die bij ouderen (68 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie (145/80 mmHg) en verhoogd cardiovasculair risico een voordeel aantoonde van een combinatiebehandeling met een ACE-inhibitor (benazepril) en amlodipine ten opzichte van benazepril en thiazide⁸. Zou de relatief lage uitval in de ACCELERATE-studie niet eerder het gevolg zijn van het feit dat het hier gaat om personen met ernstige hypertensie die wel een krachtige combinatietherapie nodig hebben, maar deze therapie ook kunnen verdragen omdat ze relatief gezond zijn? Of dit ook het geval zou zijn bij patiënten met milde of lichte hypertensie blijft de vraag.

Besluit Minerva

De combinatietherapie van het nieuwere aliskiren met amlodipine geeft, zoals men logisch kan verwachten, een snellere initiële bloeddrukverlaging dan beide producten afzonderlijk bij mensen met een ernstige hypertensie zonder co-morbiditeit. Of deze vroegtijdige winst in bloeddrukdaling ook zal resulteren in minder klinische eindpunten kan met deze studie niet aangetoond worden.

Voor de praktijk

Deze studie verandert niets aan de herziene Aanbeveling Hypertensie: bij lichte tot milde hypertensie zal de huisarts na niet-medicamenteuze maatregelen starten met een lage dosis van bij voorkeur een thiazidediureticum. Bij onvoldoende resultaat wordt er in een vroeg stadium overgeschakeld naar een laag gedoseerd combinatiepreparaat. Bij ernstige hypertensie kan sneller besloten worden tot medicamenteuze therapie, eventueel meteen met een combinatiepreparaat volgens het risicoprofiel en de co-morbiditeit van de patiënt¹. Deze studie verandert niets aan de huidige aanbeveling en stelt bovendien de werkzaamheid van aliskiren in monotherapie in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Hoe studie-armen correct met elkaar vergelijken?

P. Chevalier

In 2009 verscheen een online publicatie van een studie over het effect van een anti-verouderingscrème¹. De crème bevatte verschillende natuurlijke extracten en peptiden. De auteurs besloten dat de actieve crème in vergelijking met alleen het vehikel een verbetering van gezichtsrimpels veroorzaakte. In hun RCT van zes maanden stelden ze vast dat de actieve behandelingsgroep significant verbeterde ($p=0,013$) en dat er in de controlegroep geen significant verschil was ($p=0,11$) in vergelijking met de initiële waarden. Ze besloten hieruit dat het actieve product een klinisch significante verbetering veroorzaakte. In de gedrukte versie waren de auteurs echter genooddaakt om hun besluit te wijzigen in 'een niet-significante trend voor klinische verbetering op het vlak van gezichtsrimpels' ($p=0,10$ voor de vergelijking tussen de twee groepen)².

In 2011 legden de statistici Bland en Altman in de BMJ uit wat er fout liep in de online publicatie³. Op basis van een significant verschil ten opzichte van de aanvangswaarde in de actieve groep en geen significant verschil ten opzichte van de aanvangswaarde in de controlegroep, hadden de auteurs ten onrechte besloten dat de actieve crème superieur was aan het vehikel alleen.

In een RCT is het essentieel dat de evaluatie gebaseerd is op de vergelijking 'tussen' de groepen en niet op de verschillen tussen eindwaarden en initiële waarden voor elke studie-arm afzonderlijk.

Door middel van een simulatie toonden Bland en Altman aan dat in een studie-opzet zoals de hierboven vermelde RCT, de kans op een significant verschil in één studie-arm en geen significant verschil in de andere studie-arm, 38% bedraagt en niet 5%. We kunnen de p-waarden voor de verschillen tussen aanvangs- en eindwaarden in de afzonderlijke studie-armen dus niet gebruiken om de superioriteit van een behandeling aan te tonen. Bland en Altman bewezen ook dat wanneer de aanvangs- en eindcores in een studie-arm ver uiteen liggen, bijna alle testen significant zullen zijn. Wanneer de aanvangs- en eindwaarden weinig verschillen, zullen bijna alle testen binnen de studie-arm niet-significant zijn.

De gedrukte, gecorrigeerde versie van de RCT over het effect van de anti-verouderingscrème, bracht echter een nieuwe verwarring aan het licht. De auteurs vermeldden dat er bij 43% van de deelnemers in de actieve groep een klinische verbetering van de gezichtsrimpels optrad ($p=0,013$) en slechts bij 22% in de controlegroep (p -waarde niet-significant). De p -waarde had hier geen betrekking op het aantal responders, maar op een gemiddelde score op de fotonumerieke vragenlijst van Griffith (0 tot 8 met 8 als meest ernstig) voor gezichtsrimpels. In de publicatie van de RCT geven de auteurs geen exacte cijfers en ze vermelden evenmin een drempel voor een klinisch relevant verschil.

De verbetering van de score op zich zegt weinig over hoe de arts en de patiënt de verbetering percipieerden. Indien 'responder' zou betekenen 'een deelnemer wiens score vermindert' (al is het maar met één punt), dan heeft het weinig zin om het aantal responders als uitkomstmaat te nemen. Het verschil weergeven tussen het aantal responders in beide studie-armen is dan evenmin zinvol. In het onderzoeksopzet beschreven de auteurs drie andere te evalueren parameters: verandering in pigmentatie, mate van huidveroudering omwille van blootstelling aan de zon en ruwe huid. Voor deze uitkomstmaten vermeldden de auteurs geen enkel resultaat en ze gebruikten deze eindpunten ook niet voor de evaluatie van het verschil tussen beide studie-armen.

Bij een dergelijk onderzoeksprotocol moet men de resultaten uitdrukken in verschil van de gemiddelde scores met daarbij de vermelding welk verschil in score klinisch relevant is en/of toelaat om te besluiten dat een behandeling werkzaam is.

Een voorbeeld hiervan is de Hamilton-score in studies over antidepressiva voor de behandeling van depressie. Met de Hamilton-score kan men de ernst van de depressie beoordelen. Een vermindering in score van 50% betekent respons op de behandeling en een daling van de score tot 10 of minder betekent remissie. De resultaten van een studie over het effect van antidepressiva moeten dus de evolutie van de Hamilton-score tonen, evenals het aantal deelnemers met respons en met remissie. Al deze gegevens samen laten toe om de resultaten correct te interpreteren, niet alleen op statistische validiteit maar ook op klinische relevantie. Op die manier heeft men kunnen vaststellen dat de effectgrootte van de antidepressiva evenredig is aan de ernst van de depressie bij aanvang.

In de RCT met het anti-verouderingsmiddel liep de studie-opzet reeds mank van bij het begin, waardoor zinvolle conclusies voor de praktijk niet meer mogelijk waren. De fout bij het analyseren van de verschillen (slecht vergeleken binnen de groepen en niet vergeleken tussen de groepen) heeft definitief aangetoond dat een dergelijke publicatie nutteloos is.

Referenties

1. Watson RE, Ogden S, Cotterell LF, et al. A cosmetic 'anti-ageing' product improves photoaged skin: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;doi10.1111/j.1365-2133.2009.09216.x.
2. Watson RE, Ogden S, Cotterell LF, et al. A cosmetic 'anti-ageing' product improves photoaged skin: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:419-26.
3. Bland JM, Altman DC. Comparisons within randomised groups can be very misleading. *BMJ* 2011;342: d561.

CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

Deze score wordt vooral gebruikt in klinische studies maar niet in de praktijk. Ze gaat van 0 tot 600 punten en combineert dagboekklachten van de voorbije 7 dagen met 1 laboratoriumbepaling namelijk de hematocriet; hoe hoger de score, hoe ernstiger de opstoot.

(Referentie: Best WR, et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976;70:439-44)

CHADS₂-score

2 punten: voorgeschiedenis van CVA of TIA

1 punt: leeftijd >75 jaar, hypertensie, diabetes, recent hartfalen.

Effectgrootte (Eng: effect size)

De effectgrootte is een effectmaat die gebruikt wordt bij het poolen van de resultaten van verschillende studies in een meta-analyse. Studies gebruiken vaak verschillende schalen en instrumenten om een zelfde variabele te meten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men dan een standaardisatietechniek

Gewogen gemiddelde verschil (Eng: weighted mean difference - WMD)

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen, is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van een meta-analyse van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties).

HR - Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Dat laat toe een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met het effect van co-variabelen, o.m. het feit dat de geïncludeerde personen niet op hetzelfde tijdstip deelnemen aan de studie.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit, 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

Inlooffase (Eng: run-in period)

Dit is de periode zonder behandeling vooraleer een studie start. De gegevens over deze studiefase zijn zelden bruikbaar bij het beoordelen van het resultaat. Ze kunnen wel waardevol zijn om te weten welke patiënten niet in aanmerking kwamen voor de studie of therapie-ontrouw waren. Deze fase wordt 'washout' periode genoemd wanneer patiënten de behandeling, die ze namen vóór ze in de studie stapten, stopzetten.

Intention to treat

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

NNH - Number Needed to Harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie of behandeling.

NNT - Number needed to treat

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende een bepaalde periode om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen of te genezen.

Pearl-index of zwangerschapscijfer

Dit cijfer, genoemd naar de Amerikaanse bioloog Raymond Pearl (1879–1940), drukt de betrouwbaarheid van een bepaalde contraceptiemethode uit. Deze index geeft aan hoeveel zwangerschappen optreden wanneer de methode gedurende honderd vrouwjaren gebruikt wordt.

Verstorende variabele (Eng: confounding factor)

Een verstorende variabele is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Continue Medische Navorming online

Nieuwe leestest beschikbaar!

De nieuwe leestest (nummer 8) is gebaseerd op de Minerva-nummers van september en oktober 2011 en geeft recht op 2,5 accrediteringspunten.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Zijn antidepressiva zinvol bij patiënten met dementie en depressie?** P. Chevalier
Bespreking van: Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85.
Besluit van Minerva: bij patiënten met dementie en depressie is er geen bewijs dat een behandeling met antidepressiva effectief is.
- **Leeftijdsgebonden maculadegeneratie: bevacizumab bewezen werkzaam maar met meer ongewenste effecten dan ranibizumab?** P. Chevalier
Bespreking van: Martin DF, Maguire MC, Ying GS, et al; CATT research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
Besluit van Minerva: deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat intravitreale injecties met bevacizumab niet inferieur zijn aan ranibizumab voor de behandeling van neovasculaire maculadegeneratie, maar dat bevacizumab aanleiding geeft tot meer ernstige ongewenste effecten.
- **Doet aanhoudend cannabisgebruik de incidentie van persisterende psychotische symptomen toenemen?**
R. Remmen
Bespreking van: Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
Besluit van Minerva: cannabisgebruik is een risicofactor voor het ontwikkelen van tijdelijke psychotische symptomen. Continu cannabisgebruik kan het risico van psychose doen toenemen. Adolescenten moet men op de hoogte stellen van dit risico en het gebruik van cannabis kan men hierbij best ontraden.
- **Antibiotica voor recidiverende urineweginfecties bij kinderen (vervolg 2)** P. Chevalier
Bespreking van: Williams C, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
Besluit van Minerva: de resultaten van deze meta-analyse tonen geen duidelijk voordeel aan van een langdurige profylactische antibioticumbehandeling voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij kinderen. Op basis van de individuele gegevens van de grootste studies is er geen enkel voordeel aangetoond zowel bij kinderen met als zonder VUR. In het geval van VUR graad V volstaan de gegevens niet om conclusies te trekken.
- **De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban** P. Chevalier
Bespreking van: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
Besluit van Minerva: deze ARISTOTLE-studie toont op het vlak van werkzaamheid en veiligheid een voordeel aan van apixaban in vergelijking met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie maar met minder risico van CVA dan in de ROCKET-AF-studie (rivaroxaban). De vragen over de veiligheid in de dagelijkse praktijk, het voordeel in functie van de CHADS₂- en de HAS-BLED-scores en de kosten/batenverhouding versus warfarine van de nieuwe orale anticoagulantia blijven bestaan.