

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

9

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

november 2012 volume 11

EDITORIAAL

Agomelatine...
Hilde Habraken

105

MINERVA

Urge-incontinentie: wat is het nut van urinaire spasmolytica?
Pierre Chevalier

106

Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten?
Gijs Van Pottelbergh

108

Verminderen soja-isoflavonen de frequentie en
de intensiteit van warmteopwellingen tijdens
de overgang en de menopauze?
Sabine De Weirdt

110

Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) voor
chronische pijnpatiënten?
Jacques Devulder

112

Wat is de plaats van actieve opvolging bij
gelocaliseerde prostaatkanker?
Ivan Leunckens

114

VERKLARENDE WOORDENLIJST

116

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, Erwin Van De Vijver
- 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.

Hilde Habraken

Farmaka

Onderzoekers die systematische reviews en meta-analyses uitvoeren krijgen vaak te maken met niet-beschikbare of niet-controleerbare gegevens¹. De voorbije jaren besteedden medische tijdschriften veel aandacht aan het probleem van rapporterings- en publicatiebias bij het presenteren van onderzoeksresultaten. Om deze vorm van bias tegen te gaan zijn reeds verschillende initiatieven genomen, zoals de verplichte registratie van klinische studies, het vermelden van belangenconflicten in publicaties en het opstellen van richtlijnen voor auteurs².

Publicatie in een gerenommeerd medisch tijdschrift kan pas wanneer een systematische review of meta-analyse voldoet aan de PRISMA-criteria³. Voor een narratieve review is dat niet verplicht, wat aanleiding kan geven tot een misleidende weergave van studiegegevens. Een typische illustratie hiervan is het overzichtartikel van Hickie et al. in de Lancet over het nut van behandelingen op basis van melatonine voor majeure depressie⁴. In dat artikel besteden de auteurs bijzondere aandacht aan agomelatine (Valdoxan®), een melatonine-agonist die sedert 2009 Europees geregistreerd is voor de behandeling van majeure depressie bij volwassenen. In tegenstelling tot ramelteon en tasimelteon gebruiken de reviewers voor agomelatine ook niet-gepubliceerde gegevens om een effect aan te tonen. In tabelvorm presenteren ze de resultaten van tien placebogecontroleerde studies, waarvan de helft ook een SSRI-arm includeert. Daaruit blijkt dat alle vijf gepubliceerde studies (n=2245) een statistisch significante winst aantonen van agomelatine 25 of 50 mg per dag ten opzichte van placebo. Het verschil in gemiddelde score op de Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) vóór en na de behandeling varieerde van 0,6 tot 3,2 punten. Volgens de NICE-richtlijn is dat verschil klinisch niet relevant⁵. Via het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) kwamen de auteurs ook vijf niet-gepubliceerde studies (n=2124) op het spoor. Geen enkele van deze studies toonde echter een statistisch significant verschil aan tussen agomelatine en placebo op de HRSD. Om het effect op hervalpreventie aan te tonen gebruikten de auteurs drie studies, waarvan slechts één gepubliceerd. In tegenstelling tot de gepubliceerde studie, vonden ook hier de twee niet-gepubliceerde studies geen verschil tussen placebo en agomelatine op het vlak van hervalpreventie. De cijfers in de tabellen staan dus in schril contrast met het ongenueerde besluit van de auteurs dat agomelatine klinisch relevante antidepressieve effecten heeft en dat er minder patiënten hervallen met agomelatine.

Op de internetsite van 'Medisch Contact' verscheen daags na de e-publicatie van de review een artikel met de titel 'Agomelatine efficiënt antidepressivum'⁶, een mooie illustratie van hoe een publicatie in een gerenommeerd tijdschrift als de Lancet op korte tijd kan leiden tot het verspreiden van ongenueerde boodschappen. Ook medische vertegenwoordigers maken van dergelijke reviews zeer snel gebruik om hun commerciële boodschap te verspreiden.

Enkele jaren vóór de publicatie van de review van Hickie et al. maakten ISDB-bronnen reeds kritische bedenkingen over de registratie van agomelatine voor majeure depressie^{7,8}.

Begin 2012 verschenen dan toch enkele kritische lezersbrieven in de Lancet over deze review. Alle brieven plaatsen ernstige vraagtekens bij de manier waarop de gegevens gepresenteerd zijn en maken gewag van publicatiebias en belangenconflicten⁹. Jammer genoeg merkt de lezer deze lezersbrieven minder gemakkelijk op dan de originele publicatie en is de boodschap van de originele publicatie reeds lang verspreid op het moment dat de lezersbrieven verschijnen. Niet alleen is het bedenkelijk dat de peer reviewers van de Lancet de tekortkomingen van de review niet opgemerkt hebben, het is ook storend dat het negen maanden duurde vooraleer de kritische brieven verschenen in de Lancet.

Wat is een mogelijke verklaring waarom uitgever van de Lancet op een dergelijke ongenueerde manier een sterk gekleurde studie de wereld insturen? Het is belangrijk om te weten dat tijdschriften een deel van hun inkomsten halen uit reprints. Het veelvuldig citeren van een publicatie kan niet alleen de impactfactor van het tijdschrift verhogen, maar het verhoogt ook de vraag naar reprints. In hun cohortstudie bij zes gerenommeerde tijdschriften vonden Lundh et al. een positieve associatie tussen de publicatie van commercieel gesponsorde studies en de impactfactor van het tijdschrift¹⁰. Ze vroegen ook informatie op over de inkomsten van het tijdschrift. Voor de Lancet bleek niet minder dan 41% van de inkomsten afkomstig van reprints; voor de BMJ was dit slechts 3%.

Redacteuren van medische tijdschriften spendeerden de voorbije jaren veel tijd en energie in de transparantie van de belangenconflicten van de auteurs. Nu is het de beurt aan de uitgever zelf om hun eigen financiële belangen en die van hun personeel publiek te maken¹¹.

Referenties

1. Lemiengre M. Waar zijn de data gebleven? [Editoriaal] *Minerva* 2011; 10(7):79.
2. Kassirer JP. Flaws in the medical literature: who's to blame? *Arch Immunol Ther Exp* 2010;58:395-7.
3. Liberati A, Altman DC, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100.
4. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621-31.
5. Declercq T, Poelman T. Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie? *Minerva* 2011;10(7):84-5.
6. Hordijk M. Agomelatine efficiënt antidepressivum. *Medisch Contact* 2011;21:1331.
7. Bijl D. Agomelatine. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:42-3.
8. Agomelatine (Valdoxan). Des risques, mais pas d'efficacité prouvée. *Rev Prescr* 2009;29:646-50.
9. Novel melatonin-based treatments for major depression. [Correspondence] *Lancet* 2011;379:215-9.
10. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Cøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue - cohort study. *PLoS Med* 2010;7:e1000354.
11. Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income. *PLoS Med* 2010;7:e1000355.

Urge-incontinentie: wat is het nut van urinaire spasmolytica?

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid versus placebo of onderling van geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van urge-incontinentie die niet het gevolg is van neurologisch lijden bij volwassenen (hoofdzakelijk vrouwen)?

Duiding

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

Achtergrond

Urine-incontinentie is een frequent probleem. Het gaat hierbij zowel om stress- als om urge-incontinentie (instabiele blaas), als om gemengde incontinentie (komt meest voor bij oudere vrouwen). Bij stressincontinentie is de plaats van geneesmiddelen beperkt¹. In deze systematische review evalueren de auteurs het effect van geregistreerde (ook de meest recent gecommercialiseerde) geneesmiddelen op urine-incontinentie als gevolg van een instabiele blaas.

Referentie

Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, et al. Systematic review: benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2012;156:861-74.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, SCIRUS en Google Scholar
- medische en statistische reviews van het FDA (V.S.) en registers van klinische studies
- studies gepubliceerd in het Engels van 1966 tot november 2011.

Geselecteerde studies

- RCT's en meta-analyses van individuele patiëntgegevens van RCT's voor de evaluatie van de in de V.S. geregistreerde geneesmiddelen voor de behandeling van instabiele blaas (darifenacine, fesoterodine, oxybutynine, solifenacine, tolterodine, trospium), inclusie van mannen én vrouwen indien meer dan 75% van de populatie vrouw was
- daarnaast ook **observationale studies** voor de evaluatie op lange termijn van de ongewenste effecten en van de therapietrouw (andere publicatie)
- exclusie: studies bij kinderen, adolescenten of alleen mannen; urine-incontinentie in het kader van neurologisch lijden; evaluatie van geneesmiddelen die niet beschikbaar zijn in de V.S.
- 94 RCT's kwamen in aanmerking voor de evaluatie of voor de onderlinge vergelijking van de werkzaamheid; gepoolde analyse van de werkzaamheid op basis van 72 RCT's.

Bestudeerde populatie

- meeste studies in westerse landen, inclusie van meer dan 80% vrouwen, inclusie van etnische minderheden in iets minder dan de helft van de studies zonder gegevens per subgroep, meeste vrouwen hadden dagelijks last van urine-incontinentie
- type incontinentie: 35% van de RCT's excludeerde vrouwen met stressincontinentie, in 36% van de RCT's is het type incontinentie bij aanvang niet beschreven
- voorafgaande behandeling: in 42% van de RCT's medicamenteus, in 13% geen voorafgaande behandeling, in 45% niet vermeld.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: continentie, klinisch belangrijke verbetering van urine-incontinentie (frequentie van urine-incontinentie verminderd met minstens 50%), kwaliteit van leven, ongewenste effecten, stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten
- meta-analyse in het geval van voldoende homogeniteit (populatie, geneesmiddelen, uitkomstmaten) en alleen meta-analyse van directe vergelijkingen voor de onderlinge vergelijking van de werkzaamheid

- opsporen van heterogeniteit (Chi^2 en I^2) en analyse met **random effects model**.

Resultaten

- continentie: geringe effectgrootte versus placebo: per 1 000 medicamenteus behandelde vrouwen in minder dan 200 gevallen herstel van continentie versus placebo; 130 met fesoterodine (95% BI van 58 tot 202), 85 met tolterodine (40 tot 129); 114 met oxybutynine (64 tot 163), 107 met solifenacine (58 tot 156) en 114 met trospium (83 tot 144); kwalitatieve vergelijkingen op basis van placebogecontroleerde studies gaven geen substantieel verschil aan tussen de geneesmiddelen; bij directe vergelijking was fesoterodine effectiever dan tolterodine (laag niveau van bewijskracht)
- ongewenste effecten: vooral monddroogte, frequenter met oxybutynine (maar minder voor de transdermale vorm)
- stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten in vergelijking met placebo: 31 (10 tot 56) op 1 000 voor fesoterodine, 63 (12 tot 127) voor oxybutynine, 18 (1 tot 33) voor trospium en 13 (1 tot 26) voor solifenacine; bij directe vergelijking meer behandelingsstop omwille van ongewenste effecten met fesoterodine dan met tolterodine (matig niveau van bewijskracht) en met oxybutynine (hoog niveau van bewijskracht)
- onvoldoende bewijs om een specifiek geneesmiddel aan te bevelen in functie van de patiëntkenmerken.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de geneesmiddelen voor de behandeling van urge-incontinentie globaal gezien eenzelfde gering effect hebben. Bij de therapeutische keuze moeten we het bijwerkingenprofiel in rekening nemen. Het bewijs op het vlak van therapietrouw en veiligheid op lange termijn ontbreekt.

Financiering van de studie

Het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, V.S.) hielp mee met het opstellen van de kernvragen, reviseerde de methodologie, de gegevensanalyses, en ook de interim- en de finale rapporten.

Belangenconflicten

Drie van de vijf auteurs kregen fondsen van het AHRQ; de twee overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit en is gebaseerd op een uitgebreide zoektocht in de Engelstalige literatuur. De onderzoekers onderzochten de belangrijkste vormen van bias in de originele studies (sequentie en **geheimhouding van de toewijzing, intention to treat analyse** en blinding) en deden afzonderlijke analyses voor de studies van geringere kwaliteit. Globaal was het risico van bias volgens hen gering. Aan de hand van metaregressie- en subgroepanalyses waarbij ze rekening hielden met de kwaliteit van de evidentie, konden ze slechts aan een deel van de conclusies een niveau van bewijskracht toekennen. Ze evalueerden ook de **externe validiteit** (type onderzoekspopulatie) en de toepasselbaarheid van de studieresultaten (studieduur, gelijktijdige behandelingen). De onderzoekers beperkten zich tot Engelstalige publicaties, gingen niet na of er eventueel sprake was van **publicatiebias** en namen geen contact op met de auteurs van de originele studies, zelfs niet wanneer ze dubbele publicaties ontdekten. Ze vermoeden een selectieve rapportering van ongewenste effecten in de originele studies. Verder vermelden ze ook dat de definities voor verbetering van urine-incontinentie en het meten van de kwaliteit van leven niet eenduidig waren in de originele studies. Ze benadrukken dat de directe vergelijkingen tussen de verschillende geneesmiddelen zeer beperkt zijn, en dat de gegevens niet volstaan om te besluiten welke kenmerken (ras, ernst van de urine-incontinentie en co-morbiditeit, enz.) het succes van de behandeling beïnvloeden.

Resultaten in perspectief

In 2008 publiceerde Minerva de bespreking van een meta-analyse van dezelfde hoofdauteur over het effect van alle niet-chirurgische behandelingen van urine-incontinentie bij vrouwen^{1,2}. Bekkenbodempieroefeningen met blaastraining, en oxybutynine en tolterodine hadden een gunstig effect, terwijl orale hormonale behandeling het risico van incontinentie verhoogde. Voor bekkenbodempieroefeningen met of zonder biofeedback, periurethrale injectie van bulkmiddelen en medische apparaten waren de resultaten tegenstrijdig. Men kon geen winst aantonen voor elektrische stimulatie, adrenerge medicatie of duloxetine. In de hier besproken meta-analyse beperkten de auteurs zich tot de evaluatie van geneesmiddelen. Ze includeerden studies met alle types incontinentie, behalve incontinentie als gevolg van neurologisch lijden. De studies waren van korte duur (maximum twaalf weken). Het effect op het herstel van incontinentie was gering (bij minder dan 1 patiënte op 5) en dat ten koste van frequente uitval omwille van ongewenste effecten. In kosteneffectiviteitsanalyses over langere periodes, stopte meer dan 50% van de vrouwen de behandeling binnen het jaar³. Hay-Smith et al. stelden reeds in 2002 vragen over de klinische relevantie van de werkzaamheid van deze geneesmiddelenklasse (in die tijd vooral oxybutynine)⁴. Anticholinergica resulteerden in een statistisch significant relatief risico voor continentie of verbetering van incontinentie (RR 1,41; 95% BI van 1,29 tot 1,54), dat in de praktijk overeenkwam met één episode van urine-incontinentie minder per 48 uur voor vrouwen met 5 episodes per 12 uur of 8 episodes per 24 uur.

In 2012 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review over het effect van anticholinergica bij de behandeling van een overactieve blaas⁵. De auteurs groepeerden de resultaten van 86 RCT's (70 parallele groepen studies en 16 crossover studies), met vergelijking versus placebo of andere actieve medicatie (dezelfde geneesmiddelen als in de hier besproken meta-analyse plus propantheline en propiverine). Het opsporen van bias gebeurde zorgvuldig en is goed beschreven. Als uitkomstmaten kozen de auteurs voor kwaliteit van leven, genezing/verbetering van incontinentie en monddroogte. Ze wijzen erop dat de middelen met ver-

traagde vrijstelling (tolterodine oraal en oxybutynine transdermaal) minder monddroogte veroorzaken dan de middelen met onmiddellijke vrijstelling. Oxybutynine (behalve bij transdermale toediening) leidt tot meer monddroogte dan tolterodine, dat op zijn beurt onder vorm van capsules met onmiddellijke vrijstelling meer monddroogte geeft dan solifenacine. Naarmate men de dosis solifenacine verhoogt (10 mg per dag in de plaats van 5 mg) verhoogt de werkzaamheid, maar de kans op meer monddroogte neemt toe. Een vergelijking van alleen de middelen met vertraagde vrijstelling zou een meerwaarde betekenen en zou nuttige informatie kunnen opleveren voor de clinicus.

De nieuwe urinaire spasmolytica zijn veel duurder dan oxybutynine en niet terugbetaald in België, behalve bij incontinentie door een neurogene hyperactieve blaas, te wijten aan een cerebraal letsel of een letsel aan het verlengde merg.

Ongewenste effecten

In hun discussie wijzen de auteurs van de hier besproken meta-analyse op de ongewenste effecten die men in RCT's niet heeft kunnen vaststellen, bv. hallucinaties met tolterodine⁶ en met oxybutynine⁷. Trosipium en tolterodine verlengen het QT-interval met risico van 'torsades de pointes'⁸. Patiënten met co-morbiditeit en co-behandelingen zijn niet opgenomen in de studies over urine-incontinentie. Patiënten die deze geneesmiddelen samen nemen met antihistaminica of met geneesmiddelen die cytochromen inhiberen hebben een relatief risico van 5,5 voor ventriculaire aritmieën (95% BI van 1,3 tot 22,3) of van 21,5 voor plotse dood (95% BI van 5,2 tot 88,3)⁹.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat de verschillende urinaire spasmolytica geregistreerd voor de behandeling van urge-incontinentie, niet als gevolg van neurologisch lijden, dezelfde werkzaamheid hebben. De effectgrootte is echter gering (urinecontinentie bij 1 vrouw op 5), en de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn niet bekend.

Voor de praktijk

De NHG-Standaard Incontinentie voor urine (2006) raadt aan om in de eerste plaats bekkenbodempieroefeningen uit te voeren bij stressincontinentie (geen geneesmiddelen) en blaastraining bij urge-incontinentie (of een gemengde vorm van incontinentie)¹⁰. Bij onvoldoende resultaat van blaastraining bij patiënten met urge-incontinentie kan men een anticholinergicum toevoegen. Er is geen voorkeur voor een bepaald anticholinergicum en de werkzaamheid is over het algemeen matig. Een regelmatige evaluatie van de balans tussen werkzaamheid en ongewenste effecten is nodig. Een Britse richtlijn van het National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2006) raadt aan om bij urge-incontinentie te starten met blaastraining¹¹. Bij falen van deze aanpak kan men oxybutynine met onmiddellijke vrijstelling voorschrijven. In het geval deze toedieningsvorm niet verdragen wordt, kan men overschakelen op alternatieven zoals darifenacine, solifenacine, tolterodine, trosipium of oxybutynine met vertraagde vrijstelling en de patiënten informeren over de ongewenste effecten van deze geneesmiddelen (niveau van aanbeveling: A – hoogste bewijskracht) en over de medicamenteuze interacties met mogelijk ernstige gevolgen. De hier besproken meta-analyse stelt deze aanbevelingen niet in vraag, maar benadrukt de geringe effectgrootte en wijst erop dat er geen onderbouwing is voor hun werkzaamheid en veiligheid op lange termijn.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten?

Klinische vraag

Welke op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formule (of berekening) geeft in vergelijking met een referentietest de meest precieze schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bij volwassenen?

Duiding

Gijs Van Pottelbergh, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Achtergrond

Een nauwkeurige schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is essentieel om chronische nierinsufficiëntie op te sporen en op te volgen¹. De Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule wordt hiervoor het meest gebruikt, maar is minder nauwkeurig bij hogere GFR-waarden en bij Afrikaanse patiënten. Omwille van deze beperkingen zijn andere formules op basis van serumcreatinineconcentratie ontwikkeld. Welke van deze formules het beste de GFR inschatten, is nog onduidelijk.

Referentie

Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. *Ann Intern Med* 2012;156:785-95.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE van 1999 tot 21 oktober 2011
- referenties van vroegere reviews
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: **cross-sectionele studies** bij volwassenen; vergelijking van minstens twee op serumcreatinineconcentratie gebaseerde GFR-formules met een **referentietest** (urinaire- of plasmaklaring van een exogene stof); gestandaardiseerde meting van de serumcreatinineconcentratie (geijkt of gecorrigeerd op basis van de isotopen dilutie massa spectrometrie van een referentiematrix²)
- exclusie van studies met minder dan 100 deelnemers en van studies die 24-uurs urinecollectie als referentietest gebruikten
- uiteindelijke inclusie van 20 studies op 100 gevonden artikels.

Bestudeerde populatie

- 12898 patiënten uit Noord-Amerika, Europa en Australië (N=12) en 2468 patiënten uit Azië en Afrika (N=8); 6 studies bij de algemene bevolking, 3 studies bij patiënten met chronisch nierlijden, 6 studies in het kader van niertransplantatie, 1 studie bij patiënten met kanker en 4 studies met een heterogene populatie.

Uitkomstmeting

- verschil tussen geschatte GFR met formule en gemeten GFR met referentietest:
 - ~ bias of systematische fout van de geschatte GFR, uitgedrukt als mediaan of gemiddeld verschil tussen de GFR-waarde van de formule versus de referentietest
 - ~ precisie of spreiding van de geschatte GFR-waarden rond de gemeten GFR-waarde
 - ~ accuraatheid van de geschatte GFR, uitgedrukt als het percentage van geschatte GFR-waarden die meer dan 30% afwijken van de gemeten GFR-waarde (P_{30})
- resultaten afzonderlijk weergegeven voor studies in Noord-Amerikaanse, Europese en Australische (westerse) populaties versus Aziatische en Afrikaanse (niet-westerse) populaties; subgroepanalyses onder meer volgens gemeten GFR.

Resultaten

- gebruik van vijf verschillende referentietesten (iothalemaat (N=6), DTPA (N=3), inuline (N=3), EDTA (N=4), iohexol (N=1) en variatie van merkers (N=1))
- vergelijking van MDRD-formule met CKD-EPI-formule in alle studies met Westerse studiepoulatie:
 - ~ bias (N=12): 14,6 tot -22 ml/min; met de MDRD-formule meer bias in 7 studies en minder in 5 studies
 - ~ precisie (N=10): CKD-EPI-formule preciezer dan MDRD-formule in 6 studies en even of minder precies in 4 studies
 - ~ accuraatheid (N=12): P_{30} = 59% tot 95%; met de MDRD-formule was P_{30} groter in 10 studies en kleiner in 2 studies
 - ~ CKD-EPI-formule accurater en minder gebiased dan MDRD-formule in studies met gemiddeld hogere GFR (>60 ml per minuut); MDRD-formule accurater en minder gebiased in studies met gemiddeld lagere GFR (<60 ml/min)
- in vijf van de acht studies met niet-westerse studiepoulatie verbeterde de accuraatheid van de gebruikte formule door een populatiegebonden factor (zoals etniciteit) toe te voegen.

Besluit van de auteurs

Noch de CKD-EPI-, noch de MDRD-formule is optimaal om de GFR voor alle populaties in te schatten. De keuze voor één bepaalde formule zal afhankelijk zijn van het feit of ze voor hogere of lagere GFR-waarden zal gebruikt worden. Vanuit het perspectief van de algemene praktijk en de volksgezondheid is de CKD-EPI-formule te verkiezen.

Financiering van de studie

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

Belangenconflicten

Alle auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende niet-commerciële instituten of stichtingen.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review heeft enkele belangrijke methodologische beperkingen: raadpleging van slechts één databank, onduidelijkheid over het aantal betrokken onderzoekers bij de inclusie van studies en bij de extractie van gegevens. Ook kunnen we uit de publicatie niet opmaken of de auteurs de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies op een gestandaardiseerde manier evalueerden. Wel is het positief dat alleen studies met een gestandaardiseerde serumcreatininebepaling (geijkt volgens de internationaal aanbevolen methode) geïncludeerd zijn. Dat maakt het mogelijk om verschillende GFR-formules met elkaar te vergelijken. De auteurs deden er ook goed aan om studies met een Westerse studiebevolking en studies met een niet-Westerse studiebevolking afzonderlijk te analyseren. Met andere oorzaken van heterogeniteit hielden de auteurs echter geen rekening. We denken hierbij aan belangrijke verschillen in studiebevolking (ras, leeftijd,...) en het gebruik van verschillende referentietesten om de GFR te meten. De betrouwbaarheidsintervallen van de gemeten GFR-waarden waren bovendien vaak zeer breed. Deze studie maakt ook geen onderscheid tussen screening, diagnose en opvolging van chronische nierinsufficiëntie.

De manier waarop het verschil in geschatte GFR-waarde versus referentietest werd uitgedrukt was sterk uiteenlopend en vaak ontbraken hierbij de betrouwbaarheidsintervallen. Desondanks slaagden de auteurs erin om een helder overzicht van de resultaten te brengen.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze systematische review kunnen we niet opmaken welke op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formule nu uiteindelijk te verkiezen is. De betrouwbaarheidsintervallen van de gebruikte parameters (bias, precisie, accuraatheid) van de MDRD- en de CKD-EPI-formules overlappen elkaar vaak. De MDRD-formule geeft meestal een betere schatting dan de CKD-EPI-formule bij lage GFR-waarden maar bij hogere waarden is het net omgekeerd. De conclusie van de auteurs dat de CKD-EPI-formule vanuit een maatschappelijk gezondheidsperspectief te verkiezen is, kunnen we betwisten. Wat geniet prioriteit: beperkte dalingen in GFR (bv. GFR tussen de 60 en 90 ml per minuut) juist inschatten of lagere GFR-waarden (GFR < 60) juist inschatten? Als we met een epidemiologische bril kijken, is het misschien beter om juist in te schatten hoe frequent een gedaalde GFR voorkomt bij een populatie. Voor de klinische praktijk is het echter vooral essentieel te beschikken over een betrouwbare schatting van de GFR-waarde van patiënten met een matig tot ernstig gedaalde nierfunctie. Dit heeft immers consequenties voor het huidige gezondheidsbeleid, zoals de opname van een patiënt in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie. Anderzijds blijkt uit een recente meta-analyse dat de CKD-EPI-formule accurater patiënten kon categoriseren voor mortaliteit en terminaal nierfalen³. Verder onderzoek over de klinische relevantie van de verschillende GFR-formules is daarom vereist.

Andere studies

In 2012 onderzochten Inker et al. in een cross-sectioneel onderzoek de bias, precisie en accuraatheid van een nieuwe CKD-EPI-formule op basis van serumcreatinine én serumcystatine C⁴. Serumcystatine C is net als creatinine een stof die door het lichaam geproduceerd en in de glomerulus gefiltreerd wordt, maar is

minder afhankelijk van de spiermassa van de patiënt. De precisie en de accuraatheid waren beter dan deze van een formule gebaseerd op serumcreatinine- of serumcystatine C-concentratie alleen. Andere studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat geen enkele van de huidige op serumcreatinineconcentratie gebaseerde formules optimaal is om de GFR bij alle patiënten en in alle situaties te schatten. Globaal genomen lijkt de CKD-EPI-formule accurater dan de MDRD-formule maar er is nog te weinig evidentie om in de klinische praktijk de MDRD-formule te vervangen door de CKD-EPI-formule.

Voor de praktijk

Screening naar chronische nierinsufficiëntie is alleen aangewezen bij patiënten met diabetes, hypertensie, een cardiovasculaire aandoening en een familiale voorgeschiedenis van nierfalen. Bij screening moet men zowel proteïnurie als nierfunctie in rekening brengen. De glomerulaire filtratiesnelheid is de beste parameter om de nierfunctie te bepalen. Zowel de aanbeveling van Domus Medica¹ als de richtlijn van NICE⁵ bevelen de MDRD-formule aan om de GFR te schatten. Op dit ogenblik zijn er geen argumenten om de MDRD-formule door de CKD-EPI-formule of een andere formule te vervangen. Hierbij moeten we ook rekening houden met het feit dat een dergelijke overschakeling niet evident zou zijn in de klinische praktijk, aangezien dit problemen zal opleveren om de evolutie van de GFR-waarden van een individuele patiënt verder op te volgen.

Referenties

1. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Chronische nierinsufficiëntie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu, oktober 2012.
2. Myers GL, Miller WC, Coresh J, et al; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006;52:5-18.
3. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012;307:1941-51.
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367:20-9. Erratum in: N Engl J Med 2012;367:681.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008.

Verminderen soja-isoflavonen de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen tijdens de overgang en de menopauze?

Klinische vraag

Wat is, in vergelijking met placebo, het effect van soja-isoflavonen op het aantal en de intensiteit van warmteopwellingen bij peri- en postmenopauzale vrouwen?

Duiding

Sabine De Weirdt, Inter-universitair Centrum voor Huisartsenopleiding

Achtergrond

Gedurende vele jaren is hormonale substitutietherapie (HST) met cyclische of continue inname van alleen oestrogenen of een combinatiepil aangeraden om de frequentie van warmteopwellingen tijdens de overgang en de menopauze te verminderen. Na de publicatie van studies die wezen op gevaarlijke ongewenste effecten zoals myocardinfarct, CVA, longembool en borstkanker¹⁻⁴, stellen richtlijnen momenteel voor om HST alleen te gebruiken aan de laagst mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke periode^{4,5}. Daardoor is de laatste jaren de interesse voor alternatieve behandelingen van warmteopwellingen sterk toegenomen. Zo onderzochten tal van studies het effect van sojavoeding en soja-isoflavonen op de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen. Bestaande systematische reviews en meta-analyses konden een positieve tendens aantonen, maar waren te heterogeen om definitieve besluiten te kunnen trekken.

Referentie

Taku K, Melby MK, Kronenberg F, et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012;19:776-90.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database tot en met 14 december 2010
- referentielijsten van relevante systematische reviews en geïnccludeerde studies
- contact met onderzoekers voor bijkomende informatie en niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusie van 19 RCT's in de systematische review en 17 RCT's in de meta-analyse (op 277 potentieel relevante publicaties)
- inclusiecriteria
 - ~ peri- of postmenopauzale vrouwen met klachten van warmteopwellingen
 - ~ evaluatie van soja-isoflavonen of chemisch gesynthetiseerde soja-isoflavonen aan een duidelijk vermelde dosis
 - ~ inclusie van minstens één controlegroep waarbij placebo hetzelfde uitzicht en dezelfde smaak had als het product met isoflavonen
 - ~ rapportering van het effect op de frequentie, de intensiteit of een samengestelde score van warmteopwellingen als individueel symptoom (frequentie x intensiteit)
 - ~ **parallelgroepen-** of **crossover studies**
 - ~ gepubliceerd in het Engels, Chinees, of Japanees
- exclusiecriteria
 - ~ gelijktijdig gebruik van andere behandelingen die een effect hebben op warmteopwellingen (oestrogenen, fyto-oestrogenen,...) in de interventie- en/of de controlegroep
 - ~ uitsluitend rapportering van totaalscores op menopauzale klachten- of subschalen
 - ~ carry-over effect niet uitgesloten in crossover studies.

Bestudeerde populatie

- meer dan 3000 peri- en postmenopauzale vrouwen uit tien verschillende landen; gemiddelde leeftijd 54 jaar (29-70); ook inclusie van vrouwen met borstkanker.

Uitkomstmeting

- verschil tussen soja-isoflavonen en placebo uitgedrukt als procentuele vermindering van de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen ten opzichte van de beginwaarden
- de deelnemers rapporteerden het aantal warmteopwellingen in een dagboek
- de deelnemers evalueerden de intensiteit van warmteopwellingen op basis van diverse schalen voor intensiteit
- meta-analyse met de intention to treat gegevens van de verschillende studies
- aanvullende sensitiviteits- en subgroupanalyses.

Resultaten

- frequentie van warmteopwellingen (N=13): 20,62% minder warmteopwellingen (95% BI van -28,38 tot -12,86; I² 67%) met soja-isoflavonen dan met placebo na een mediane inname van 54 mg per dag gedurende zes weken tot twaalf maanden
- intensiteit van warmteopwellingen (N=9): 26,2% vermindering in ernst van de warmteopwellingen (95% BI van -42,23 tot -10,15; I² 86%) met soja-isoflavonen versus placebo na een mediane inname van 54 mg per dag gedurende zes weken tot twaalf maanden
- een hogere genisteïneconcentratie (>18,8 mg per dag) halveerde de frequentie in vergelijking met een lagere concentratie (p=0,03)
- driemaal minder warmteopwellingen bij langerdurende interventies (>12 weken) (p<0,006).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat soja-isoflavonen significant werkzaam zijn dan placebo voor het verminderen van de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen. Verder onderzoek is noodzakelijk om de invloed te achterhalen van een complex gamma van factoren zoals dosis en toedieningsvorm, basisfrequentie van warmteopwellingen en duur van behandeling.

Financiering van de studie

Niet vermeld

Belangenconflicten

Twee van de vijf auteurs zijn actief betrokken bij het Soy Nutrition Institute (V.S.) en één van hen doet regelmatig consultancy voor producenten van sojavoeding en/of sojasupplementen.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en raadpleegden ook alternatieve bronnen. De twee **funnel plots** in functie van de eindpunten konden geen publicatiebias aantonen. Waar nodig contacteerden de auteurs de onderzoekers van de oorspronkelijke studies voor supplementaire informatie. Minstens twee auteurs includeerden de relevante studies en extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. In tegenstelling tot eerdere systematische reviews includeerden ze alleen studies met soja-isoflavonen. Niettegenstaande dit selectiecriteria bleef er een belangrijke heterogeniteit bestaan tussen de studies. De auteurs drukten de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies uit aan de hand van codes (A tot C). Het gebruik van een lettercode om de methodologische kwaliteit van een onderzoek weer te geven is echter weinig transparant en wordt niet meer als correct beschouwd⁶. **Concealment of allocation** was adequaat in slechts acht studies. Volgens vooraf vastgelegde sensitiviteitsanalyses had de methodologische kwaliteit geen invloed op de resultaten van de meta-analyse. Naast sensitiviteitsanalyses werden a priori subgroepanalyses opgezet om te achterhalen welke factoren het verschil in resultaat tussen de verschillende studies kunnen verklaren.

Interpretatie van de resultaten

Uit deze meta-analyse blijkt dat soja-isoflavonen meer verlichting van warmteopwellingen geven dan placebo. Ook in de placebo-groep was de frequentie en de intensiteit van warmteopwellingen echter gedaald met respectievelijk 29,62 en 21,41%. Uit deze meta-analyse blijkt alweer dat er een belangrijk **placebo-effect** bestaat bij de behandeling van warmteopwellingen. Zowel voor de frequentie als voor de intensiteit liepen de resultaten van de geïncludeerde studies sterk uiteen. Uit de subgroepanalyses blijkt dat deze variatie het gevolg is van een belangrijke heterogeniteit in studieduur (6-12 weken) en van de gebruikte doses soja-isoflavonen. Met een hogere concentratie genesteïne, het actieve product van soja-isoflavonen, bleek het effect ongeveer 50 tot 200% krachtiger en ook een langere behandelingsduur (>12 weken) verdrievoudigde de werkzaamheid. In België zijn twee geregistreerde geneesmiddelen op basis van soja-isoflavonen op de markt. In tegenstelling tot de maximaal toegelaten dosis van 40 mg soja-isoflavonen per dag (40 maal hoger dan de normale dagelijkse inname) voor een voedingssupplement, bevat het geneesmiddel per capsule 100 mg soja-isoflavonen (dus het dubbele van de mediane inname in de studie). De invloed van andere factoren zoals het metabolisme van de vrouw kon men niet identificeren wegens een tekort aan studies. Uit ander onderzoek weten we bijvoorbeeld dat soja-isoflavonen slechts bij 1/3 van de vrouwen worden omgezet in equol, een molecule die sterk gelijk op estradiol⁷. Bij gebrek aan dichotome uitkomstmaten (bijvoorbeeld minstens 50% reductie van het aantal warmteopwellingen) is het ook moeilijk om de klinische relevantie van de bekomen effecten te interpreteren. In de studie is ook niets gerapporteerd over de invloed van een daling in frequentie en intensiteit van warmteopwellingen op de levenskwaliteit van de vrouwen. Ook de ongewenste effecten zijn niet in kaart gebracht. Een Cochrane review toonde aan dat soja gepaard gaat met meer gastro-intestinale bijwerkingen⁸. Een langdurige inname van soja-isoflavonen (>5 jaar) zou ook kunnen leiden tot endometriale hyperplasie⁹. Het effect van fyto-oestrogenen op de incidentie van borstkanker is niet aangetoond¹⁰, daarvoor is verder onderzoek nodig.

Andere studies

Sinds het eerste klinische onderzoek in 1995 zijn er meer dan 50 nieuwe onderzoeken gepubliceerd die het effect evalueren van sojavoeding en soja-isoflavonen op warmteopwellingen. Naast placebogecontroleerd onderzoek zijn er ook studies met een actieve controlegroep. Carmignani et al. toonden in een RCT met zestig gezonde personen aan dat inname van soja-isoflavonen de warmteopwellingen evenveel verminderde als hormoontherapie (met estradiol en norethisteronacetaat)¹¹.

De Europese Food and Safety Authority (EFSA) concludeerde dat er onvoldoende evidentie is om een oorzakelijk verband aan te tonen tussen het gebruik van soja-isoflavonen en de vermindering van vasomotorische symptomen in de menopauze¹². Deze consensusgroep baseerde haar besluit op de resultaten van twaalf interventiestudies, waarvan er in de hier besproken systematische review drie uitgesloten waren omdat het interventieproduct soja-proteïnes of sojavoedsel was en geen isoflavonenextracten.

In 2009 vermeldde Minerva in een korte bespreking dat inname van soja-isoflavonen (voor osteoporose) warmteopwellingen en gastro-intestinale klachten doet toenemen¹³. In deze studie waren 'warmteopwellingen' echter een secundaire uitkomstmaat en misschien had de studie onvoldoende **power** om over het aantal warmteopwellingen iets te kunnen concluderen.

Minerva had eerder al aandacht voor andere niet-hormonale therapieën bij de behandeling van warmteopwellingen. Zowel voor zilverkaars¹⁴ als voor SSRI's (paroxetine, venlafaxine, en fluoxetine)¹⁵ bleek er op lange termijn onvoldoende bewijs te zijn over hun effect bij de behandeling van warmteopwellingen.

Besluit Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont op basis van zeer heterogene studies aan dat soja-isoflavonen de frequentie en de intensiteit van warmte-opwellingen significant verminderen in vergelijking met placebo. Het effect van deze interventie is afhankelijk van de gebruikte dosis en de behandelingsduur. Verder onderzoek is nodig om de ongewenste effecten en de veiligheid op lange termijn te evalueren. Zolang de veiligheid niet is aangetoond, zijn soja-isoflavonen voorlopig af te raden bij vrouwen met verhoogd risico van borstkanker.

Voor de praktijk

Na uitsluiting van andere oorzaken voor vasomotorische symptomen (zoals bv. hyperthyroïdie, ontwenningsverschijnselen of medicatie) kan men bij vrouwen vanaf 45 jaar starten met een aantal eenvoudige maatregelen zoals kleding in laagjes, verlagen van de omgevingstemperatuur en ademhalingsoefeningen¹¹. Het gebruik van soja-isoflavonen wordt in de richtlijnen niet aangeraden^{5,11}, enerzijds wegens de afwezigheid van evidentie over het (gewenste) effect op lange termijn (>12 maanden) en anderzijds omwille van nog onvoldoende gekende, mogelijk gevaarlijke ongewenste effecten. Vrouwen met contra-indicaties voor HST omwille van een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hormoonafhankelijke kankers (borst, baarmoeder of ovarium) en trombo-embolische of cardiovasculaire aandoeningen, komen evenmin in aanmerking voor een behandeling met soja-isoflavonen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) voor chronische pijnpatiënten?

Klinische vraag

Wat is het effect op lange termijn (één jaar) van transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) versus sham-TENS bij chronische pijnpatiënten?

Duiding

Jacques Devulder, Pijnkliniek
Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie

Oosterhof J, Wilder-Smith OH, de Boo T, et al. The long-term outcome of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment for patients with chronic pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain Pract* 2012;12:513-22.

Achtergrond

Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) is een niet-invasieve vorm van pijnbehandeling. Heel wat kortetermijnstudies tonen een pijnstillend effect aan van TENS, maar laten niet toe om iets te besluiten over het effect van TENS bij chronische pijnpatiënten¹. Tot op heden is er nog geen placebogecontroleerde studie uitgevoerd die een behandeling van meer dan drie maanden bestudeerde.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 165 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd ongeveer 50 jaar), meer dan 60% vrouwen, met niet-kankerpijn (ongeveer 25% perifere neuropathische pijn, 35% artrosepijn, 40% traumatische pijn) gedurende minstens zes maanden, doorgestuurd naar een multidisciplinaire universitaire pijnkliniek in Nederland
- exclusiecriteria: reeds vroeger behandeld met TENS, aangezichts- of hoofdpijn, verschillende pijnlocaties, CVA in voorgeschiedenis, nog in gerechtsprocedures verwickeld, onder psychologische behandeling, geen Nederlands spreken.

Onderzoekopzet

- unicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT
- interventiegroep (n=81): TENS
- controlegroep (n=82): sham-TENS (de display toont een lage intensiteit van 10 mA, maar er wordt uiteindelijk geen stroom geleverd)
- 82 patiënten die na tien dagen tevreden waren met de behandeling werden verder opgevolgd zonder de randomisatie te verbreken
- follow-up na één week, drie, zes en twaalf maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal tevreden patiënten met de behandeling = aantal patiënten die bereid waren om de behandeling verder te zetten; de datum waarop de patiënt de behandeling stopzette omdat hij er niet langer tevreden mee was werd gebruikt voor de **Kaplan-Meier overlevingscurve**; het verschil tussen beide groepen werd berekend met de **logrank test**
- secundaire uitkomstmaten: pijnintensiteit (uitgezet op een 10 cm-VAS) en gebruik van pijnmedicatie geregistreerd in een dagboek, zelf ervaren gezondheidsstatus (SIP - Sickness Impact Profile), belemmering door pijn (PDI - Pain Disability Index), aantal uren TENS
- **modified intention to treat analyse**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in Kaplan-Meier overlevingscurve tussen beide groepen ($p=0,79$); na één jaar was 30% van de patiënten in de TENS-groep tevreden versus 23% in de sham-TENS-groep

- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen
- 46% van de patiënten in de TENS-groep versus 54% in de sham-TENS-groep had huidproblemen, veroorzaakt door de elektrodes.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat TENS en sham-TENS na één jaar een gelijkaardig effect hebben bij patiënten met chronische pijn. Deze studie ondersteunt het bestaan van een placebo-effect op lange termijn.

Financiering van de studie

Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsontwikkeling en Onderzoek

Belangenconflicten

Niet vermeld

Methodologische beschouwingen

Vóór de randomisatie werden de patiënten geïnformeerd dat lage intensiteitsstimulatie met TENS even effectief is als hoge intensiteitsstimulatie. Daarover bestaat echter nog onduidelijkheid want sommige studies tonen aan dat hoge intensiteitsstimulatie effectiever is dan lage intensiteitsstimulatie². Na het aanbrengen van de elektrodes demonstreerde de fysiotherapeut bij alle patiënten het verschil tussen de tintelende sensatie van hoge intensiteitsstimulatie en afwezigheid van sensatie bij lage intensiteitsstimulatie. Het shamtoestel leverde in werkelijkheid geen stroom, maar door op de display toch een lage intensiteit van 10 mA aan te geven kon men bij de patiënt de indruk wekken dat hij een effectieve behandeling kreeg. Deze goed opgezette placebo-interventie vormt echter ook een probleem in deze studie. Er is aangetoond dat placebo multifactorieel werkt^{3,4}. Als men probeert om het **placebo-effect** van TENS in kaart te brengen, mag men dus verwachten dat de suggestie 'lage intensiteitsstimulatie werkt ook' het placebo-effect zal versterken. Voor de interpretatie van de resultaten (zie verder) was het dus misschien beter geweest om vóór de interventie helemaal geen uitleg te geven over de verschillende vormen van TENS. Omdat de patiënten de opdracht kregen het TENS-apparaat gedurende de ganse studieduur te gebruiken aan een intensiteit waarbij ze tintelingen voelden (niet mogelijk met het sham-toestel), waren ze per definitie ook niet blind voor de interventie. 70% van de sham-TENS-groep bleek echter overtuigd dat ze een actieve behandeling kreeg. Omdat het toestel alleen werd afgesteld door een niet aan het onderzoek verbonden technicus konden de behandelaars en de effectbeoordeelaars blind blijven voor de randomisatie. Het effect van deze blinding kunnen we echter in vraag stellen omdat aan de behandelaars alleen 'gevraagd' werd niets te vragen aan de patiënten over hun ervaringen met het gebruikte toestel. De auteurs beschouwen patiënttevredenheid als een klinisch zeer relevante primaire uitkomstmaat omdat ze refereert naar de afweging die patiënten maken tussen voordelen en ongewenste effecten van een behandeling. Volgens hen is het in deze setting bovendien moeilijk om betrouwbare resultaten te bekomen voor pijnvermindering omdat bij chronische pijnpatiënten voor elke vorm van therapie een grote studie-uitval te verwachten is⁵. Het was voor hen ook niet duidelijk hoe ze de drempel voor klinisch relevante pijnvermindering moesten definiëren. De auteurs hebben er wel goed aan gedaan om eveneens andere objectieve parameters te meten zoals medicatiegebruik.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie is wellicht de eerste studie die op lange termijn (één jaar) het effect wil nagaan van een langdurige TENS-behandeling versus placebo. In vroegere studies beperkte men zich tot vergelijkingen van één maand of enkele maanden¹. De langetermijnevaluatie is dus zeker een pluspunt. Op lange termijn waren evenveel patiënten tevreden met TENS als met sham-TENS. In beide groepen daalde de VAS-score voor pijn van gemiddeld 60 op 100 mm naar 30 op 100 mm wanneer patiënten de behandeling verderzetten. Deze studie toont aan dat zowel een actieve als een inactieve therapie de pijn, de pijnvermindering of het gezondheidsgevoel beïnvloeden. Het onderzoek bevestigt dus dat TENS eveneens een placebo-effect kan uitlokken. Maar de grootte van het placebo-effect kunnen we niet achterhalen omdat er een derde arm ontbrak die de natuurlijke evolutie van chronische pijn opvolgde. Zoals de auteurs zelf vermelden is het niet bekend bij hoeveel patiënten de pijn spontaan verbetert. Hiervoor was inderdaad een derde groep patiënten nodig die ofwel geen therapie (ethisch moeilijk aanvaardbaar) ofwel een medicamenteus placebo toe-

gediend kreeg. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met een **Hawthorne** effect. De interventie is immers zeer uitgebreid en er komen veel personen aan bod. De vraag blijft ook wat men de patiënt juist verteld heeft en welke positieve of negatieve suggestie men hierbij gaf. Indien de patiënt ervaart wat hij vooraf wenste te ervaren, is er veel kans dat dit een positief resultaat zal geven, wat de behandeling ook moge zijn. Hierover weten we niets. Die informatie lijkt wel cruciaal omdat naast een positieve suggestie, men ook negatieve suggesties kan opwekken wat dan aanleiding geeft tot een **nocebo-effect**. Ook deze informatie ontbreekt volledig in deze studie. Een meting van zowel positieve als negatieve suggestie had hier zeker een mooie aanvulling geweest⁶⁻⁸. Men heeft enkel de ongewenste effecten van de elektroden bekeken, maar misschien was het dragen van een TENS niet comfortabel of waren er andere negatieve oorzaken die de aanleiding waren om met TENS te stoppen.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat op lange termijn (één jaar) patiënten met chronische (langer dan zes maanden) niet-kankerpijn even tevreden zijn met TENS als met sham-TENS. Beide interventies hadden ook een gelijkaardig effect op pijnreductie en beperkingen door pijn. Uit deze studie kunnen we niet opmaken waaraan het belangrijke placebo-effect te wijten is.

Voor de praktijk

Op basis van de bestaande evidentie raden de richtlijnen van NICE en Prodigy TENS af als behandeling voor chronische ruggpijn^{9,10}. Deze studie levert geen bewijs voor enig positief effect van TENS voor de behandeling van chronische pijn. Alleen toont ze op lange termijn een belangrijk placebo-effect aan.

Referenties

1. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
2. Moran F, Leonard T, Hawthorne S, et al. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. *J Pain* 2011;12:929-35.
3. Cameron M. Placebo effect in TENS study. *Phys Ther* 1989;69:1118-20.
4. Michiels B. Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment. [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(3):25.
5. Turk DC, Rudy TE. Neglected factors in chronic pain treatment outcome studies--referral patterns, failure to enter treatment, and attrition. *Pain* 1990;43:7-25.
6. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nature* 2010;16:1277-83.
7. Crombez G. You may (not always) experience what you expect: in search for the limits of the placebo and nocebo effect. *Pain* 2011;152:1449-50. Comment on: van Laarhoven AI, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain* 2011;152:1486-94.
8. van Laarhoven AI, Vogelaar ML, Wilder-Smith OH. Induction of nocebo and placebo effects on itch and pain by verbal suggestions. *Pain* 2011;152:1486-94.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain. NICE clinical guideline 88, May 2009.
10. Prodigy. Back pain - low (without radiculopathy) – Management. What treatments are not recommended by NICE for chronic low back pain?

Wat is de plaats van actieve opvolging bij gelokaliseerde prostaatkanker?

Klinische vraag

Wat zijn de criteria voor actieve opvolging van gelokaliseerde prostaatkanker, welke factoren bepalen het wel of niet toepassen ervan en wat is de doeltreffendheid ten opzichte van een onmiddellijke curatieve aanpak?

Achtergrond

Als gevolg van de PSA-screening is de **cumulatieve incidentie** van prostaatkanker toegenomen, maar is de invloed van prostaatkanker op het aantal verloren levensjaren door kanker beperkt gebleven¹. Het klinische voordeel van een onmiddellijke curatieve behandeling met radicale prostatectomie of radiotherapie, met of zonder anti-androgene therapie, is dus waarschijnlijk minimaal¹. Bovendien veroorzaken deze therapieën vaak ernstige ongewenste effecten zoals impotentie, mictiestoornissen en darmfunctiestoornissen¹. Daarom worden actieve opvolging ('active surveillance', AS) en zorgvuldig afwachten ('watchful waiting', WW) als behandeling voorgesteld bij deze gelokaliseerde prostaatkankers.

Duiding

Ivan Leunckens, huisarts, lid redactie WZC Formularium

Referentie

Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:582-90.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- systematisch gezocht in MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials, Health Technology Assessment Database (tot augustus 2011)
- selectief gezocht in specifieke databanken, referentielijsten van geïncludeerde studies en systematische reviews, studies voorgesteld door experts.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: **observationale** studies bij mannen met prostaatkanker waarvoor AS of WW is opgestart; observationale en interventionele studies bij mannen met gelokaliseerde prostaatkanker waarbij AS of WW vergeleken worden met een actieve behandeling
- van de 2175 gevonden artikels via het systematische zoeken kwamen er 914 potentieel in aanmerking op basis van titel en abstract; 66 artikels werden op de selectieve manier gevonden; na onderzoek van de volledige tekst behoud van 195 papers, 2 eviderapporten en 2 economische evaluaties; uiteindelijk waren 121 publicaties relevant voor de review
- exclusie van ongepubliceerde data en niet-Engelstalige publicaties.

Bestudeerde populatie

- patiënten van verschillende leeftijd met gelokaliseerde prostaatkanker en uiteenlopende Gleason-score, PSA en aantal positieve biopsieën.

Uitkomstmeting

1. Hoe worden actieve opvolging en andere opvolgstrategieën gedefinieerd op basis van:

- ~ startcriteria (leeftijd, Gleason-score, aantal en percentage positieve biopsieën, PSA en PSA-verdubbelingstijd, beeldvorming, gedragskenmerken) bij de betrokken patiënten
- ~ opvolgparameters (Gleason-score, aantal en percentage positieve biopsieën, PSA, beeldvorming, gedragskenmerken)

2. Welke artsgebonden factoren (huisarts, arts die de diagnose stelt, arts aan wie een tweede opinie wordt gevraagd, klinische factoren), patiëntgebonden factoren (familiale betrokkenheid,

persoonlijke voorkeur, risicoperceptie, familiale voorgeschiedenis, sociale steun), zorgsysteem gebonden factoren (verzekeringsstelsel, beschikbaarheid van technologie, stad versus platteland, academisch versus privaat centrum) en communicatieve factoren (voorspellingsmodellen, beslissingsondersteunende middelen) bepalen waarom patiënten actieve opvolging krijgen?

3. Wat is het verschil in effect op korte en lange termijn van actieve opvolging versus een onmiddellijke curatieve behandeling op het vlak van prostaatspecifieke en globale mortaliteit, morbiditeit, incidentie van metastasen, levenskwaliteit en kosten?

Resultaten

1. Definitie van actieve opvolging

~ startcriteria (in 16 cohorten):

- Gleason-score (N=12): afkapwaarde meestal ≤ 6
- PSA (N=10): afkapwaarde $\leq 10 \mu\text{g/L}$ tot $\leq 20 \mu\text{g/L}$
- aantal positieve biopsieën (N=8): ≤ 2 tot ≤ 3

~ opvolgparameters (in 16 cohorten):

- Gleason-score (N=12)
- PSA (N=16) om de 3 tot 6 maanden
- rectaal toucher (N=14) om de 3 tot 12 maanden
- nieuwe biopsieën (N=14) om de 6 tot 18 maanden
- botscan (N=1)
- MRI van de prostaat (N=1)

2. 25 studies analyseerden verschillende factoren; slechts twee studies evalueerden de factoren specifiek voor AS

3. Geen enkele studie vergeleek AS met een onmiddellijke curatieve behandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er onvoldoende evidentie bestaat om te beoordelen of actieve opvolging een afdoende optie is bij mannen met gelokaliseerde prostaatkanker. Een gestandaardiseerde definitie om actieve opvolging duidelijk te kunnen onderscheiden van watchful waiting is nodig om de wetenschappelijke discordantie uit te klaren.

Financiering van de studie

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review is goed beschreven. Vijf onderzoekers zochten zeer uitgebreid in de literatuur. Volgens de auteurs is het wel mogelijk dat een aantal relevante onderzoeken niet zijn geïncludeerd omdat de zoekactie zich beperkte tot Engelstalige artikels en omdat abstracts van observationele studies mogelijk niet de juiste trefwoorden gebruikten. Eén van de vijf onderzoekers extraheerde de data. Alleen de studies die de doeltreffendheid vergeleken tussen een opvolgstrategie en een onmiddellijke behandeling werden met een gevalideerde² schaal beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Om de kwaliteit uit te drukken gebruikte men alleen een letter (A=laag risico van bias tot C=hoog risico van bias), wat de Cochrane Collaboration niet meer aanbeveelt³. De auteurs konden geen meta-analyse van kwantitatieve data uitvoeren wegens **klinische heterogeniteit**, mogelijke selectieve rapportering en aanzienlijke overlap van de populaties tussen verschillende studies die dezelfde databanken gebruikten. De belangrijkste kritiek van de auteurs op de gevonden studies is echter het feit dat men de termen 'active surveillance' (AS) en 'watchful waiting' (WW) niet op een gestandaardiseerde manier formuleerde. Zelfs studies die een duidelijk onderscheid maakten tussen AS en WW, gebruikten een brede waaier aan protocollen dat het voor de reviewers uiteindelijk niet meer mogelijk was om AS en WW van elkaar te onderscheiden.

Resultaten in perspectief

La Revue Prescrire berekende dat bij aantasting van één kwab, Gleason-score ≤ 7 , PSA ≤ 20 , het risico om te overlijden aan prostaatkanker beperkt is tot 0,5% per jaar⁴. Bij uitgebreidere aantasting, Gleason-score > 7 , PSA > 20 stijgt dat risico naar 4% per jaar. Tot op heden is er geen enkele manier om een duidelijk onderscheid te maken tussen kankers met laag risico en agressieve kankers. Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat een afwachtende houding in de plaats van een onmiddellijke curatieve behandeling gerechtvaardigd is bij gelokaliseerde prostaatkanker⁵. Sedert 2004 probeert men een onderscheid te maken tussen actieve opvolging en watchful waiting⁶. Dit literatuuronderzoek toont aan dat men de termen AS en WW vaak door elkaar haalt en dat er voor beiden geen duidelijke startcriteria bestaan. De afkapwaarde voor PSA was globaal genomen wel lager bij AS (tot 20 $\mu\text{g/L}$) dan bij WW (tot 50 $\mu\text{g/L}$). Leeftijd gebruikt men zelden als startcriterium. In het geval van actieve opvolging zijn de opvolparameters, de criteria om naar een curatieve behandeling over te schakelen en de curatieve behandeling zelf zeer heterogeen. Uit de 25 studies die in een multifactoriële analyse de beïnvloedende factoren voor AS of WW onderzochten (slechts twee studies met uitsluitend AS), kunnen we geen duidelijke conclusies trekken. Wel neigen artsen te kiezen voor een afwachtend beleid bij oudere patiënten, patiënten met meer co-morbiditeit, een lagere Gleason-score, goed-gedifferentieerde tumoren, laaggradige ziekte en lagere PSA. Niet gehuwd zijn, de wens om ongewenste effecten te vermijden, darmproblemen, urinaire problemen of angst waren patiëntgebonden factoren die vaak meespeelden bij de keuze voor actieve opvolging. Twee kwalitatieve studies en één enquête toonden aan dat de uroloog of de oncoloog het meeste invloed had op de keuze van de patiënt voor AS. Geen enkele studie vergeleek klinische uitkomstmaten tussen AS en onmiddellijke curatieve behandeling. Toekomstige klinische studies zijn dus niet alleen nodig om een optimaal protocol voor AS vast te leggen, maar ook om de ver-

gelijkende effectiviteit tussen AS en onmiddellijke actieve behandeling te onderzoeken. Grote bevolkingsgroepen en langetermijn follow-up zijn hierbij noodzakelijk.

Besluit Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont duidelijk aan dat er voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker zeer veel verwarring bestaat over de definitie van de termen actieve opvolging en watchful waiting. De bestaande literatuur laat niet toe om de factoren te identificeren die zouden toelaten een bepaalde keuze aan te bevelen. De enige goede aanpak is wellicht de patiënt goed te informeren over de voor- en de nadelen van de verschillende benaderingen.

Voor de praktijk

Zowel systematische als opportunistische screening met PSA-bepaling worden o.m. door Domus Medica⁷ afgeraden en sinds kort wordt PSA voor screening niet meer terugbetaald door de overheid⁸. De jury van de consensusvergadering stelt voor dat na diagnose van een gelokaliseerde prostaatkanker, actieve opvolging aanvaardbaar is, wanneer alle criteria gerespecteerd worden en op voorwaarde dat de patiënt akkoord gaat met een opvolging over een lange periode⁹. In deze omstandigheden is een geïnformeerde toestemming van de patiënt onvermijdelijk. Bij de beslissing om tot actieve opvolging over te gaan houdt de behandelende arts rekening met volgende criteria: de levensverwachting (> 10 jaar volgens de EAU-richtlijn), goede algemene lichamelijke toestand, gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico (Gleason-score ≤ 6 , T1-T2a, PSA < 10 ng/mL, < 2 (of < 3 volgens de richtlijn) positieve biopsieën en $< 50\%$ kanker in elke biopsie), de keuze van de patiënt (vaak afhankelijk van angst), het risico van ongewenste effecten in het geval van heelkunde (vooral incontinentie en impotentie). De beslissing om tot actieve opvolging of behandeling over te gaan, neemt men enkel na multidisciplinair overleg (MOC). Deze review verandert niets aan deze consensus.

Referenties

1. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
2. Owens DK, Lohr KN, Atkins D, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions--agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010;63:513-23.
3. Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
4. Traiter (ou non) les cancers localisés de la prostate. *Rev Presc* 2012;343:362-8.
5. Chevalier P. Prostaatkanker: conservatieve of onmiddellijke behandeling. *Minerva online* 28/11/2011.
6. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6.
7. Dossier Domus Medica. Prostaatkankerscreening.
8. URL: http://inami.fgov.be/care/nl/nomenclature/history/pdfrange/draagwijde__24n15.pdf
9. Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën. Consensusconferentie RIZIV. Brussel, 12 mei 2011.

Chi²-toets

De Chi²-toets gebruikt men voor het analyseren van categorische variabelen, bijvoorbeeld om te berekenen of twee of meer proporties van elkaar verschillen. Deze toets wordt gebruikt om geobserveerde data te vergelijken met data die we zouden verwachten op basis van de nulhypothese van onafhankelijkheid. Met behulp van de Chi²-waarde (E: Chi²-statistic) kan men uit een statistische tabel een p-waarde aflezen. Deze p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat op toeval berust.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinden 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

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 omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksoptzet 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.

Cross-sectioneel onderzoek (Syn: dwarsdoorsnede-onderzoek of transversaal onderzoek)

Dit is een vorm van observationeel onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden van cross-sectioneel onderzoek zijn het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Cumulatieve incidentie

De cumulatieve incidentie (*syn: risico*) is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. De cumulatieve incidentie berekent men door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder de ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Bijvoorbeeld, in een populatie van 10 000 personen worden gedurende één jaar twee nieuwe gevallen van coloncarcinoom vastgesteld; de (cumulatieve) incidentie van coloncarcinoom in deze populatie is dus 2 per 10 000 per jaar.

Externe validiteit

De externe validiteit of generaliseerbaarheid refereert naar de mate waarin het resultaat van het onderzoek veralgemeenbaar is naar andere populaties dan de studiepopulatie.

Funnel plot

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

Hawthorne effect

Dit is het (meestal gunstige) effect van een interventie op een onderzochte persoon, dat uitsluitend te wijten is aan het feit dat deze aan een onderzoek meedoet. De naam van dit effect is afkomstig uit studies in de jaren 1940 waarin in elektriciteitscentrales van de V.S. (Hawthorne) het effect van een verlicht werkblad gemeten werd op de productiviteit van de werknemers; men stelde vast dat ook in de controlegroep de prestaties verbeterden.

I² van Higgins

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

Intention to treat analyse

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.

Intention to treat modified

In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de intention to treat-populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

Kaplan-Meier curve

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

Klinische heterogeniteit

Het verschil of één van de verschillen tussen studies kan zich situeren op het niveau van de relatief uiteenlopende klinische kenmerken van de onderzochte populatie. In dit geval spreken we over klinische heterogeniteit. Het poolen van de resultaten aan de hand van het random effects model, zal onvoldoende preciese informatie opleveren over de verschillende subgroepen in de meta-analyse. Een analyse waarbij men heterogeniteit niet als een te corrigeren struikelblok aanziet, maar als een complementaire bron van informatie, zal voor de praktijk zinvoller zijn. Een meta-analyse met de individuele patiëntgegevens is hier een goed voorbeeld van.

Log-rank p-waarde

Met de log-rank test kan men nagaan in hoeverre de populaties van twee of meerdere overlevingscurves vergelijkbaar zijn. De log-rank p-waarde is de p-waarde van de log-rank test. Indien $p > 0,05$ zijn de populaties van de verschillende overlevingscurves niet vergelijkbaar.

Nocebo effect

Een nocebo is een ongewenst (en onaangenaam) effect van een product of interventie zonder fysiek therapeutisch effect.

Observationeel onderzoek (Syn: beschrijvend/epidemiologisch onderzoek)

Onderzoek waarbij geen interventie of experimentele behandeling wordt getoetst, noemt men observationeel of beschrijvend onderzoek. Vormen van observationeel onderzoek zijn: cohort-studies, dwarsdoorsnedeonderzoek, case-control onderzoek en ecologisch onderzoek.

Parallelgroepen studie

De meeste RCT's hebben een parallelgroepenopzet. Dit wil zeggen dat elk van de onderzoeksgroepen slechts één van de onderzochte behandelingen krijgt (bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel versus placebo).

Placebo-effect

Het placebo-effect (meestal, maar niet noodzakelijk, positief) is het effect dat niet verklaard kan worden op basis van een fysiopathologisch model, maar wordt toegeschreven aan andere factoren, zoals het natuurlijk verloop van de klacht of aandoening, de arts-patiënt relatie, of de verwachting (door patiënt, arts of onderzoeker) dat een bepaalde interventie of behandeling effect zal hebben.

Power

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

Publicatiebias (Eng: publication bias)

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan de aanwezigheid van publicatiebias onderzoeken door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncludeerd.

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.

Referentietest (Syn: gouden standaard – Eng: gold/criterion standard)

De referentietest of 'gouden standaard' is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische tests en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte.

Visueel Analoge Schaal - VAS (Eng: visual analogue scale)

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).

Amoxicilline bovenop symptomatische behandeling voor patiënten met matige tot zeer ernstige rhinosinitisklachten?

Referentie

Carbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis. A randomised controlled trial. JAMA 2012;307:685-92.

Duiding

Marieke Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Besluit Minerva

Er is op dit moment geen evidentie om bij de gemiddelde patiënt met rhinosinitisklachten antibiotica voor te schrijven bovenop een symptomatische behandeling. Uitzondering hierop zijn ernstig zieke of immuungecompromiteerde patiënten aangezien hun aandeel in de huidige klinische studies te beperkt was.

Werkzaamheid van influenzavaccinatie

Referentie

Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:36-44.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit Minerva

Uit dit literatuuroverzicht kunnen we besluiten dat influenzavaccinatie werkzaam is bij gezonde kinderen en volwassenen, maar dat bij deze doelgroep systematische vaccinatie niet aangewezen is. Herevaluaties van observationeel onderzoek bij ouderen hebben de geschatte doeltreffendheid van influenzavaccinatie tegen hospitalisatie en sterfte bijgesteld van >50% naar een veel kleinere waarde van <10%.

Diagnostische waarde van influenza sneltesten

Referentie

Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. Ann Intern Med 2012;156:500-11.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat influenza sneltesten een goede aantoonende kracht, maar een ontoereikende uitsluitende kracht bezitten om influenza te kunnen onderscheiden van griepachtige infecties. Hun plaats in de dagelijkse praktijk staat nog niet vast.

Kunnen het aantal consultaties en het antibioticagebruik voor acute luchtweginfecties bij kinderen effectief verminderd worden?

Referentie

Andrews T, Thompson M, Buckley DI, et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7:e30334.

Duiding

Samuel Coenen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), en Labo Medische Microbiologie, Vaccinatie- en Infectieziekten Instituut (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

Besluit Minerva

Niet of uitgesteld voorschrijven van antibiotica is effectief om het antibioticagebruik voor luchtweginfecties bij kinderen te optimaliseren. Samen met geschreven informatie (die ook de kinderen zelf aanspreekt) zou dit het consultatiegedrag kunnen verbeteren.

Neuraminidaseremmers tegen influenza (alle doelgroepen)

Referentie

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 1.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit Minerva

De nieuwe review van de Cochrane Collaboration over het effect van neuraminidaseremmers tegen influenza bij alle leeftijdsgroepen toont aan dat het verzamelen van de juiste en volledige evidentie problematisch kan zijn om tot bruikbare besluiten te komen. De eerder geformuleerde terughoudendheid in het gebruik van deze middelen blijft gehandhaafd. Vaccinatie en hygiënische maatregelen blijven de voornaamste preventiestrategie.