

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal Tien jaar Minerva 121

Vervolg op...

Metformine toevoegen aan insuline:
effectief op lange termijn? 123

Minerva Ingedikte voeding voor zuigelingen
met gastro-oesofagale reflux? 124
M. Van Winckel

Antipsychotica voor acute en chronische pijn
bij volwassenen 126
G. Hans

Nieuwe antidepressiva: een betere keuze? 128
P. Chevalier

Sertraline: betere keuze bij majeure depressie? 130
P. Chevalier

Een stapsgewijs zorgmodel voor preventie van
angst en depressie op oudere leeftijd 132
T. Declercq, T. Poelman

Clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie 134
P. Chevalier

EBM-begrippen

• Netwerk meta-analyses:
directe en indirecte vergelijkingen 136

Verklarende woordenlijst

November 2009

volume 8 ~ nummer 9



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



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

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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 belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- T. Declercq, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- G. Hans, Pijnkliniek, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

Tien jaar Minerva

De Raad van bestuur van Minerva wil deze gelegenheid te baat nemen om de oprichter, de gewezen afgevaardigde bestuurder en algemeen hoofdredacteur van Minerva het woord te verlenen in een editoriaal. Wij wensen Marc De Meyere bijzonder te danken voor zijn onverdroten inzet en enthousiasme om Minerva te hebben te water gelaten tien jaar geleden, maar ook om het schip de juiste koers te hebben laten varen in alle mogelijke omstandigheden. Zijn niet aflatende 'démarches' in Brussel hebben het mogelijk gemaakt de nodige financiering te krijgen en een goed contract af te sluiten met het RIZIV.

Bedankt Marc!

Minerva evolueert naar een klein bedrijf met elf personeelsleden (waaronder de twee hoofdredacteurs Pierre Chevalier en Marc Lemiengre) en vier producten: het Franstalige en Nederlandstalige tijdschrift, de Verklarende Woordenlijst en een website waarop alle publicaties zijn terug te vinden en waarop sinds kort ook een accrediteringsmodule functioneert. Daarenboven wordt sinds kort het dagelijkse bestuur geleid door een beheerder: Peter Stevens. De nieuwe Raad van bestuur van de v.z.w. bestaat uit Catherine Lucet, Jan Heyrman, Dominique Pestiaux, Michel Roland, Jan De Maeseneer en Etienne Vermeire.

In de nabije toekomst zal worden gestreefd om de Minervapublicaties in de vorm te gieten van een antwoord op concrete klinische vragen en als aanvulling op bestaande aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering.

Etienne Vermeire,
Voorzitter van de Raad van bestuur

Minerva: tien jaar! Uniek en onvervangbaar

Na meer dan tien jaar Minerva is het zinvol om stil te staan bij enkele basisvragen. Zijn de doelstellingen gerealiseerd? Wat zijn de sterke kanten van Minerva en wat zijn de beperkingen? Kunnen hieruit voorstellen geformuleerd worden voor het volgende decennium?

Wat volgt is de mening van iemand die het voorrecht had tien jaar hoofdredacteur te zijn van Minerva: dit editoriaal wordt aangeboden aan de redactieleden, de leden van de Raad van bestuur en de Algemene Vergadering, maar bovenal aan de meer dan 10 000 lezers, die momenteel bestaan uit huisartsen, apothekers en specialisten.

Zijn de doelstellingen gerealiseerd?

• Harde eindpunten

Wanneer we de EBM-logica volgen zou de invloed op het voorschrijfgedrag kunnen gelden als hard eindpunt. Dit effect werd tot hiertoe nog niet gemeten. Dat geldt trouwens ook voor de andere Belgische bronnen van onafhankelijke informatie.

• Zachte eindpunten

Informatiebron

Naar analogie met een enquête bij de lezers van de Folia en het Geneesmiddelenrepertorium door het BCFI¹, organiseerde een onafhankelijk instituut een lezersenquête in 2008². Hoewel het niet ging om een representatieve steekproef, kon men toch een idee krijgen over hoe de lezers omgaan met Minerva.

Abonnees lezen in de eerste plaats steeds de samenvatting en het besluit (80%). Enkel een minderheid neemt steeds de bespreking door (20%), de meerderheid 'soms'. Meer dan de helft consulteert Minerva ook tijdens de professi-

onele activiteit. De grote meerderheid vindt dat de artikels van goede kwaliteit zijn, wetenschappelijk onderbouwd en op een kritische manier geschreven. Verder erkent men dat het gaat om onafhankelijke informatie zonder invloed van de farmaceutische industrie. Minerva is voor de meesten een hulp bij de professionele activiteit, het advies voor de patiënten en bij het gesprek met de medische vertegenwoordigers. De overgrote meerderheid vindt dat Minerva hen meer vertrouwd maakt met EBM en een hulp is bij het voorschrijven van farmaca. Merkwaardig en heel belangrijk is de vaststelling dat de grote meerderheid vindt dat Minerva te weinig aansluit bij de dagelijkse praktijk en slechts de helft vindt dat de thema's telkens relevant zijn. Dit terwijl een meerderheid toch zegt dat Minerva vlot geschreven is en goed verstaanbaar. Een spijtige vaststelling is dat de verklarende woordenlijst bij driekwart van de respondenten onbekend is.

Gebruik in de opleiding

Gezien Minerva historisch is opgestart voor HAIO's (huisartsen in opleiding) zijn het tijdschrift én de verklarende woordenlijst een must voor de HAIO's. Tijdens alle artsenopleidingen en de huisartsenopleiding zeker, is EBM en 'kritisch lezen van vakliteratuur' een belangrijk onderdeel. Minerva is een belangrijk instrument naast andere onafhankelijke bronnen van wetenschappelijke informatie. Ook de seminariegroepen maken hier handig gebruik van. Gezien eindtoetsen de opleiding sturen, is het toch belangrijk om vast te stellen dat Minerva als bron, een conditio sine qua non is bij het schrijven van de scripties én bij de voorbereiding van de mondelinge en schriftelijke toetsen.

Referentiebron

Na tien jaar zien we dat andere tijdschriften en ook de andere onafhankelijke bronnen (BCFI, Project Farmaka, Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering, en BAP-COC) Minerva citeren als een waardevolle referentiebron.

Sterkte van Minerva

Ten opzichte van Belgische onafhankelijke informatiebronnen profileert Minerva zich door het zwaartepunt te leggen op een strenge methodologische bespreking van actuele oorspronkelijke artikels. Het is dus meer dan een doorgeefluik voor medische informatie. Eerst moet een artikel al voldoende indruk maken om te blijven hangen in het grofmazige sleepnet van de selectieprocedure, daarna passeert het nogmaals de fijnmazige kam van een kritische duider én een 'lastige' redactie. Als illustratie lichten we de jaargang van 2008 even door. Wat betreft de selectie van besproken artikels, stellen we vast dat bijna de helft van de besprekingen gaat over afzonderlijke RCT's, met daarnaast systematische reviews (7,5%), systematische reviews én meta-analyses (40%) en slechts 3 observationele studies (4,5%). In de 65 besproken artikels neemt de duider in 54% (n=35) van de gevallen de besluiten van de auteurs over. In 16% (n=10) verwerpt Minerva de besluiten van het artikel op basis van ernstige methodologische kritiek: uitgesproken publicatiebias, te kleine studies, te grote heterogeniteit, geen harde eindpunten. Tenslotte worden nog 30% (n=20) van de besluiten na toetsing aan de andere bestaande studies, met soms andere uitkomsten en met meer power, of na melding van ernstige ongewenste effecten uit farmacovigilantiestudies, uiteindelijk ook niet gevolgd. Aan de lezer wordt aanbevolen voorlopig de besluiten niet in de praktijk om te zetten. Concreet komt het er op neer dat Minerva in bijna de helft (46%) van de besproken artikels de besluiten van de auteurs niet overneemt. De meeste artikels komen uit zeer hoog gerangschikte internationale tijdschriften. Van de tien besproken artikels waarvan de besluiten om methodologische redenen niet worden gevolgd, komen er twee uit de Cochrane Library, en telkens één uit JAMA, Lancet, N Eng J Med en Arch Intern Med. Zes ervan zijn gefinancierd door de industrie, 3 door onafhankelijke bronnen en één door een onbekende bron. Het lag dan ook voor de hand dat Minerva lid werd van de International Society of Drug Bulletins, een internationaal netwerk van tijdschriften die onafhankelijk zijn van de farmaceutische industrie.

Een tweede sterke en unieke zijde van Minerva - midden de onafhankelijke bronnen - zijn de editoriaals waarin de redactie duidelijke standpunten inneemt over maatschappelijk relevante onderwerpen. Een selectie uit de vele voorbeelden: een waarschuwing tegen het gebruik van de Cox-2 remmers³ en tegen het gebruik van hormonale substitutie bij de menopauze⁴, een pleidooi voor een verantwoord gebruik van statines⁵, de beperkte plaats van antidepressiva⁶ en van geneesmiddelen bij dementie⁷, de blijvende waarde van de 'oude en goedkope' diuretica bij hypertensie⁸, en last but not least een steeds terugkerende waarschuwing tegen soms onvermoede belangenvermenging^{9,10}.

Beperkingen van Minerva

- De discrepantie tussen de besproken artikels en de werkelijke epidemiologie in de eerste lijn

Minerva is afhankelijk van het aanbod in de internationale literatuur. Een interne evaluatie in 2003 en 2004 bracht aan het licht dat de cardiovasculaire, locomotorische, respiratoire en psychische problematiek samen 58% van de artikels uitmaakte. Alle andere items scoorden onder de 5%. Bij het scoren van de jaargang 2008 is er eenzelfde trend. Cardiovasculaire problemen scoren met 23% van de bijdragen het hoogst, gevolgd door metabole (diabetes) en locomotorische met 18,5%. Psychische en respiratoire thema's volgen dan met respectievelijk 15 en 7,5%. Van deze laatste 5 gaan er 4 over astma en COPD. Van de 65 besproken studies in 2008 gaan er slechts twee over infecties van de bovenste luchtwegen en geen enkele over lage luchtweginfecties. Dit alles staat in schrilte tegenstelling tot de werkelijke pathologie die de arts ontmoet in de eerste lijn. De bedoeling van Minerva dient toch te zijn om zeker de frequente pathologieën regelmatig aan bod te laten

komen, wat nu onvoldoende het geval is. Een voorbeeld hiervan is het feit dat infecties nauwelijks aan bod kwamen, en dat Minerva hierdoor de kans miste om, samen met de andere onafhankelijke informatiebronnen, de campagne voor verantwoord voorschrijven van antibiotica mede te onderbouwen en te promoten. Het blijft ook belangrijk om te toetsen in welke mate de aangeboden informatie echt gaat over patiënten die de huisarts verzorgt. Zo stelden we vast dat de zorg voor chronische zieken met co-morbiditeit en hoogbejaarden zelden in het stuk voorkwam. RCT's zuiveren gewoonlijk hun populatie uit omwille van de homogeniteit. Dit is een verarming voor de huisarts in het veld, die gewoonlijk juist die mensen met co-morbiditeit moet behandelen.

- Minerva beperkt zich vooral tot RCT's

Als bouwsteen van EBM reikt een RCT de meest betrouwbare evidentie aan ter ondersteuning van een beleid. Het is dan ook logisch dat de meeste besprekingen gaan over RCT's, systematische reviews en meta-analyses. Sinds enkele jaren ervaart ook Minerva de grenzen van deze optie. Een editoriaal van 2007⁶ verwees naar het standpunt van J.-P. Vandenbroucke hierover: observationele studies kunnen evenwaardig zijn aan RCT's¹¹. Een ander editoriaal stelde duidelijk dat niet alle vormen van zorg zich lenen tot deze onderzoeksmethode: chirurgische interventies, zeer zeldzame ziektes, en preventieve interventies¹². Een ander voorbeeld hiervan is onder meer de palliatieve zorg. Hier mag men duidelijk de vraag stellen of we misschien ook niet te weinig rekening houden met de resultaten van kwalitatief onderzoek¹³ en van beschrijvend onderzoek, vooral dan over farmacovigilantie. In dat verband is er goed nieuws. De European Agency for the Evaluation of Medicinal Agents (EMA) start met een 'bulletin on safety information'¹⁴.

- Minerva is te moeilijk voor de doorsnee arts en apotheker

Het gebruik van heel wat termen uit het EBM-jargon overstijgt soms het niveau van de praktiserende arts en apotheker. Een belangrijke groep kreeg tijdens zijn opleiding hierover geen informatie. Waarschijnlijk beantwoordt Minerva niet voldoende aan de basisdoelstelling 'onderbouwde gegevens verspreiden... op een laagdrempelige manier'¹⁵. Bij vergelijking met La Revue Prescrire en Geneesmiddelenbulletin zien we dat deze tijdschriften er beter in slagen om op een meer bevattelijke manier het moeilijke EBM-jargon te vertalen voor de praktiserende huisarts en apotheker.

Voorstellen voor het komende decennium

In de traditie van Minerva, dient men na een analyse ook aanbevelingen als besluit te formuleren.

1. De grondige kritische analyse - sterkte van Minerva - ook toe passen op terreinen, waar niet onmiddellijk veel goed onderbouwde studies verschijnen. Infecties en antitussiva zijn hiervan voorbeelden. Een kritische analyse van de waarde van deze preparaten en hun plaats in een rationeel voorschrijven zou welgekomen zijn. Hierbij zou men kunnen evolueren naar het voorbeeld van La Revue Prescrire of Geneesmiddelenbulletin, die thematische dossiers publiceren.

2. Meer studies bespreken buiten de klassieke RCT's. Observationele studies en farmacovigilantie kunnen een belangrijke rol spelen bij de bepaling van de kosten-baten afweging. De studieduur van RCT's is gewoonlijk te kort om het aantal en de ernst van de ongewenste effecten aan het licht te brengen. Zo is het al lang bekend dat antitussiva niet werkzaam zijn¹⁶ maar het is slechts recent door observationele studies aangetoond dat er frequent ernstige ongewenste effecten zijn en dat zelfs meer dan 100 kinderen hierdoor zijn overleden¹⁷. Als gevolg hiervan verbood de overheid in het VK het gebruik van antitussiva bij kinderen. Een goed onderbouwd dossier zou ook een dergelijke beslissing voor België kunnen versnellen.

3. Leesbaarheid en toegankelijkheid bevorderen voor de praktiserende arts en apotheker omdat een grote groep geen opleiding had in EBM. Minerva kan geen select EBMBlad voor de happy few zijn, maar een blad dat leesbaar is voor alle artsen en apothekers. Men kan zeker nog meer aandacht geven aan de vertaalbaarheid naar de praktijk. Het e-learning pakket dat via de website functioneert kan geïnteresseerden zeker ondersteunen hun EBM-kennis bij te schaven.

4. Uit bovenstaande analyse volgt dat de redactie best dient uitgebreid te worden. Gezien de uitbreiding van abonnees naar specialisten in de eerste lijn (meer dan 1 000 abonnees), zou één of meerdere specialisten in de redactie een verrijking betekenen, zowel om de selectie open te trekken als voor de discussie in de redactie. Uit de jaarlijkse evaluatievergadering blijkt ook de nood aan een methodoloog, minstens als consultant.

Hopelijk brengt deze bijdrage een levendige discussie op gang, niet alleen bij de redactie, maar ook bij de lezers: de website nodigt u uit.

Ten slotte wil ik alle personen die Minerva hebben opgericht, alle redactieleden en de andere personeelsleden bedanken voor hun loyaliteit, hun enthousiasme en hun inzet. Dank ook aan de organisaties die ons daadwerkelijk hebben gesteund: het ICHO, de Franstalige en Nederlandstalige Academische Centra voor Huisartsgeneeskunde, Domus Medica, de Société Scientifique de Médecine Générale, alle mutualiteiten verenigd in het Internu-tualistisch Agentschap én last but not least: het RIZIV.

Minerva: het ga je goed!

Prof. Em. Marc De Meyere,
hoofdredacteur Minerva 1998-2008

Referenties

1. Laekeman C, Billiet J, Bouffieux ML, Bogaert M. Folia en gecommentarieerde geneesmiddelenrepertorium: opinie lezers en leesgedrag bemoedigen en verrassen. Tijdschr Geneeskunde 2004;60:1289-97.
2. Hauttekeete L, De Moor K, Mechant P. Lezersonderzoek Minerva. MICT Gent 2008.
3. van Driel M, Chevalier P, Jansens I. Cox-2-selectieve NSAID's: evaluatie na vijf jaar. Minerva 2003;2(8):126-9.
4. Lemiengre M. Hormonale substitutie: het einde van een illusie? [Editoriaal] Minerva 2002;31(7):358-62.
5. Cholesterol en cardiovasculair risico. [Editoriaal] Minerva 2004;3(3):35.
6. De Meyere M. Depressief onderzoek. [Editoriaal] Minerva 2007;6(5):69.
7. Michiels B. Medicamenteuze behandeling van dementie. Minerva 2008;7(9):130-1.
8. Decort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. Minerva 2004;3(2):29-31.
9. De Meyere M. Verborgene manipulatie: Minerva niet kritisch genoeg? [Editoriaal] Minerva 2004;3(2):18-9.
10. De Meyere M. Is academische geneeskunde te koop? [Editoriaal] Minerva 2000;29(6):264.
11. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomized trials? Lancet 2004;363:1728-32.
12. Lemiengre M. Passend bewijs: een verkenning van de grens van 'Evidence-Based Medicine'. [Editoriaal] Minerva 2008;7(4):49.
13. Chevalier P. Zorg bij het levenseinde: is er ook hier nood aan 'evidentie'? [Editoriaal] Minerva 2008;7(9):129.
14. EMEA. New EMEA transparency policy measures. Website. 2009.
15. ICHO. Literatuurproject. Intern rapport, 1996.
16. Declercq T, Matthijs J, De Meyere M. De plaats van hoestwerende middelen bij aanpak van acute luchtweginfectie. Tijdschr Geneeskunde 2006;62:983-8.
17. FDA: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm; in verband met rapporten: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4323s1-00-index.htm> (zie slides Akhavan-Toyserkani).

Vervolg op...

● Metformine toevoegen aan insuline: effectief op lange termijn? P. Chevalier

Metformine is het enige orale antidiabeticum dat het cardiovasculaire risico doet dalen. Dat is aangetoond in een RCT (UKPDS-studie) met cardiovasculair risico als eindpunt. In Minerva verscheen in 2009 een bespreking van een systematische review van RCT's die het effect van orale antidiabetica op het vlak van cardiovasculaire accidenten (niet voorzien als specifiek eindpunt) onderzochten¹. In vergelijking met de andere orale antidiabetica en met placebo reduceert alleen metformine de cardiovasculaire mortaliteit (OR 0,74; 95% BI van 0,62 tot 0,89). Wat is het effect versus placebo van de toevoeging van metformine aan insuline bij type 2-diabetes?

Op deze vraag werd een antwoord gezocht in een RCT (2009)² bij 390 patiënten tussen 30 en 80 jaar oud. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van micro- en macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Na een follow-up van 4,3 jaar had de associatie geen enkel statistisch significant effect op de samengestelde uitkomstmaat (HR 0,92; 95% BI van 0,72 tot 1,18). De associatie was wel effectiever dan placebo voor het secundaire macrovasculaire eindpunt (HR 0,60; 95% BI van 0,40 tot 0,92; p=0,04; ARR -6,1%; 95% BI van -10,5 tot -1,5%, p=0,04; NNT 16; 95% BI van 9 tot 67). Er was ook een geringere gewichtstoename, een betere glykemiecontrole en minder nood aan insuline. Voor bloeddruk, lipidenwaarden en hypoglykemie waren er geen verschillen. Het feit dat de associatie geen positief effect had op microvasculaire uitkomsten kan verklaren waarom er geen gunstig resultaat was voor het primaire eindpunt (waarvan microvasculaire uitkomsten een onderdeel waren). Voor het uitblijven van een gunstig effect op microvasculaire uitkomsten suggereren de auteurs twee redenen: geen verschil voor bloeddrukwaarden en een onvoldoende groot verschil voor de HbA1c-waarden. Daarnaast kan ook onvoldoende power van de studie als verklaring gelden. Een langere follow-up zou interessant geweest zijn. In observationeel onderzoek is er immers aangetoond dat intensieve behandeling van type 2-diabetes (op het vlak van betere glykemiecontrole) een groter voordeel biedt op langere termijn³.

In deze RCT heeft het toevoegen van metformine aan insuline bij type 2-diabetes geen effect op het primaire samengestelde eindpunt (micro- en macrovasculaire uitkomsten). De associatie heeft eventueel wel een effect op het vlak van macrovasculaire preventie (secundaire uitkomstmaat), maar dat moet nog bevestigd worden.

Referenties

1. Chevalier P. Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten. Minerva 2009;8(5):72.
2. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169:616-25.
3. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. Minerva 2009;8(6):74-5.

Ingedikte voeding voor zuigelingen met gastro-oesofagale reflux?

- **Klinische vraag** Wat zijn het effect en de veiligheid van ingedikte voeding op de symptomen van gastro-oesofagale reflux (GOR) bij gezonde zuigelingen?
- **Achtergrond** Ingedikte voeding wordt door de zuigelingenvoedingsindustrie sterk gepromoot voor de behandeling van GOR bij zuigelingen. De meest recente (2004) van drie systematische reviews toonde aan dat ingedikte voeding op korte termijn de frequentie en de ernst van regurgitatie doet afnemen bij gezonde zuigelingen¹. Sindsdien zijn er verschillende nieuwe studies uitgevoerd over dit onderwerp. Een nieuwe systematische review wil nagaan of ingedikte voeding effectief en veilig is voor de behandeling van GOR en welk indikingsmiddel het meest effectief is.

Analyse

M. Van Winckel

Referentie

Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed intervention on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268-e1277.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials van 2008, MEDLINE van 1966 tot 2008, EMBASE van 1980 tot 2008, CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature)
- congressen over pediatrie gastro-enterologie
- literatuurlijsten van gevonden artikels, reviews en meta-analyses.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde RCT's waarin zuigelingen-voeding met indikingsmiddel gedurende meerdere dagen vergeleken werd met placebo of geen interventie, gezonde zuigelingen (<24 maanden) met gastro-oesofagale reflux (om het even hoe gedefinieerd), gelijk welke dosering of aard van het indikingsmiddel (johannesbroodboompitmeel, rijstzetmeel of maïszetmeel), rapportering van minstens één primaire uitkomstmaat
- exclusiecriteria: geen RCT, geen rapportering van één van de vooraf bepaalde eindpunten, titel of abstract niet relevant
- uiteindelijk 14 parallelgroepen of crossover RCT's met een studieduur van één tot acht weken opgenomen.

Bestudeerde populatie

- 877 gezonde zuigelingen van dertien dagen tot twaalf maanden oud met gastro-oesofageale reflux.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: symptomen of verbetering van symptomen van GOR (zoals regurgiteren, braken, kokhalzen, lastig zijn) geëvalueerd door de ouders/oppassers van het kind en/of door de behandelende arts, verwickelingen van GOR (respiratoire klachten, verminderde gewichtstoename), ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: 24 uur-slokdarm-pH-metrie: percentage van de tijd met pH <4, aantal episodes met pH

<4, aantal episodes met pH <4 die langer dan vijf minuten duren, langste episode met pH <4

- analyse volgens **fixed effects model** en (indien heterogeniteit aangetoond) volgens **random effects model**.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten

- significante stijging van het aantal zuigelingen zonder regurgitatie (RR 2,9 met 95% BI van 1,7 tot 4,9; NNT 6 met 95% BI van 4 tot 10) met indikingsmiddel versus geen interventie of placebo (drie studies met samen 327 zuigelingen)
- significante vermindering van het aantal episodes van regurgitatie en braken per dag (WMD -1,4; 95% BI van -2,5 tot -0,2 volgens random effects model; I² = 94%) met ingedikte versus gewone voeding (twee studies met samen 144 zuigelingen)
- significant meer gewichtswinst (WMD 3,7 g/d; 95% BI van 1,55 tot 5,80 volgens random effects model; I² = 68%) met ingedikte versus gewone voeding (vier studies met samen 265 zuigelingen); drie andere studies zonder verschil in gewichtswinst konden niet gepoold worden.

Secundaire uitkomstmaten

- geen significant verschil in percentage van de tijd met pH <4 en in aantal episodes met pH <4 die langer dan vijf minuten duren
- wel significante daling van de duur van de langste episode met pH <4 (twee studies met 116 zuigelingen)
- geen ernstige ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat indikken van de voeding slechts matig effectief is voor de behandeling van gastro-oesofagale reflux bij gezonde zuigelingen.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: de auteurs vermelden dat ze geen financiële belangen hebben met betrekking tot dit artikel.

1. Craig WR, Hanlon-Deerman A, Sinclair C, et al. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.
2. Carroll AE, Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of nonpharmacological and nonsurgical therapies for gastro-oesophageal reflux in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:109-13.
3. Huang RC, Forbes DA, Dabies MW. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 3.

4. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32: S1-31.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met (waar mogelijk) meta-analyse is methodologisch correct uitgevoerd en beschreven. Twee onderzoekers zochten, onafhankelijk van elkaar, uitgebreid in de literatuur. Wegens het beperkte aantal studies was er geen funnel plot mogelijk. **Publicatiebias** kan dus niet uitgesloten worden. Eveneens twee onderzoekers beoordeelden, onafhankelijk van elkaar, de kwaliteit van de geïncludeerde studies aan de hand van volgende criteria: methode en blinding van randomisatie, blinding van deelnemers, behandelaars, effectbeoordelaars en gegevensverwerkers, toepassing van een **intention to treat analyse**, volledigheid van opvolging (minstens 80% vereist voor goede kwaliteit). Van de veertien geïncludeerde studies is het maar voor zes studies duidelijk dat ze geblindeerd verliepen en slechts acht studies gebruikten een intention to treat analyse. Er werd wel in dertien studies een opvolging van minstens 80% bereikt.

Voor elk vooropgesteld eindpunt kon slechts een zeer beperkt aantal studies gepoold worden. Statistische heterogeniteit werd berekend met de Chi²- en de I²-test. Alleen voor de eindpunten 'aantal zuigelingen zonder regurgitatie' en 'duur van de langste refluxepisode' werd de analyse met een fixed effects model uitgevoerd. Wegens de grote heterogeniteit moest in de andere meta-analyses een random effects model gebruikt worden.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review bevestigt de bevindingen van vroeger onderzoek¹⁻³ dat indikking van de voeding het aantal regurgitatie in beperkte mate doet afnemen. We moeten deze conclusie echter voorzichtig interpreteren. Het blijft gaan om een beperkt aantal studies (veertien t.o.v. zes in de meest recente Cochrane meta-analyse) met vaak methodologische beperkingen. Zo is het van heel wat studies onduidelijk of ze blind werden uitgevoerd. Volledige blinding is overigens moeilijk haalbaar gezien de textuur van de voeding voor zowel de ouders als de onderzoekers zichtbaar is. Geen of onvolledige blinding kan tot een overschatting van het behandelingseffect geleid hebben. De meeste studies zijn bovendien gesponsord door de zuigelingenvoedingsindustrie en het is niet duidelijk in welke stappen van het onderzoek de sponsor is tussengekomen. De verschillende definities die voor GOR in de verschillende studies gegeven worden, maakt interpretatie van de resultaten moeilijk.

Slechts drie studies vermelden ongewenste effecten van indikking zoals diarree, moeilijkheden bij het drinken en allergische reacties met johannesboompitmeel. De geïncludeerde studies hadden echter te weinig power en waren van te korte duur om de veiligheid van ingedikte voeding op lange termijn te beoordelen. Door het tekort aan vergelijkende gegevens kunnen we tot slot geen uitspraak doen over welk indikkingsmiddel te verkiezen is.

Voor de praktijk

Regurgiteren komt zeer frequent voor bij gezonde zuigelingen en is een fysiologisch verschijnsel waarbij geruststelling van de ouders volstaat. Uit deze studie blijkt dat indikken van de voeding slechts een beperkte invloed heeft op het aantal regurgitatie. Enkel bij optreden van complicaties van GOR zoals onvoldoende bijkomen in gewicht, voedselweigeren, lastig zijn tijdens of na de maaltijden, respiratoire symptomen wordt gesproken van refluxziekte (GOR). Het is niet duidelijk hoeveel zuigelingen met GOR in de studie zijn opgenomen. Uit de studie blijkt wel dat indikken van de voeding weinig invloed heeft op andere refluxklachten en dat de pH van de slokdarm erdoor weinig beïnvloed wordt. Andere behandelingsmogelijkheden zoals verhoging van het hoofdeinde, histamine-2-receptorantagonisten, PPI's en heelkundige ingreep kunnen, afhankelijk van de ernst van GOR, overwogen worden⁴.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse kan alleen besluiten dat indikken van de voeding resulteert in een beperkte vermindering van het aantal regurgitatie bij zuigelingen met gastro-oesofagale reflux. Het is niet duidelijk hoeveel kinderen in deze studie refluxziekte hadden. Ingedikte voeding had wel geen invloed op andere refluxsymptomen.



Antipsychotica voor acute en chronische pijn bij volwassenen

- **Klinische vraag** Wat is het nut van antipsychotica als adjuvante behandeling van acute en chronische pijnsyndromen bij volwassenen?
- **Achtergrond** Antipsychotica worden reeds geruime tijd als adjuvante behandeling (vaak bij opioïden) gebruikt voor uiteenlopende pijnsyndromen. In een vroegere studie hadden antipsychotica een negatieve invloed op de evolutie van instabiele angina pectoris en deden ze de mortaliteit toenemen¹. Uit een eerdere meta-analyse bleek dat het effect op chronische pijnsyndromen niet eenduidig is aangetoond. Atypische antipsychotica waren in deze meta-analyse evenwel niet opgenomen².

Analyse
G. Hans

Referentie

Seidel S, Aigner M, Ossege M, et al. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Pain, Palliative & Supportive Care Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PsychLIT/PsycINFO tot oktober 2007
- literatuurlijsten van gevonden studies
- reviews opgenomen in de Cochrane Database of Systematic Reviews en de Database of Abstracts of Reviews and Effectiveness
- auteurs, farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies over het pijnreducerende effect van antipsychotica als monotherapie of als adjuvante therapie in vergelijking met geen behandeling, placebo of een andere pijnstillende behandeling bij volwassen mannen en vrouwen met acute en/of chronische pijn van uiteenlopende ernst
- exclusiecriteria: niet-gerandomiseerde studies, case reports, observationele studies, patiënten met pijn uitgelokt door andere geneesmiddelen, beoordeling van pijn door de hulpverlener
- 51 studies gevonden, waarvan elf (met negen verschillende orale antipsychotica) geïnccludeerd.

Bestudeerde populatie

- 770 volwassen mannen en vrouwen (n=30 tot 316 per studie) met acute of chronische pijn
- ernst van de pijn bij aanvang van de behandeling niet bepaald
- onderliggende oorzaak: onder andere trigeminusneuralgie (N=1), postherpetische neuralgie (N=1), spanningshoofdpijn (N=2), acute reumatische pijn (N=1), acuut myocardinfarct (N=1) en postoperatieve pijn (N=1).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewogen gemiddeld verschil (WMD) in pijnreductie tussen de behandelings- en de controlegroep; verschil in aantal personen zonder pijn tussen de behandelings- en de controlegroep uitgedrukt als relatief risico (RR)
- secundaire uitkomstmaat: ongewenste effecten
- **fixed effects model.**

Resultaten

- significant meer pijnreductie in de groep met antipsychotica versus de controlegroep (N=4): WMD -1,78; 95% BI van -2,71 tot -0,85; I²=82%
- significant minder personen met pijn in de groep met antipsychotica versus de controlegroep (N=2): RR 0,43; 95% BI van 0,25 tot 0,73; I²=75%
- vooral extrapyramidale en sedatieve ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antipsychotica kunnen gebruikt worden als adjuvante behandeling voor pijn. De resultaten voor de verschillende pijnsyndromen zijn zeer uiteenlopend en de meeste RCT's hebben een klein aantal patiënten. Verder onderzoek met atypische antipsychotica in grotere, dubbelblinde en placebogecontroleerde studies met gestandaardiseerde pijnmeting is nodig.

Financiering: departement Psychiatrie van de medische faculteit van de Universiteit van Wenen, Oostenrijk

Belangenvermenging: geen bekend

1. Burduk P, Guzik P, Piechocka M, et al. Comparison of fentanyl and droperidol mixture (neuroleptanalgesia II) with morphine on clinical outcomes in unstable angina patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:259-69.
2. Nix WA. What is certain in pain therapy? The analgesic potency of neuroleptics in the treatment of chronic pain. A meta-analysis. *Schmerz* 1998;12:30-8.

3. Trainor A, Miner J. Pain treatment and relief among patients with primary headache subtypes in the ED. *Am J Emerg Med* 2008;26:1029-34.
4. Hill CH, Miner JR, Martel ML. Olanzapine versus droperidol for the treatment of primary headache in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008;15:806-11.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is correct uitgevoerd. Ondanks een zeer uitgebreide literatuurzoektocht vonden de auteurs slechts elf studies die aan de in- en exclusiecriteria voldeden. Daarom was het niet zinvol om **publicatiebias** op te sporen. De meeste geïncludeerde studies waren niet recent en onderzochten antipsychotica van de eerste generatie (de zogenaamde typische antipsychotica). Antipsychotica van de nieuwe generatie (atypische) bleken nauwelijks of niet aan bod te komen. Dit belangrijk gegeven hadden de auteurs moeten vermelden in de titel en het abstract.

De auteurs controleerden de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies en de gemiddelde **Jadad** score bedroeg 3 op 5. Ze hielden echter bij hun analyse geen rekening met de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Tussen de verschillende studies bestond bovendien een belangrijke klinische heterogeniteit. De studies werden uitgevoerd bij zeer uiteenlopende pijnsyndromen met veel variatie in ernst van de pijn. Men gebruikte veel verschillende pijnschalen en meer dan de helft daarvan was niet gevalideerd. Ook verschillende antipsychotica en verschillende doseringen van antipsychotica werden gebruikt. Bovendien waren de studiepopulaties meestal klein. Tot slot krijgt de lezer geen enkele informatie over eventuele co-analgetica, en het optreden van ongewenste effecten wordt niet op een gestandaardiseerde manier opgevolgd, noch gerapporteerd.

Interpretatie van de resultaten

In zes van de elf geïncludeerde studies hadden antipsychotica, in vergelijking met placebo of een actieve comparator (zoals tricyclische antidepressiva), een significant effect op de pijnvermindering. Het bereikte analgetische effect in de verschillende studies bleek erg variabel naargelang het onderliggende pijnsyndroom. Antipsychotica hadden in alle studies over migraine en spanningshoofdpijn (N=4) een significant gunstig resultaat versus placebo of een actieve comparator. Wat neuropathische pijn (N=2) betreft, was een antipsychoticum niet beter dan amitriptyline in geval van postherpetische neuralgie, maar wel significant beter dan carbamazepine in geval van trigeminusneuralgie. Voor andere pijnsyndromen (N=4) was er alleen een significant effect van antipsychotica voor de behandeling van pijn na een acuut myocardinfarct.

Omwille van de belangrijke klinische heterogeniteit (zie hoger) konden slechts vijf studies opgenomen worden in de meta-analyse. Versus controle zorgden antipsychotica voor een gepoolde significante vermindering van 1,8 punten op

de VAS-score voor pijn en een toename met ruim 50% van patiënten zonder pijn. De klinische relevantie van dit resultaat is echter moeilijk te interpreteren. Naast een statistisch significante heterogeniteit tussen de verschillende studieresultaten, was er ook een belangrijke klinische heterogeniteit zoals de aard en de ernst van het pijnsyndroom, het type en de dosis antipsychoticum. Bovendien is er niets geweten over de ernst van de pijn bij de start van de behandeling. De auteurs geven daarom zelf aan dat het pijnreducerende effect van antipsychotica uiteindelijk alleen kan beoordeeld worden aan de hand van aparte studies en ze wijzen verder op de noodzaak van grotere gerandomiseerde en dubbelblinde studies met verschillende pijnsyndromen.

Andere studies

Het effect van antipsychotica voor de behandeling van acute primaire hoofdpijn werd recent aangetoond in een observationele studie, uitgevoerd op een spoedgevallendienst³. In een recente, niet-geblindeerde RCT, eveneens uitgevoerd op een spoedgevallendienst, waren er geen significante verschillen in pijnvermindering, anti-emetisch effect en onwillekeurige bewegingsstoornissen tussen intramusculair gebruik van olanzapine en droperidol voor de behandeling van pijn⁴. Concluderend kunnen we stellen dat we momenteel niet over methodologisch goed uitgevoerde klinische studies beschikken die het gebruik van (nieuwe) antipsychotica bij de behandeling van pijn onderzoeken.

Voor de praktijk

Typische antipsychotica lijken een pijnreducerend effect te hebben bij pijnsyndromen met uitgesproken pathologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel zoals migraine en andere vormen van hoofdpijn. Opstarten van antipsychotica dient echter met grote omzichtigheid te gebeuren, gezien de geringe wetenschappelijke evidentie én het grote risico van (ernstige) ongewenste effecten. Hierbij moeten we niet alleen rekening houden met sedatie en extrapiramidale symptomen, maar tevens met metabole en psychiatrische ongewenste effecten. Het gebruik van antipsychotica bij de behandeling van pijn dient dan ook steeds te gebeuren in het kader van een globale benadering van de patiënt met pijn. Hierbij baseert de arts zijn beslissing best op zowel individuele kenmerken en co-morbiditeit van de patiënt als op het effect van en de mogelijke interacties met concomitante medicatie en het specifieke neveneffectenprofiel van de verschillende antipsychotica.

● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht besluit dat antipsychotica gebruikt kunnen worden als adjuvante behandeling voor pijn. Alleen de klassieke antipsychotica zijn opgenomen en de publicatie heeft belangrijke methodologische beperkingen als gevolg van de geïncludeerde studies. Gezien de mogelijke ongewenste effecten van antipsychotica (zowel klassieke als atypische) wordt hun gebruik niet aanbevolen behalve bij herhaaldelijk therapeutisch falen van andere analgetica.

Nieuwe antidepressiva: een betere keuze?

- **Klinische vraag** Welke van de nieuwe antidepressiva is de beste keuze op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten bij majeure depressie?
- **Achtergrond** Meta-analyses die bij volwassenen het effect van de nieuwe antidepressiva onderling vergelijken en zich hierbij beperken tot directe vergelijkingen in RCT's¹, tonen geen wezenlijk verschil aan op het vlak van werkzaamheid en doelmatigheid tussen de tweede generatie-antidepressiva. Leidt een netwerk meta-analyse van alle RCT's met directe én indirecte vergelijkingen tot hetzelfde besluit?

Analyse

P. Chevalier

Referentie

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databank van de CCDANDT (Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group) van 1991 tot november 2007
- opvragen van beschikbare informatie bij farmaceutische bedrijven, registratiecommissies en wetenschappelijke onderzoekers voor bijkomende gegevens.

Geselecteerde studies

- RCT's over de acute behandeling (acht weken) van unipolaire majeure depressie bij volwassenen
- RCT's die één van de volgende nieuwe antidepressiva vergelijken: bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxetine, reboxetine, sertraline, venlafaxine; exclusie van de placebogroepen van placebogecontroleerde RCT's
- methodologische kwaliteit: evaluatie van de adequaatheid van **concealment of allocation** en blinding aan de hand van een score (adequaat, onduidelijk, inadequaat); exclusie uit de meta-analyse in het geval van 'inadequate' methodologie
- inclusie van 117 RCT's (25 928 patiënten).

Bestudeerde populatie

- volwassenen met majeure unipolaire depressie; gemiddelde initiële score op de **Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)** van 23,47 en op de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** van 30,09
- kenmerken (gedeeltelijk gegeven): ≤65 jaar in 53 studies (n=9 321) en > 65 jaar in acht studies (n=1 583); 87 studies in de ambulante praktijk, waarvan zeven in de eerstelijns.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal patiënten met minstens 50% vermindering van de initiële HDRS- of MADRS-scores of met veel of zeer veel verbetering (+ of ++) van de **Clinical Global Impression (CGI)** score na acht weken; aantal patiënten dat de behandeling stopt gedurende de eerste acht weken
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

Resultaten voor directe en indirecte vergelijkingen samen:

- werkzaamheid: *zie tabel*; reboxetine is het minst werkzame antidepressivum
- ongewenste effecten die leiden tot stopzetten van de behandeling binnen de acht weken: minder met escitalopram en sertraline dan met duloxetine, fluvoxamine, paroxetine, reboxetine en venlafaxine.

Besluit van de auteurs

Onder de vaak voorgeschreven antidepressiva zijn er zowel op het vlak van werkzaamheid als van ongewenste effecten, belangrijke klinische verschillen in het voordeel van escitalopram en sertraline. Volgens de auteurs zou sertraline de beste keuze kunnen zijn als start van een behandeling van matige tot ernstige depressie bij volwassenen, omwille van de beste balans tussen winst, ongewenste effecten en kostprijs.

Financiering: geen

Belangenvermenging: vier van de twaalf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische bedrijven voor diverse redenen.

Tabel. **Odds ratios** voor superioriteit van één of meerdere antidepressiva in vergelijking met een ander op het vlak van werkzaamheid (significante betrouwbaarheidsintervallen, hier niet vermeld).

* niet-significante verschillen tussen deze vier antidepressiva

	mirtazapine*	escitalopram*	venlafaxine*	sertraline*
versus duloxetine	1,39	1,33	1,30	1,27
versus fluoxetine	1,37	1,32	1,28	1,25
versus fluvoxamine	1,41	1,35	1,30	1,27
versus paroxetine	1,35	1,30	1,27	1,22
versus paroxetine	2,03	1,95	1,89	1,85

1. Cartlechner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. *AHRQ Publication No. 07-EHC007-EF* January 2007.
2. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.

3. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. Aanbeveling voor medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Methodologische beschouwingen

Deze netwerk meta-analyse is over het algemeen van goede methodologische kwaliteit, maar toch zijn er enkele beperkingen en onduidelijkheden. De auteurs raadpleegden slechts één databank, wat meestal niet aanvaard wordt voor een systematisch literatuuroverzicht. De belangrijkste beperking is echter de uitsluiting van vergelijkingen met placebo. Bij het ontbreken van gegevens, gebruikten de auteurs de eerder conservatieve imputatiemethode (bij ontbreken de scores wordt een patiënt aanzien als 'non-responder'). We kunnen ons ook de vraag stellen in welke mate de auteurs rekening hielden met de belangrijkste stelregels van een netwerk meta-analyse, nl. homogeniteit, similariteit en coherentie². Voor de meta-analyse van de directe vergelijkingen was de heterogeniteit (I^2 -test van Higgins) over het algemeen matig, maar voor twee vergelijkingen bedroeg deze toch meer dan 75%. De auteurs groepeerden vervolgens op een correcte manier de gegevens van de directe en indirecte vergelijkingen in een netwerk meta-analyse². De homogeniteit en de similariteit van de gegevens voor de gecorrigeerde indirecte vergelijkingen werd echter niet in cijfers uitgedrukt. De auteurs onderzochten de incoherentie van het netwerk door de resultaten van de directe en de indirecte vergelijkingen aan elkaar te toetsen. Welke methode ze ook gebruikten, de coherentie kon bevestigd worden. Drie statistische incoherenties op 70 vergelijkingen komt overeen met wat we normaal gezien aan het toeval kunnen wijten.

De auteurs voerden een sensitiviteitsanalyse uit naargelang de dosis van de antidepressiva en het al of niet toepassen van imputatie. Om het effect na te gaan van sponsoring op de studieresultaten gebruikten ze een meta-regressie-analyse.

Tot slot willen we erop wijzen dat bij de evaluatie van de methodologische kwaliteit (de auteurs kozen hiervoor twee criteria, nl. concealment of allocation en blinding) slechts 12 van de 117 studies als 'adequaat' bestempeld werden.

Resultaten in perspectief

In de originele studies werden verschillende doses antidepressiva gebruikt. De auteurs van deze meta-analyse bepaalden vooraf kwartielen¹ en voerden een sensitiviteitsanalyse uit waarin de studies met eenzelfde dosISRANGE gegroepeerd werden. Dit maakte een adequate onderlinge vergelijking mogelijk. Deze netwerk meta-analyse toont aan dat mirtazapine, escitalopram, venlafaxine en sertraline effectiever zijn dan duloxetine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en reboxetine. Op het vlak van tolerantie scoren escitalopram, sertraline, citalopram en bupropion beter dan de andere nieuwe antidepressiva. De meest werkzame antidepressiva in deze meta-analyse (mirtazapine en ven-

lafaxine) worden niet het best getolereerd (stopzetten van de behandeling).

Wat is het belang van deze conclusies die gebaseerd zijn op ingewikkelde en nauwkeurige statistische methodes? De relatieve klinische effectiviteit (OR) is gebaseerd op een uitkomstmaat die rekening houdt met een beter resultaat op slechts één van de drie vragenlijsten (HDRS, MADRS of CGI). Er zijn echter geen absolute cijfers beschikbaar en dus is het moeilijk om de omvang van een klinisch relevant voordeel in te schatten. De tolerantie wordt alleen geëvalueerd op basis van het aantal patiënten dat de behandeling vroegtijdig stopt. Om de tolerantie in te schatten is dit te beperkt. De auteurs geven toe dat belangrijke eindpunten zoals ongewenste effecten, ontweningsverschijnselen of sociaal functioneren niet zijn opgenomen in deze meta-analyse. In deze studie is ook niets terug te vinden over vergelijkingen met oudere antidepressiva.

Alle bevindingen en berekeningen in deze netwerk meta-analyse hebben betrekking op de eerste acht weken van de behandeling. Als arts zitten we hier op onze honger. Omdat het aanbevolen is gedurende minstens zes maanden te behandelen, willen we immers de resultaten en de verschillen op langere termijn kennen.

Een klassiek literatuuroverzicht (op basis van directe vergelijkingen)¹ vergeleek het onderlinge effect van de antidepressiva van de tweede groep. Bij de behandeling van stemmingsstoornissen zijn de antidepressiva in deze groep wezenlijk niet verschillend van elkaar op het vlak van werkzaamheid, doelmatigheid en kwaliteit van leven. Voor de werkingsnelheid zijn de resultaten tegenstrijdig.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor huisartsen³ stelt dat antidepressieve medicatie in de eerste lijn alleen aanbevolen is als eerstekeuzebehandeling bij een ernstige depressie en raadt aan om onmiddellijk te starten in het geval van depressie met suïcidaliteit. Bij milde tot matige depressie zijn antidepressiva geen eerste keuze. Deze aanbeveling wijst op het risico van ernstige ongewenste effecten met alle groepen antidepressiva. Een tricyclisch antidepressivum kiezen is even goed verdedigbaar als kiezen voor een nieuw antidepressivum. De keuze gebeurt in functie van de ernst van de depressie, de wens van de patiënt en het profiel van ongewenste effecten van het antidepressivum³.

In deze netwerk meta-analyse ontbreekt de vergelijking met tricyclische antidepressiva, evenals een onderlinge vergelijking van ongewenste effecten. Men evalueert evenmin hoe groot het klinisch relevante onderlinge verschil is. Daarom is het voordeel dat de auteurs toeschrijven aan sertraline alleen maar indicatief en moet dit nog bevestigd worden.

● Besluit Minerva

Deze netwerk meta-analyse beperkt zich tot een vergelijking van de nieuwe antidepressieve geneesmiddelen als behandeling van majeure depressie bij volwassenen gedurende de eerste acht weken. De auteurs komen tot een selectieve keuze voor sertraline aan de hand van een nauwkeurige statistische methodologie, maar negeren essentiële klinische afwegingen en includeren geen enkele vergelijking met de oudere antidepressiva. Deze publicatie brengt dus geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen.



Sertraline: betere keuze bij majeure depressie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid, aanvaardbaarheid en tolerantie van sertraline versus tricyclische antidepressiva, maprotiline, SSRI's en nieuwe antidepressiva in de acute fase van een majeure depressie?
- **Achtergrond** Sommige richtlijnen stellen alleen SSRI's voor als eerste keuze¹, andere vermelden dat ze evenwaardig zijn aan tricyclische antidepressiva^{2,3}. Op basis van indirecte vergelijkingen zou sertraline het meest effectieve SSRI zijn⁴. Blijft deze meerwaarde van sertraline bestaan bij directe vergelijking met andere SSRI's en recentere antidepressiva?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966 tot 2008), EMBASE (1974 tot 2008), Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register en Cochrane Central Register of Controlled Trials tot juli 2008
- referentielijsten van de geïncludeerde studies en van vroegere literatuuroverzichten
- experten, betrokken farmaceutische firma's en auteurs van studies.

Geselecteerde studies

- RCT's die sertraline vergelijken met andere antidepressiva bij majeure depressie, om het even welke onderzoeksduur
- 59 RCT's met meerdere vergelijkingen gevonden, 58 dubbelblinde studies, 17 met minder dan 100 patiënten.

Bestudeerde populatie

- ongeveer 10 000 patiënten van minstens 18 jaar oud met een eerste diagnose van majeure depressie (op basis van DSM-IV, ICD-10, DSM-III, DSM III-R), meeste studies (45) vonden plaats in de ambulante praktijk, 65-plussers waren niet uitgesloten in 35 studies
- depressie: matig tot ernstig in 56 studies, mild tot matig in drie studies
- exclusie: patiënten met andere pathologie op de DSM-IV as I of II, patiënten met gelijktijdig ernstige medische pathologie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal patiënten zonder respons op de behandeling in de acute fase (zes tot twaalf weken); respons komt overeen met een vermindering van minstens 50% op de **Hamilton Depression Scale** (HAM-D), de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale** (MADRS) of een andere depressieschaal, of met een grote of zeer grote verbetering van de **Clinical Global Impression-Improvement-score**
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten in remissie, wat overeenkomt met ≤ 7 op de HAM-D-17-vragenlijst of ≤ 8 op de langere versie van HAM-D, zonder of met bordeline

mentale stoornis volgens de CGI-Severity-score; gemiddelde aanvangsscore versus gemiddelde score op het einde van de studie voor de verschillende vragenlijsten (HAM-D, MADRS); sociaal functioneren; kwaliteit van leven; kost; aanvaardbaarheid (behandelingsstop wegens gebrek aan werkzaamheid of wegens ongewenste effecten); tolerantie (ongewenste effecten in het algemeen of sommige in het bijzonder).

Resultaten

- werkzaamheid (op 9 303 patiënten): sertraline was effectiever dan fluoxetine (**OR** 0,73; 95% BI van 0,59 tot 0,92 voor de primaire uitkomstmaat) maar minder effectief dan mirtazapine
- aanvaardbaarheid en tolerantie (op 9 950 patiënten): sertraline werd beter aanvaard en beter verdragen dan amitriptyline, imipramine, paroxetine en mirtazapine, maar minder aanvaard dan bupropion
- specifieke ongewenste effecten: met sertraline trad over het algemeen meer diarree op
- resultaten van de vergelijking met tricyclische antidepressiva: zie *bespreking*.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse een gunstige tendens aantoonde voor sertraline in vergelijking met andere antidepressiva op het vlak van werkzaamheid en aanvaardbaarheid, rekening houdende met het 95% betrouwbaarheidsinterval en het gebruik van een **random effects model**. De geïncludeerde studies rapporteerden echter niet alle uitkomstmaten die in het protocol vermeld waren. Resultaten die zowel voor de patiënt als voor de clinicus klinisch relevant zijn, worden in geen enkele geïncludeerde studie vermeld.

Financiering: de auteurs vermelden een gift van de *Fondazione Cariverona* aan een WHO-centrum binnen de universiteit van Verona (eerste auteur) maar leggen geen verband met deze publicatie.

Belangenvermenging: één van de auteurs kreeg van verschillende farmaceutische firma's vergoedingen voor onderzoek en sprekkbeurten.

1. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance. *National Clinical Practice Guideline Number 23*.
2. Van Marwijk HW, Grundmeijer HC, Bijl D, et al. NHC-Standaard Depressieve stoornis (depressie). *Huisarts Wet* 2003;46:614-33.
3. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Aanbeveling voor medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2008;37:284-317.
4. Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and

other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.

5. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti C, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746-58.
6. Chevalier P. Nieuwe antidepressiva: een betere keuze? *Minerva* 2009;8(9):126-7.
7. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7(8):118-9.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch correct uitgevoerd. De auteurs zochten systematisch naar studies in meerdere databanken. Ze evalueerden de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van verschillende items (adequaatheid van **sequentiële toewijzing** en van **concealment of allocation**, dubbelblindheid, onvolledige rapportering van sommige uitkomsten, selectieve vermelding van gunstige resultaten, andere vormen van vertekening). Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. De auteurs onderzochten heterogeniteit (I^2 -test van Higgins) en **publicatiebias** en voerden sensitiviteitsanalyses uit in functie van verschillende studiekekenmerken (methodologische of andere). Ze wijzen op de algemeen zwakke methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies: bijna de helft van de studies rapporteerde onvolledige resultaten en slechts 18 studies waren niet selectief in de rapportering. We stellen vast dat de auteurs in hun abstract geen enkel cijfer vermelden, wat zeer zeldzaam is voor een meta-analyse van de Cochrane Collaboration.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevat veel vergelijkingen. Men vergelijkt op een correcte manier het ene antidepressivum met het andere en dus niet alleen sertraline met een bepaalde klasse. Het is niet mogelijk om hier alle vergelijkingen in detail te bespreken. We zullen ons dus beperken tot de resultaten die enigszins vragen oproepen, tot de vergelijkingen met tricyclische antidepressiva en tot de vergelijking met een andere netwerk meta-analyse van grotendeels dezelfde auteurs⁵, ook in dit Minervanummer besproken⁶.

• Vergelijking met mirtazapine

Volgens de auteurs is mirtazapine effectiever dan sertraline. In hun resultaten kunnen we echter geen enkel significant verschil terugvinden voor de verschillende uitkomstmaten.

• Vergelijking met tricyclische antidepressiva

De 18 RCT's die sertraline vergelijken met tricyclische antidepressiva dateren meestal van de jaren '90. De meest recente dateert van 2003 en dit is ook de enige die een voordeel van sertraline aantoonde. Slechts één andere studie vermeldt een significante winst van amitriptyline voor de primaire uitkomstmaat. Voor alle vergelijkingen met amitriptyline samen is het enige significante verschil op het vlak van werkzaamheid in het voordeel van amitriptyline: een **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** ten opzichte van de aanvangswaarde (SMD) van 0,18; 95% BI van 0,04 tot 0,32; $p=0,009$. Het is niet duidelijk welke populaties geïncludeerd zijn en daarom is het moeilijk om de resultaten te interpreteren in functie van de ernst van de depressie. In een andere meta-analyse (besproken in Minerva⁷), wordt wel rekening gehouden met de ernst van depressie. Sertraline verschilt niet significant van amitriptyline op het vlak van aanvaardbaarheid (OR 0,94; 95% BI van 0,74 tot 1,18),

in tegenstelling tot wat de auteurs besluiten. Sertraline heeft minder ongewenste effecten (alle) dan amitriptyline (OR 0,59; 95% BI van 0,39 tot 0,89; $p=0,01$), maar diarree komt meer voor met sertraline dan met de verschillende tricyclische antidepressiva. De studie-uitval is niet significant hoger met amitriptyline dan met sertraline.

• Vergelijking met een andere recente meta-analyse

In vergelijking met een recente netwerk meta-analyse stellen we enkele verschillen vast^{5,6}. De netwerk meta-analyse bevat slechts 29 RCT's (5090 personen) die sertraline vergelijken met een ander (nieuw) antidepressivum (directe vergelijkingen). Mirtazapine is niet beter dan sertraline op het vlak van werkzaamheid (slechts één studie tegenover twee in de hier besproken Cochrane meta-analyse). Sertraline en escitalopram zijn, net zoals in de Cochrane meta-analyse, even werkzaam en aanvaardbaar. De studie-uitval verschilt niet significant tussen sertraline en bupropion, terwijl de Cochrane meta-analyse (op basis van dezelfde drie studies) besluit dat er significant minder studie-uitval is met bupropion. De patiëntenaantallen waarop de analyses gebaseerd zijn, verschillen in beide publicaties...

Tot slot merken de auteurs van de Cochrane meta-analyse zelf op dat duidelijk relevante uitkomsten voor patiënt en clinicus niet gerapporteerd zijn in de geïncludeerde studies. Het gaat hier onder andere over: de attitudes van de patiënt en zijn omgeving tegenover de behandeling, het werk kunnen hervatten en terug normaal sociaal kunnen functioneren.

Voor de praktijk

De twee meta-analyses hebben vijf auteurs gemeenschappelijk. De ene meta-analyse vergelijkt sertraline met alle andere antidepressiva (deze Cochrane-publicatie) en de andere vergelijkt alle nieuwe antidepressiva met elkaar via directe of indirecte vergelijkingen^{5,6}. In de eerste publicatie besluiten de auteurs dat er een tendens is in het voordeel van sertraline versus andere antidepressiva. In de tweede publicatie stellen ze dat sertraline en escitalopram beter scoren dan andere nieuwe antidepressiva (dezelfde werkzaamheid voor sertraline en escitalopram, maar een betere tolerantie voor sertraline); sertraline is dus het meest efficiënte antidepressivum. De Cochrane meta-analyse wijst op een voordeel voor mirtazapine (kan niet gestaafd worden met de gegeven cijfers) en voor bupropion (minder ongewenste effecten). Op basis van dezelfde studies kunnen de auteurs in deze meta-analyse niet tot dit besluit komen. Op basis van de vermelde resultaten is amitriptyline effectiever dan sertraline. Er zijn dus geen harde argumenten om de huidige aanbevelingen te wijzigen: indien een antidepressivum nodig is, kiezen we samen met de patiënt tussen een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline is het best onderzocht) en een SSRI (sertraline is het meest efficiënte) in functie van co-morbiditeit en van mogelijke ongewenste effecten.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse besluit dat sertraline waarschijnlijk beter is dan andere antidepressiva op het vlak van werkzaamheid en aanvaardbaarheid voor de behandeling van majeure depressie. Deze tendens volstaat echter niet om de keuzes van de huidige aanbevelingen in vraag te stellen.



Een stapsgewijs zorgmodel voor preventie van angst en depressie op oudere leeftijd

- **Klinische vraag** Kan een stapsgewijs zorgmodel in vergelijking met gewone zorg de ontwikkeling van majeure depressie en angststoornissen voorkomen bij ouderen met symptomen van angst of depressiviteit nog onder de diagnostische drempel?
- **Achtergrond** Depressie en angst zijn op oudere leeftijd veel voorkomende en moeilijk te behandelen aandoeningen met hoge morbiditeit en mortaliteit¹. Omwille van de beperkte capaciteit van de huidige gezondheidsvoorzieningen zouden effectieve preventiestrategieën nuttig kunnen zijn. In een meta-analyse werd reeds aangetoond dat gerichte preventie de incidentie van depressie met 25% doet dalen bij personen met subklinische depressie².

Analyse

T. Declercq
T. Poelman

Referentie

van't Veer-Tazelaar PJ, van Marwijk HW, van Oppen P, et al. Stepped-care prevention of anxiety and depression in late life. A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:297-304.

Bestudeerde populatie

- rekrutering: 5207 personen ouder dan 75 jaar uit 33 huisartsenpraktijken in Nederland werden uitgenodigd om een CES-D vragenlijst in te vullen
- inclusiecriteria: zelfgerapporteerde CES-D score van ≥ 16 (886/5207 hadden een score van ≥ 16 ; gemiddelde CES-D score bij inclusie was 21,6 (SD 5,1)), zonder DSM-IV criteria voor depressie of angststoornis na MINI
- randomisatie: 170 personen, gemiddelde leeftijd 81,4 (SD 3,7) jaar, 73,5% vrouwen
- exclusiecriteria: ernstige zelfgerapporteerde cognitieve stoornis.

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT)
- randomisatie na drie maanden watchful waiting en herevaluatie van de inclusiecriteria
- stapsgewijs zorgmodel (n=86): om de drie maanden bepalen van CES-D; wanneer CES-D score ≥ 16 naar volgende behandelingsstap:
 1. op eigen ritme doorlopen van een brochure en zelfhulp-cursus over omgaan met angst en depressie; huisbezoeken en telefoongesprekken door getrainde thuisverpleegkundige
 2. problem-solving therapie: aanleren van vaardigheden voor omgang met problemen; zeven sessies door getrainde psychiatrische verpleegkundige
 3. advies om huisarts te raadplegen voor overleg over medicatie
- gewone zorg (n=84).

Uitkomstmeting

- cumulatieve incidentie (na twaalf maanden) van angststoornis (paniekstoornis, agorafobie, sociale fobie, gegeneraliseerde angst) of depressie volgens de DSM-IV criteria na MINI
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- studie-uitval: elf patiënten weigerden deelname; zeventien patiënten in de interventiegroep (drie door overlijden) versus vier in de controlegroep (twee door overlijden) ($p=0,009$ voor het verschil) vielen uit de studie tijdens de twaalf maanden follow-up
- incidentie van depressie of angststoornis na twaalf maanden: 11,6% in de interventiegroep versus 23,8% in de controlegroep (RR 0,49; 95% BI van 0,24 tot 0,98).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een stapsgewijze behandeling effectief is om angst en depressie te voorkomen bij ouderen.

Financiering: de Nederlandse Health Research Council die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenvermenging: geen vermeld

1. Licht-Strunk E, van der Windt DA, van Marwijk HW, et al. The prognosis of depression in older patients in general practice and the community. A systematic review. *Fam Pract* 2007;24:168-180.
2. Cuijpers P, Van Straten A, Smit F. Preventing the incidence of new cases of mental disorders: a meta-analytic review. *J Nerv Ment Dis* 2005;193:119-25.
3. Beekman AT, Deeg DJ, Van Limbeek J, et al. Criterion validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D): results from a community-based sample of older subjects in the Netherlands. *Psychol Med* 1997;27:231-35.
4. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 20):22-33.

5. Lyness JM, Heo M, Datto CJ, et al. Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. *Ann Intern Med* 2006;332:496-504.
6. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. Aanbeveling voor medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.
7. Baas KD, Wittkampf KA, Van Weert HC et al. Screening op depressie in hoogrisicogroepen levert weinig op. *Huisarts Wet* 2009;52:269-274.

Methodologische beschouwingen

Deze studie beperkte zich tot ouderen in de eerste lijn, een populatie die in andere studies meestal (omwille van comorbiditeit) uitgesloten is. De onderzoekers gebruikten een gevalideerde vragenlijst, bestaande uit twintig items, om gevallen van subklinische depressie op te sporen. Uit ander onderzoek bleek de sensitiviteit van deze test, bij een afkappunt van zestien, 100%, 41% en 40% te bedragen om respectievelijk majeure depressie, dysthymie en angst op te sporen³. Door de hoge negatief voorspellende waarde van de MINI-vragenlijst⁴ slaagden de onderzoekers er verder in om op een adequate manier patiënten met majeure depressie uit te sluiten. Uit het feit dat 23,8% van de usual care groep binnen het jaar een majeure depressie ontwikkelde, kunnen we echter afleiden dat, in vergelijking met observationeel onderzoek⁵, een belangrijk deel van de onderzoekspopulatie zeer dicht bij een depressie aanleunde op het ogenblik van inclusie.

Verder is de randomisatieprocedure van deze studie correct beschreven en uitgevoerd. De interviewers die het voorkomen van depressie en angst na twaalf maanden moesten beoordelen, waren blind voor de randomisatie. Voor de intention to treat analyse gebruikten de auteurs verschillende imputatietechnieken om te corrigeren voor de gemiste gegevens.

Resultaten in perspectief

Onderzoek naar haalbare niet-medicamenteuze interventiestrategieën om aandoeningen met hoge morbiditeit en mortaliteit zoals depressie te voorkomen bij ouderen, lijkt zeer relevant. Het stapsgewijze inzetten van voornamelijk niet-medicamenteuze middelen werd reeds aanbevolen voor de aanpak van depressie⁶, maar werd nog niet als preventie-strategie onderzocht bij personen met een subklinische (of pre-) depressie. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat een stapsgewijze aanpak het aantal gevallen halveert dat na twaalf maanden zou evolueren naar een klinische depressie of angststoornis. Een NNT van acht is door het brede betrouwbaarheidsinterval (4-143) echter klinisch weinig relevant.

Het studieprotocol laat niet toe om het effect van de verschillende onderdelen van de interventie te achterhalen. Dit laatste wordt bovendien extra bemoeilijkt omdat de patiënten vrij waren om bepaalde delen van de interventie al dan niet uit te voeren. In vergelijking met andere studies over depressie is de opvolgduur van twaalf maanden vrij lang. Toch is dit niet voldoende om uit te maken of door de interventie de ontwikkeling van depressie of angst uitgesteld dan wel effectief vermeden wordt.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat het aanbieden van een stapsgewijs interventiemodel in de eerste lijn ter preventie van depressie en angststoornissen effectief is bij ouderen met symptomen van angst of depressiviteit nog onder de diagnostische drempel. Ze laat echter niet toe om te beoordelen of bepaalde onderdelen van deze complexe interventie meer effectief zijn, of de effecten op lange termijn standhouden en of de interventie kosteneffectief is.



Voor de praktijk

Door de combinatie van twee screeningstesten slaagden de onderzoekers erin om een populatie te selecteren die zich in het voorstadium van een depressie bevond. De haalbaarheid van deze screeningsmethode in de praktijk is niet onderzocht. Onderzoek wijst overigens uit dat screening van depressie in de eerste lijn niet zinvol is, omdat de winst eerder klein is en de daaropvolgende behandeling niet algemeen aanvaard wordt⁷. Dit blijkt ook uit de significant grotere uitval in de interventiegroep van deze studie, waarbij vooral de weigering van deelname aan een kortdurende interventie op basis van problem-solving opvalt.

De mogelijkheid van implementatie van deze complexe interventie in de dagelijkse praktijk is overigens onduidelijk. De eerste stap van de interventie zou kunnen vertaald worden naar een blijvende nadruk van de individuele zorgverstreker op haalbare activatie en onderhouden van sociale contacten bij ouderen. Deze studie laat echter niet toe om te bepalen of deze stap alleen effectief is. In deze studie is evenmin onderzocht of op cognitieve gedragstherapie gebaseerde individuele trainingen kosteneffectief zijn. Een aanbod van trainingen in groep met daartoe opgeleide gespecialiseerde zorgverleners zou, gezien de beperkte middelen, misschien haalbaarder zijn in de praktijk.

Clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie

- **Klinische vraag** Vermindert het toevoegen van clopidogrel aan aspirine het risico van cardiovasculaire accidenten bij voorkamerfibrillatie, wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn?
- **Achtergrond** Bij voorkamerfibrillatie verminderen vitamine K-antagonisten en anti-aggregantia het risico van CVA met resp. 64 en 22%¹. Anticoagulantia zijn (38%) effectiever dan aspirine, maar verhogen het risico van majeure extracraniale bloedingen (met 70%). Anticoagulantia zijn dus aanbevolen bij patiënten met hoog risico van CVA en aspirine bij laagrisicopatiënten. Het voordeel van de associatie clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie en bij contra-indicaties voor anticoagulantia, is nog niet geëvalueerd.

Analyse

P. Chevalier

Referentie

ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

Bestudeerde populatie

- 7554 patiënten, gerandomiseerd in de ACTIVE A-studie
- met voorkamerfibrillatie (bij inclusie of met minstens twee intermitterende episodes gedurende de voorbije zes maanden) en minstens één van de volgende risicofactoren voor CVA: ≥ 75 jaar, arteriële hypertensie tijdens de behandeling, voorgeschiedenis van CVA of TIA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, LVEF $< 45\%$, perifere vaatlijden, diabetes mellitus en coronair vaatlijden bij 55- tot 74-jarigen
- met contra-indicatie voor anticoagulantia
- gemiddelde leeftijd 71 jaar, 58,2% mannen, voorkamerfibrillatie permanent bij 63,7% (blijvend zonder hoop op herstel van het sinusritme), persisterend bij 14,0% (blijvend met nog mogelijk herstel van het normale sinusritme) en paroxysmaal bij 22,1% (met episodes die spontaan eindigen)
- exclusie: behandeling met anticoagulantia of met clopidogrel noodzakelijk, patiënten met risicofactoren voor bloedingen (o.a. bewezen peptisch ulcus gedurende de zes voorbije maanden, voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding), ernstige trombocytopenie, alcoholisme.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie
- aspirine 75 tot 100 mg per dag (alle patiënten)
- clopidogrel 75 mg per dag (n=3772) of placebo (n=3782)
- gemiddelde follow-up van 3,6 jaar.

Uitkomstmeting

- samengesteld primair eindpunt: CVA, myocardinfarct, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel of vasculaire sterfte
- secundaire eindpunten: CVA, de andere componenten van het samengestelde primaire eindpunt, combinatie van primair eindpunt en majeure bloeding
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- $< 1\%$ lost to follow-up; na één jaar hadden 16,3% van de patiënten in de clopidogrelgroep en 15,2% in de placebogroep de behandeling stopgezet, na vier jaar waren dit resp. 39,4% en 37,1%
- resultaten: *zie tabel.*

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat wanneer bij voorkamerfibrillatie anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn, het toevoegen van clopidogrel aan aspirine het risico van majeure vasculaire accidenten vermindert, in het bijzonder van CVA, en het risico van majeure bloedingen doet toenemen.

Financiering: de firma's Sanofi-Aventis en Bristol-Myers Squibb hielpen met de ontwikkeling van het studieprotocol en de monitoring, maar niet met de dataverzameling, de analyses en de redactie van het manuscript.

Belangenvermenging: vier auteurs verklaren voor verschillende redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's.

Tabel. Resultaten van de voornaamste eindpunten voor werkzaamheid en veiligheid: incidentie in %, relatief risico voor clopidogrel versus placebo met 95% BI en p-waarde.

Uitkomstmaat	Clopidogrel	Placebo	RR; 95% BI; p-waarde
Primaire uitkomstmaat	6,8	7,6	0,89; 0,81 tot 0,98; 0,01
CVA	2,4	3,3	0,72; 0,62 tot 0,83; $< 0,001$
Myocardinfarct	0,7	0,9	0,78; 0,59 tot 1,03; 0,08
Majeure bloeding (ernstig of fataal)	2,0	1,3	1,57; 1,29 tot 1,92; $< 0,001$

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
2. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
3. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke

prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

4. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
5. Chevalier P. Associatie van clopidogrel en aspirine: niets nieuws. *Minerva* 2008;7(1):16.
6. Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:2-3.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. De ACTIVE A-studie maakt deel uit van een driedelige studie met factorieel opzet: patiënten zonder contra-indicatie voor anticoagulantia werden geïncludeerd in de ACTIVE W-studie; patiënten uit de ACTIVE A- en de ACTIVE W-studie konden geïncludeerd worden in de ACTIVE I-studie waarin irbesartan vergeleken werd met placebo. De ACTIVE W-studie² werd vroegtijdig stopgezet omwille van een duidelijk voordeel van anticoagulantia tegenover aspirine + clopidogrel. In de ACTIVE A-studie bedroeg de studie-uitval over een gemiddelde duur van 3,6 jaar ongeveer 40% (de opvolging loopt nog verder). Deze hoge studie-uitval was gelijkaardig in beide groepen. De auteurs vermelden de redenen voor de stopzetting van de medicatie niet. De analyse gebeurde volgens intention to treat, wat de studieresultaten bekrachtigt. Om een statistische power van 88% te bereiken werden in deze studie veel patiënten geïncludeerd. De auteurs gebruikten goed omschreven en gevalideerde diagnostische criteria en risico- (CHADS2-score voor CVA) of ernstscores (Rankin-schaal voor CVA). De toewijzing van gebeurtenissen gebeurde centraal en CVA's werden bevestigd door een neuroloog. De firma die clopidogrel commercialiseert had een belangrijke inbreng in deze studie.

Resultaten in perspectief

Net zoals de andere ACTIVE-studies includeert de ACTIVE A-studie alleen patiënten met voorkamerfibrillatie en met risico van CVA op basis van een aantal duidelijk omschreven criteria. In tegenstelling tot de andere ACTIVE-studies includeert de ACTIVE A-studie alleen patiënten bij wie een oraal anticoagulans gecontra-indiceerd is. Hiervoor zijn verschillende redenen mogelijk: risico van medicamenteuze interacties, verhoogd risico van bloeding, inadequate INR-monitoring of weigering van de patiënt. Indien anticoagulantia niet gecontra-indiceerd zijn, zijn ze effectiever dan aspirine en dan de associatie van aspirine met clopidogrel. De superioriteit tegenover aspirine is aangetoond in een meta-analyse¹ met 29 studies en 28 044 patiënten (gemiddelde leeftijd van 71 jaar en gemiddelde follow-up van 1,5 jaar). Vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA met 64% (aspirine met 22%), maar verhogen het risico van extracranieële bloedingen met 70% en van intracranieële bloedingen met 128%. Volgend op deze meta-analyse is een studie verschenen met 973 patiënten met voorkamerfibrillatie³. Deze studie bevestigt de meerwaarde van warfarine ten opzichte van aspirine voor het primaire samengestelde eindpunt van majeur CVA, intracranieële bloeding en systemische embolie met een relatieve risicoreductie van

50% (95% BI van 21 tot 69) en een NNT van 21 (95% van 12 tot 58). De superioriteit ten opzichte van de associatie clopidogrel en aspirine werd aangetoond in de ACTIVE W-studie² met een relatief risico van 1,44 op trombo-embolie voor de associatie versus warfarine (95% BI van 1,18 tot 1,76; $p=0,0003$).

In vergelijking met alleen aspirine verhoogt de associatie clopidogrel en aspirine in deze studie het risico van zowel bloedingen in het algemeen als van majeure of mineure bloedingen in het bijzonder. Dit was reeds eerder vastgesteld voor de cardiovasculaire preventie bij patiënten met verhoogd risico^{4,5}.

Clopidogrel en aspirine samen toedienen zou dus alleen overwogen kunnen worden als het preventieve trombo-embolische voordeel opweegt tegen het bloedingsrisico. De enige bewezen indicaties zijn acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie en de periode na het plaatsen van een endoprothese⁴. Op basis van de hier besproken studie zouden we nu ook voorkamerfibrillatie als indicatie kunnen toevoegen voor patiënten met risico van CVA en contra-indicatie voor vitamine K-antagonisten. De zelf berekende NNT voor de primaire uitkomstmaat van 125 en de NNH voor majeure bloedingen van 143 maken de reële winst echter onzeker.

Voor de praktijk

Warfarine is effectiever dan aspirine voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA. Warfarine verhoogt echter het bloedingsrisico (extracranieel en vooral intracranieel). Anticoagulantia zijn dus aanbevolen bij patiënten met hoog risico van CVA en aspirine bij patiënten met laag risico. In de praktijk is er een groot aantal patiënten bij wie vitamine K-antagonisten niet aanbevolen zijn, bv. omwille van contra-indicaties, moeilijke therapietrouw, co-morbiditeit of polymedicatie. In deze gevallen is aspirine een alternatief⁶. Deze studie toont de meerwaarde aan van de associatie clopidogrel en aspirine boven alleen aspirine, in het geval orale anticoagulantia niet aanbevolen zijn. Deze associatie gaat echter gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Voor de terugbetaling van clopidogrel is deze indicatie trouwens momenteel niet erkend in België.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA, waarvoor vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn, de associatie van clopidogrel en aspirine winst oplevert ten opzichte van alleen aspirine voor de preventie van majeure vasculaire accidenten (vooral CVA). De winst overtreft lichtjes het verhoogde bloedingsrisico, maar dit moet nog in de praktijk bevestigd worden.



Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen

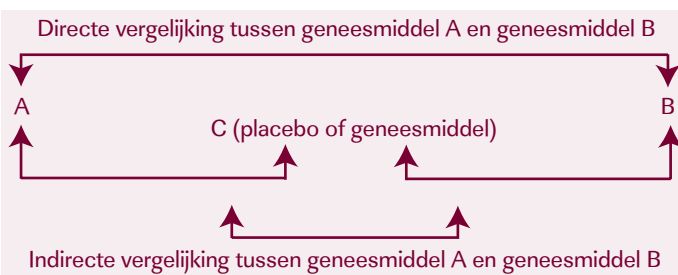
P. Chevalier m.m.v. F. Vrijens

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT) leveren het meest betrouwbare bewijs met de minste kans op vertekening. Wil men betrouwbare conclusies trekken uit de vergelijking van geneesmiddelen met eenzelfde indicatie, dan is alleen een RCT hiervoor het correcte onderzoeksdesign. Veel behandelingen voor eenzelfde indicatie vergelijkt men helaas niet onderling en indien wel, blijft de publicatie ervan soms uit.

Kunnen indirecte vergelijkingen het tekort aan directe vergelijkingen compenseren of het geringe aantal directe vergelijkingen aanvullen? Is het mogelijk om met voldoende statistische betrouwbaarheid (zonder vertekening) de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen te groeperen, en dus gemengde vergelijkingen te creëren? Het concept van een netwerk meta-analyse wil aan deze doelstelling tegemoet komen. Aan welke elementaire criteria moet een netwerk meta-analyse voldoen om valide te zijn?

Directe en indirecte vergelijking

Een indirecte vergelijking kan op een 'eenvoudige' manier gebeuren: vergelijking van de resultaten van twee studies, van twee verschillende meta-analyses of van studie-armen uit verschillende onderzoeken. Deze manier van vergelijken leidt tot bias, die we



kunnen vermijden door twee interventies te vergelijken die op hun beurt met eenzelfde interventie werden vergeleken (placebo of geneesmiddel C zoals in de illustratie).

Er zijn daarnaast geavanceerdere technieken beschikbaar om indirecte vergelijkingen uit te voeren. Hierbij integreert men de kansverdeling van de te beoordelen parameter om zo met alle mogelijkheden rekening te kunnen houden. Deze technieken baseren zich op de Bayesiaanse Markov keten Monte Carlo (Markov chain Monte Carlo, MCMC)-methodes, maar met geavanceerdere cijferanalyses dan in de klassieke modellen.

Een Monte Carlo-methode is gebaseerd op een bestaande verdeling van een variabele, wat toelaat de meest waarschijnlijke schatting te bepalen. Een Markov model beschrijft de ziekteprogressie op basis van verschillende gezondheidstoestanden. Op vaste punten in de tijd worden, in functie van de ingestelde behandeling, de overgangen tussen ziektespecifieke toestanden berekend. Een andere methode is de klassieke meta-regressie (modellering van het vastgestelde effect met behulp van co-variabelen).

Gecorrigeerde indirecte vergelijking

Net zoals bij een meta-analyse van studies die geneesmiddel A met geneesmiddel B vergelijken, is het noodzakelijk dat de meta-analyses die A met C en B met C vergelijken homogeen zijn (dus niet heterogeen).

Om A en B te vergelijken, gebruik makend van C als comparator, is het ook noodzakelijk dat alle studies vergelijkbaar zijn ('similarity'). Similariteit heeft betrekking op het klinische aspect (dezelfde kenmerken voor patiënten, interventies, studiecontext, follow-up en eindpunten) maar ook op het methodologische aspect (risico van bias in de studies)¹. Verschillende auteurs wijzen op de noodzaak om de methodes van indirecte vergelijkingen nog beter te onderzoeken².

Combinatie van directe en indirecte vergelijkingen

Andere methodes richten zich op alle beschikbare behandelingen voor eenzelfde indicatie en combineren hierbij indirecte en directe vergelijkingen. Hier gaat het dan over gemengde vergelijkingen of netwerk meta-analyses. Deze methodes kaderen in een Bayesiaanse aanpak en maken gebruik van de Markov keten Monte Carlo-technieken. Deze methode vereist ook dat men vooraf sommige parameterverdelingen specificeert (a priori verdeling).

Om valide te zijn moet deze methode toegepast worden op een netwerk van studies waarbij de homogeniteit en de similariteit verzekerd zijn, maar ook de consistentie ('consistency') van de gegevens. We spreken van inconsistentie (I^2 -test van Higgins) als er een verschil is tussen de resultaten van directe vergelijkingen en deze van indirecte vergelijkingen. Stel dat geneesmiddel B vergeleken werd met placebo C, dan zou geneesmiddel A ten opzichte van placebo C hetzelfde relatieve risico opleveren. Maar indien C in andere studies met A een actief product is, kan er sprake zijn van inconsistentie. Er mag dus geen inconsistentie zijn in de verschillende stappen waarmee A en B vergeleken worden³. Deze verschillen kunnen te wijten zijn aan het toeval, aan het feit dat de indirecte vergelijkingen niet valide zijn, aan vertekening in de directe vergelijkingen of aan klinische heterogeniteit¹.

Elke vergelijking moet op consequente wijze voldoen aan de drie bovenvermelde elementen (homogeniteit, similariteit, consistentie): homogeniteit is noodzakelijk om de resultaten te groeperen; homogeniteit en similariteit zijn noodzakelijk voor een gecorrigeerde indirecte vergelijking; homogeniteit, similariteit en consistentie zijn noodzakelijk voor een gemengde vergelijking of voor het groeperen van resultaten van directe en indirecte vergelijkingen.

Referenties

1. Songh F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147
2. Glenny AM, Altman DC, Song F, et al; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134.
3. Cucherat M. Comparaisons indirectes et méta-analyse en réseau. <http://www.spc.univ-lypn1.fr/polycop/sommaire2.htm> (geraadpleegd op 17/05/2009).

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

De CES-D is een instrument waarmee de frequentie van depressieve symptomen bepaald kan worden. Het bestaat uit 20 items en de score varieert van 0 (zelden) tot 60 (bijna permanent).

CHADS2-score

C=congestief hartfalen; H=hypertensie; A=ouder dan 75 jaar; D=diabetes; S=antecedent van CVA of TIA.

Score: 2 punten voor antecedent van CVA/TIA; 1 punt voor de andere risicofactoren

Clinical Global Impression Scale (CGIS)

Deze schaal bestaat uit drie items: de ernst van depressie wordt gemeten op een schaal van 0 (niet gemeten) tot 7 (zeer ernstig); de globale verbetering van depressie wordt gemeten op een schaal van 0 (niet gemeten) tot 7 (veel verslechterd); de effectiviteitsindex wordt bepaald door een therapeutische score en een score voor ongewenste effecten.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

Fixed effects model

Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies. Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond kan men gebruik maken van analyse met behulp van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference – SMD)

Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven.

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

In een meta-analyse van studies met continue uitkomsten wordt een gewogen gemiddelde van de gemiddelde verschillen in de afzonderlijke studies berekend. Dit is het gewogen gemiddelde verschil.

Hamilton Depression Scale (HAM-D)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord. Deze schaal wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 17, 21 of 24 items.

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.

JADAD-score

De Jadadscore is een indicatie voor methodologische kwaliteit van RCT's. Twee punten worden toegekend indien de randomiseringsprocedure wordt vermeld en adequaat is. Twee punten worden toegekend als de blinding wordt vermeld en adequaat is. Eén punt wordt toegekend indien de dropouts (studieuitval) en withdrawals (patiënten die stoppen met de studie) vermeld zijn. Wanneer de randomisatieprocedure vermeld is, maar inadequaat gebeurde, wordt slechts 1 punt toegekend. Hetzelfde geldt voor de blinding. De Jadadscore kan zich situeren tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit). Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)

Een kort (20-30 minuten) gestructureerd diagnostisch interview om de diagnose van psychiatrische aandoeningen te stellen volgens de DSM-IV en de ICD-10 criteria.

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord door middel van een semigestructureerd interview met 10 items (maximale score 60 punten).

Odds ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

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 teevalsvariantie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Rankin-schaal

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

Sequentiële toewijzing (Eng: sequence generation)

Sequentiële toewijzing laat toe dat de verdeling in groepen werkelijk op het toeval gebaseerd is. Voorbeeld van adequate sequentiële toewijzing: (beperkte) randomisatie in blokken van 10, waarbij elk blok vijf deelnemers bevat uit groep 1 en vijf deelnemers uit groep 2. Voorbeeld van inadequate toewijzing: randomisatie op basis van de dag waarop iemand zich aanbiedt (hangt niet alleen af van het toeval).