

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Wat verdedigen bij studenten en stagiaires? 40
M. De Jonghe

MINERVA

- Is een urineteststrookje voldoende accuraat voor de diagnose van albuminurie? 41
S. Leconte
- Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse 43
S. De Weirdt, M. Lemiengre
- Heparines met laag moleculair gewicht bij patiënten met acute interne pathologie 45
P. Chevalier
- Opsporen van risicopatiënten voor longkanker in de eerste lijn 47
T. Poelman
- Koorts bij kinderen: paracetamol en/of ibuprofen? 49
A. Vanwelde

EBM-BEGRIPPEN

- Clusterrandomisatie 51
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

52

4

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Medewerkers

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

Belangenconflict

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Financiering

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



Abonnementen

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

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

door Michel De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

Een uur geleden verliet een medisch vertegenwoordiger, een charmante man trouwens, van firma X mijn kabinet. Een aanbod voor een 'wetenschappelijke babbel' met specialist Y in een mooi restaurant heb ik beleefd afgewezen. Onder tussen ben ik mijn patiënt een associatie van een ACE-inhibitor met een calciumantagonist aan het voorschrijven, terwijl een stemmetje in mij fluistert dat er geen bewijs is dat deze associatie enig klinisch voordeel heeft. Waarom doe ik het dan? Een stagiaire uit derde master, die mij sedert enkele weken volgt, lijkt daar alleszins niet negatief op te reageren.

De invloed van medische vertegenwoordigers op artsen is duidelijk aangetoond¹. In welke mate beïnvloeden medische vertegenwoordigers ook stagiaires en studenten?

Om een antwoord te vinden op deze vraag, voerden Austad et al. een methodologisch degelijke systematische review uit². In de meeste studies was het merendeel van de studenten van mening dat het voor studenten geneeskunde 'ethisch' toegelaten is om geschenken te aanvaarden van een geneesmiddelenproducent. De studenten motiveerden hun positieve attitude ten opzichte van geschenken op basis van financiële moeilijkheden of van het feit dat de meeste andere studenten deze ook aanvaarden. Hoewel de meeste studenten van mening waren dat industrie-afhankelijke informatie vertekend is, vinden ze dat de informatie van de industrie enig nut had voor hun opleiding. De auteurs besluiten dat de marketing van de farmaceutische firma's duidelijk aanwezig is in de eerste medische opleidingscycli. Hoe uitgebreider deze aanwezigheid, des te positiever hun attitude ten aanzien van marketing en hoe meer studenten twijfelen aan de negatieve impact van de interactie.

Deze feiten waren reeds gepubliceerd in 2004³. Sedertdien hebben enkele Amerikaanse universiteiten de contacten tussen studenten en de farmaceutische industrie streng gereguleerd. Een voorbeeld hiervan zijn de initiatieven van de universiteit van Stanford^{4,5}. Deze universiteit verbiedt elke vorm van giften, inclusief geneesmiddelenstaaltjes, etentjes, balpennen, gadgets, kleine toebehoren. De aanwezigheid van medische vertegenwoordigers op de universiteit is strikt gereguleerd. Zo hebben medische vertegenwoordigers geen toegang tot lokalen waar zorgen worden toegediend. Ze kunnen bovendien alleen op afspraak komen en alleen in het kader van een opleiding over het gebruik van medisch materiaal. Informatiesessies over nieuwe geneesmiddelen zijn slechts toegelaten wanneer ook personen van de ziekenhuisapotheek of van de geneesmiddelencommissie aanwezig zijn, en op dergelijke eenmalige sessies mogen alleen de betrokken personen aanwezig zijn. Farmaceutische firma's kunnen geen rechtstreekse onderzoeksbeurzen meer verlenen aan studenten. Het zijn de universitaire departementen zelf die de studenten kiezen en beslissen over de onderzoeksonderwerpen. De financiering van de continue opleiding van de artsen gebeurt volgens de aanbevelingen van de Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME)⁶, waarbij de universiteit de financiering door de firma's beheert. Evenementen of congressen die volledig of gedeeltelijk door de firma's georganiseerd worden, zijn gereguleerd op het vlak van keuze van de thema's en

inhoud van de toespraken. Belangenconflicten moeten aangegeven worden. Een opleiding over belangenconflicten met de farmaceutische industrie is voorzien voor personeel, stagiaires, artsen die in het ziekenhuis verblijven en studenten.

La Revue Prescrire gaf in 2008 een charter uit met als titel "Non merci..."⁷. Met dit document wil men de onafhankelijkheid behouden die noodzakelijk is voor de uitoefening van ons beroep. Kan het verspreiden van een dergelijke boodschap in ons kabinet of wachtzaal en hierover discussieren met stagiaires en assistenten tegemoet komen aan deze doelstelling? Kunnen we, door onze waarden te delen met de jonge mensen in opleiding en door met hen samen te werken aan de hand van de actuele onafhankelijke bronnen, hun voorschrijfgedrag en hun beslissingsproces beïnvloeden? Of moeten we nog andere middelen gebruiken?

Bijkomende studies zijn nodig om de impact van contacten of geen contacten met de farmaceutische industrie op de klinische praktijk van studenten te onderzoeken. Zolang we niet over deze gegevens beschikken, is de verdediging van elk standpunt gebaseerd op ideologische keuzes. Het gaat om vrije wil, recht op informatie vanuit eender welke bron en weigering om een paternalistische houding aan te nemen voor de enen; anderen leggen dan weer de nadruk op onafhankelijk voorschrijfgedrag, waakzaamheid voor externe invloeden en leren van anderen. Het volstaat niet om te beweren dat onze waarden de beste zijn, we moeten ook bewijzen dat ze een klinisch voordeel betekenen voor de patiënten. Universiteiten kunnen hun vorming en regels verdedigen. Studenten kunnen zich met kennis van zaken hierachter scharen. Patiënten kunnen vragen waar hun zorgverleners bijscholing volgen, eisen om goed geïnformeerd te worden en kiezen voor zorgverleners in functie van de waarden waarvoor ze staan.

Referenties

1. Prescriptions sous influence. [Editorial] Rev Prescrire 2005;25:379.
2. Austad KE, Avorn J, Kesselheim AS. Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: a systematic review. PLoS Med 2011;8:e1001037.
3. Bellin M, McCarthy S, Drevlow L, Pierach C. Medical students' exposure to pharmaceutical industry marketing: a survey at one U.S. medical school. Acad Med 2004;79:1041-5.
4. Policy and guidelines for interactions between the Stanford University School of Medicine, the Stanford Hospital and Clinics, and Lucile Packard Children's Hospital with the pharmaceutical, biotech, medical device, and hospital and research equipment and supplies industries ("industry"). Stanford School of Medicine, October 2011.
5. Cadeaux des firmes : interdits à l'université Stanford. Rev Prescr 2007;27:221-2.
6. Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME). Accreditation criteria. Available at: http://www.accme.org/dir_docs/doc_upload/f4ee5075-9574-4231-8876-5e21723c0c82_uploaddocument.pdf (consulté le 06 novembre 2011).
7. Charte « Non merci... ». Rev Prescrire 2008;28:582.

Is een urineteststrookje voldoende accuraat voor de diagnose van albuminurie?

Duiding: S. Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: White SL, Yu R, Craig JC, et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011;58:19-28.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van een urineteststrookje in vergelijking met het bepalen van de albumine/creatinine ratio voor het opsporen van proteïnurie in een algemene populatie?

Achtergrond

Het aantal patiënten met chronische nierziekte neemt wereldwijd toe. Onafgezien van de oorzaak spreekt men van chronisch nierlijden vanaf een drie maanden durende albuminurie (of proteïnurie) of een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m². Chronisch nierlijden komt voor bij 10% van de bevolking in Frankrijk¹. Deze aandoening presenteert zich altijd door een proteïnurie. Verder weten we ook dat deze proteïnurie een maatstaaf is voor de prognose van de ziekte en eveneens gepaard gaat met een toename van het risico van cardiovasculaire aandoeningen². Een urineteststrookje is goedkoop en overal beschikbaar en wordt daarom vaak gebruikt om proteïnurie op te sporen. We beschikken echter over weinig bewijs over de diagnostische waarde van deze methode in de eerste lijn.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- volledige gegevens van 10944 op 20347 volwassenen uit de AusDiab-studie (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study), een representatieve steekproef van niet-geïnstitutionaliseerde Australiërs ouder dan 25 jaar
- gemiddelde leeftijd 51,6 +/- 14,4 jaar, 45,3% mannen.

Onderzoekopzet

- cross-sectionele, diagnostische cohortstudie
- evaluatie van de afkapwaarden van de resultaten van het urineteststrookje (indextest) in vergelijking met deze van de albumine/creatinine ratio (ACR, referentietest), allebei gemeten op hetzelfde urinestaal.

Uitkomstmeting

- midstream ochtendurinestaal nuchter afgenomen (niet voor vloeistoffen), koel bewaard en binnen de 24 uur verstuurd voor albuminebepaling
- indextest: urineteststrookje (Bayer Multistix 10SC) met semi-kwantitatieve bepaling van het proteïnegehalte; evaluatie van twee drempelwaarden voor een positieve test: ≥1+ voor proteïne (0,3 g/l) en spoor eiwit (≥0,1 g/l)
- referentietest: bepalen van de ACR; twee drempelwaarden voor positieve test: 30 mg/g (micro-albuminurie) en 300 mg/g (macro-albuminurie); geen meting van urinaire pH, dus geen controle van urineconcentratie
- uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, kenmerken van de ROC-curves voor de twee drempelwaarden van het urineteststrookje en de twee drempelwaarden van de ACR-resultaten

- logistische regressie-analyses voor de evaluatie van de interacties tussen risicofactoren (leeftijd, diabetes, hypertensie, chronisch nierlijden, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, glomerulaire filtratiesnelheid, geslacht) en de resultaten van het urineteststrookje.

Resultaten

- 6,6% van de cohort had een albumine/creatinine ratio ≥30 mg/g en 0,8% >300 mg/g
- urineteststrookje: spoor eiwit bij 8% en ≥1+ voor proteïne bij 8,1% van de patiënten
- bij de patiënten van het volledig cohort met een urineteststrookjeresultaat ≥1+ had 52,8% een ACR lager dan 30 mg/g (vals-positief)
- accuraatheid van urineteststrookje: zie tabel
- de diagnostische waarde veranderde niet in de subgroepen van patiënten met diabetes of hypertensie, of de patiënten met cardiovasculair lijden of een glomerulaire filtratiesnelheid lager dan 60 ml/min, of naargelang de leeftijd. Alleen geslacht had een invloed op de diagnostische waarde van het urineteststrookje met een lagere sensitiviteit bij vrouwen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een urineteststrookje met <1+ proteïne of zonder spoor eiwit, een hoge negatieve voorspellende waarde heeft met een minimaal risico om de diagnose van macro-albuminurie bij de algemene bevolking te missen. Door het grote aantal vals-positieven is laboratoriumbevestiging van de positieve resultaten noodzakelijk.

Tabel. Diagnostische accuraatheid van het urineteststrookje: sensitiviteit, specificiteit, **negatieve voorspellende waarde (NPV)**, **positieve voorspellende waarde (PPV)**, uitgedrukt in % (met 95% BI) en **aantonende kracht (AK)** en **ontkennende kracht (OK)**.

	Sensitiviteit in % (BI)	Specificiteit in % (BI)	NPV in % (BI)	PPV in % (BI)	AK	OK
Opsporen ACR ≥30 mg/g						
urineteststrookje ≥1+	57,8% (54,1-61,4)	95,40% (95,0-95,8)	97,00% (96,6-97,3)	47,2% (43,9-50,5)	12,57	2,26
urineteststrookje ≥ spoor	69,4% (65,9-72,7)	86,80% (86,1-87,4)	97,6% (97,2-97,9)	27,1% (25,1-29,2)	5,25	2,84
Opsporen ACR ≥300 mg/g						
urineteststrookje ≥1+	98,9% (92,1-100)	92,6% (92,0-93,3)	100% (99,9-100)	10,0% (7,6-12,8)	13	84
urineteststrookje ≥ spoor	100% (94,3-100)	83,7% (82,8-84,6)	100% (99,9-100)	4,8% (3,6-6,2)	6	83,7

Methodologische beschouwingen

We evalueerden de kwaliteit van deze studie aan de hand van de Quadas-vragenlijst³. Is de onderzochte populatie representatief voor de doelpopulatie waarbij we proteïnurie wensen op te sporen? Het gaat hier om een populatie die representatief is voor de algemene bevolking, zonder specifiek risico van nierlijden en de geëvalueerde test is een test die gebruikt kan worden voor massascreening. De auteurs beschreven de selectiecriteria in een vorige publicatie. Vermits hierover geen exacte informatie beschikbaar is, weten we dus niet of er sprake is van **selectiebias**. Als standaard referentietest gebruikten ze de ACR. Deze test toonde een uitstekende correlatie aan met de 24-uur-urinecollectie en kan deze dus redelijkerwijs vervangen¹. De keuze voor het bepalen van proteïnurie gebeurde op basis van een bewezen prognostische waarde². Voor de gekozen drempelwaarden (30 mg/g voor micro-albuminurie en 300 mg/g voor macro-albuminurie), kunnen we ons afvragen welke het meest relevant is voor massascreening. In de richtlijn van NICE stelt men de test als positief voor vanaf 30 mg/mmol (=300 mg/g)⁴. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) stelt op basis van consensus een classificatie voor met intermediair risico tussen 30 en 300 mg/g⁵. Het resultaat van het urineteststrookje werd in de hier besproken studie onmiddellijk en geautomatiseerd gelezen (betrouwbaarder, maar verder af van de huisartspraktijk), waarna hetzelfde urinestaal gekoeld en binnen de 24 uur naar het laboratorium is gestuurd. De analyses met de index- en de referentietest gebeurden op hetzelfde urinestaal en de tijd tussen de analyses geeft geen aanleiding tot bias. Het is correct dat voor alle urinestalen dezelfde referentietest is gebruikt en dat de twee testen zijn toegepast op alle urinestalen, onafgezien van het resultaat van de eerste test. De berekenings- en uitvoeringswijze van de standaard referentietest is eveneens duidelijk beschreven. De ACR werd bepaald zonder kennis van de urineteststrookresultaten. De auteurs vermelden niet of er resultaten waren die niet interpreteerbaar waren, maar ze beschrijven wel in detail de ontbrekende gegevens. De methodologische kwaliteit van deze studie lijkt goed. Er is discussie mogelijk over de representativiteit van de onderzochte populatie, het nut van het systematisch bepalen van proteïnurie en de gebruikte drempelwaarden.

Resultaten in perspectief

De auteurs stellen het urineteststrookje voor als triagemiddel om bij een populatie zonder specifieke risico's proteïnurie op te sporen, waarna de positieve testresultaten in het labo kunnen bevestigd worden. Voor de opsporing zijn de sensitiviteit en de ontkennende kracht het meest belangrijk (wie ziek is, is zeker test positief). Voor de confirmatietest is de specificiteit belangrijk (wie gezond is, is zeker test negatief en je houdt de zieken over). De sensitiviteit van het urineteststrookje is uitstekend (100% (94,3-100)) voor het opsporen van macro-albuminurie. Voor het opsporen van micro-albuminurie is de sensitiviteit (spoor of +) echter geringer (69,4% (95% BI van 65,9 tot 72,7)). Volgens onze berekeningen bedraagt de ontkennende kracht van het urineteststrookje (spoor of +) 2,26 en de aantoonende kracht 5,25. Deze test voldoet dus niet om in aanmerking te komen als eerste triagetest om micro-albuminurie op te sporen. Hij voldoet wel voor het opsporen van macro-albuminurie (ontkennende kracht van 84 en 83,7). Uit de tabel kunnen we aflezen dat de negatieve voorspellende waarde van het urineteststrookje voor een drempelwaarde van de ARC ≥ 30 mg/g (micro-albuminurie) hoog is bij een populatie met een lage prevalentie van nierlijden: 97,0 (96,36–97,3). Wanneer de screening van micro-albuminurie gebeurt bij risicogroepen mogen we verwachten dat deze waarde

zal dalen. Het urineteststrookje zal dus voor het opsporen van micro-albuminurie bij risicopatiënten tot teveel vals-negatieve testresultaten leiden, maar zou bij deze populatie redelijkerwijs een macro-albuminurie kunnen uitsluiten.

Andere studies

In een consensusrapport (2011) stelt KDIGO een classificatie voor die rekening houdt met de glomerulaire filtratiesnelheid, de albuminurie en de klinische context⁵. De nadruk ligt dus vooral op het opsporen van albuminurie, omdat deze samengaat met een verhoogd risico van de cardiovasculaire mortaliteit. Voor de classificatie besloot deze consensusvergadering om drie albuminuriestadia toe te voegen (<30 mg/g, tussen 30 en 299 mg/g, >300 mg/g). Een meta-analyse van cohortstudies toonde aan dat micro-albuminurie de mortaliteit beïnvloedt⁶. Patiënten in een eerste stadium van chronisch nierlijden evolueren niet altijd naar nierinsufficiëntie, maar het toegenomen cardiovasculaire risico is wel aangetoond. Bij deze patiënten raden richtlijnen aan om de cardiovasculaire risicofactoren te controleren om het risico van progressie van nierlijden te verminderen⁴. Er is weinig bewijs dat therapeutische interventies effectief zijn in de eerste stadia van nierlijden zonder andere aandoeningen⁷. Dat is ook de reden waarom praktijkrichtlijnen op dit ogenblik geen opsporing van proteïnurie aanbevelen bij populaties zonder specifiek risico^{4,8,9}. Bij patiënten met diabetes of hypertensie heeft de behandeling van proteïnurie daarentegen wel een bewezen nut. We kunnen de resultaten van deze studie niet extrapoleren naar het opsporen van proteïnurie bij risicopopulaties, zoals men tegenwoordig aanbeveelt. Ook over de doelmatigheid van het systematisch opsporen kunnen we geen uitspraak doen.

Besluit Minerva

Deze studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een negatief resultaat op een urineteststrookje voor proteïnurie toelaat om macro-albuminurie uit te sluiten, maar de ontkennende kracht (2,8) volstaat niet om de test toe te passen voor het opsporen van micro-albuminurie. De positieve voorspellende waarde van het urineteststrookje is daarentegen gering (47,2); een positief resultaat vraagt om bevestiging in het labo.

Voor de praktijk

Klinische praktijkrichtlijnen stellen voor om bij risicopopulaties chronisch nierlijden op te sporen aan de hand van de ACR en het bepalen van de glomerulaire filtratiesnelheid. De KDIGO-consensus stelt voor om het risico op te splitsen in stadia in functie van de gemeten proteïnurie, de glomerulaire filtratiesnelheid en de klinische context. Bij risicopopulaties raadt men aan om micro-albuminurie op te sporen. Deze studie laat niet toe om te besluiten dat men bij risicopopulaties in de eerste lijn de bepaling van de ACR zou mogen vervangen door de resultaten van een eenvoudig urineteststrookje.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: Australian Government National Health, Medical Research Council en AusDiab Kidney Study (die steun kreeg van Amgen Australia, Kidney Health Australia en The Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australië); de sponsors zijn in geen enkel stadium van het onderzoek of van de publicatie tussengekomen.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben.

Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse

Analyse: S. De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding, en M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202.

Klinische vraag

Voorkomen statines vergeleken met placebo of geen statine ook bij patiënten met laag cardiovasculair risico eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen? Kan men (indirect) een verschil aantonen in doeltreffendheid tussen de statines met zogenaamde hoge versus lage potentie?

Achtergrond

Statines werden oorspronkelijk gebruikt om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen bij mensen met een gekende coronaire aandoening¹. De 4S-studie was de eerste belangrijke studie die alleen patiënten met een zeer hoog risico includeerde (tijdens de studie eindigde 36% van de patiënten in de placebogroep met een hartinfarct of overlijden ten gevolge van coronair hartlijden). De WOSCOPS-studie was de eerste RCT in 'primaire' preventie². Toch kon men arterieel of coronair vaatlijden vermoeden bij 10% van de geïncludeerde patiënten en in de placebogroep had 7,4% van de patiënten kans op een hartinfarct of sterfte door coronair hartlijden. Tegenwoordig worden statines ook preventief gebruikt bij personen met een laag cardiovasculair risico^{3,4,5}. Naarmate het initiële cardiovasculaire risico daalt, daalt het absolute risicoverschil van de behandeling en stijgt de kostprijs per vermeden uitkomst. Het is dus essentieel om overeenstemming te bereiken over een drempel voor behandeling die kosteneffectief is. De auteurs deden een systematische analyse van alle studies om zowel de werkzaamheid als de ongewenste effecten van statines bij patiënten met een laag risico te bepalen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (1950 tot januari 2011)
- registraties van technisch medische onderzoeken en van klinische studies, referentielijsten van reviews.
- Canadese producenten van statines voor bijkomende en niet-gepubliceerde rapporten
- geen taalrestricties.

Geselecteerde studies

- inclusie: RCT's (zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde); vergelijking van een statine met placebo of standaardzorg bij personen >16 jaar, met laag cardiovasculair risico (<20% kans op overlijden door een cardiovasculair gerelateerde ziekte of op een niet-fataal myocardinfarct, op termijn van 10 jaar op basis van het geobserveerde risico in de controlegroep van elke studie); minstens 6 maanden follow-up
- exclusie: studies met minder dan 30 deelnemers
- inclusie van 29 studies.

Bestudeerde populatie

- 80 711 personen; gemiddelde leeftijd: 58 jaar (51-76); gemiddeld 62% mannen (0%-100%); gemiddeld 7% (0%-35%) met diabetes en 47% (16%-100%) met hypertensie
- gemiddeld risico van overlijden door een cardiovasculaire ziekte of van niet-fataal myocardinfarct: 6% (0%-18%)
- gemiddelde duur van de follow-up: 2 jaar (tussen 0,5 en 5,3).

Uitkomstmeting

- totale mortaliteit
- fataal, niet-fataal of niet-gespecificeerd myocardinfarct
- fataal, niet-fataal of ongespecificeerd cerebrovasculair accident
- percutane of chirurgische coronaire revascularisatie
- onstabiele angor, niet-gespecificeerde angor, therapietrouw
- ongewenste effecten.

Resultaten

- belangrijkste resultaten: zie tabel
- de uitkomsten voor fataal myocardinfarct, fataal CVA, niet-specifieke angor, ongewenste effecten, rhabdomyolyse, kanker en nieuw gediagnosticeerde diabetes waren niet significant

- er was geen verschil tussen de zogenaamde sterke statines (atorvastatine, rosuvastatine) en zwakke statines (fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat statines effectief zijn als preventie van overlijden en van cardiovasculaire morbiditeit bij personen met een laag cardiovasculair risico. De vermindering van relatieve risico's is gelijkaardig aan die bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire arteriële aandoeningen.

Tabel. Samenvatting belangrijkste resultaten van de meta-analyse (statine vs placebo of vs geen statine): relatief risico (95%BI), absolute risicoreductie (95% BI) en NNT (95%BI).

Uitkomstmaat	RR (95% BI)	ARR % (95% BI)	NNT (95% BI)
Totale mortaliteit	0,90 (0,84-0,97)	0,42 (0,13-0,67)	239 (149-796)
Myocardinfarct	0,63 (0,50-0,79)	0,46 (0,26-0,63)	216 (160-381)
Myocardinfarct niet-fataal	0,64 (0,49-0,84)	0,66 (0,29-0,93)	153 (108-343)
CVA	0,83 (0,74-0,93)	0,34 (0,14-0,53)	291 (190-707)
CVA niet-fataal	0,81 (0,68-0,96)	0,30 (0,06-0,50)	335 (199-1 592)
Onstabiele angor	0,71 (0,55-0,92)	0,23 (0,06-0,36)	431 (278-1 563)
Revascularisatie	0,66 (0,57-0,77)	0,77 (0,52-0,97)	131 (103-193)
Ernstige ongewenste effecten	1,01 (0,96-1,07)		

Financiering van de studie: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, Alberta Heritage Foundation for Medical research/Interdisciplinary Team Grands.

Belangenconflicten: drie auteurs vermelden ofwel advies verleend te hebben aan of researchondersteuning gekregen te hebben van een farmaceutische firma.

Methodologische beschouwingen

De meta-analyse is van goede kwaliteit. Verschillende databanken werden doorzocht, zonder taalbeperking en met uitbreiding naar niet-gepubliceerde studies via de producenten. Uiteindelijk waren alle geïncludeerde studies gepubliceerd. In- en exclusiecriteria waren duidelijk gedefinieerd. Twee onderzoekers screeenden onafhankelijk van elkaar de artikelen en bij onenigheid arbitreerde een derde onderzoeker. Ook de evaluatie van eventuele bias gebeurde door de twee auteurs. Een duidelijke tabel geeft een overzicht van het gebruikte schema, dat overeenkomt met de methodologie van de Cochrane Collaboration. Dichotome resultaten werden gepoold en de analyse gebeurde met het random effects model. De auteurs onderzochten de statistische heterogeniteit en publicatiebias (zonder vermelding van de resultaten). Een uni- en bivariate regressieanalyse moest uitmaken of bepaalde variabelen uit de oorspronkelijke studies de associatie tussen statinegebruik en totale mortaliteit beïnvloedden. Men kon geen variabelen indentificeren die geassocieerd waren met minder of meer voordelen bij statinegebruik in de bestudeerde populatie. De statistische power van deze analyse was echter zwak.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs merken terecht op dat een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens veel betrouwbaarder zou zijn. Dit veronderstelt de medewerking van verschillende sleutelfiguren, wat niet evident lijkt. De absolute risicoverschillen zijn zeer klein, maar dit heeft te maken met de korte gemiddelde duur van de opvolging. Bij langere follow-up zouden de verschillen hypothetisch groter kunnen worden. Het gebruik van het NNT om de klinische relevantie van resultaten van een meta-analyse voor te stellen is minder evident dan het lijkt. Om een betrouwbaar NNT te krijgen zijn de aantallen in de interventie- en placebogroep best gelijk en je includeert geen studies waarvan bv. het risico sterk afwijkt van het gemiddelde. In één studie is het cardiovasculaire risico 17%. In een andere studie is de verhouding tussen de statinegroep en de 'placebo'groep 4/1. Omdat 17,5% van de geïncludeerde patiënten zich in deze twee studies bevond, kunnen ze zorgen voor een vertekening van het NNT^{4,5}. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse met de studies met een lagere cardiovasculaire sterfte dan 10%, waarbij het relatieve risico gelijk was aan het risico uit de primaire analyse (RR: 0,83, 95% BI van 0,73 tot 0,94).

De meta-regressie-analyse (beperkte power) en indirecte vergelijkingen konden geen statistisch significant voordeel aantonen voor de 'sterke' statines vergeleken met de 'zwakke' statines. Wellicht is het niet langer opportuun om te spreken van sterke of zwakke statines, maar kijkt men best naar de vergelijkbaarheid van de doses (met welke dosis realiseert men een gelijke daling van het totale cholesterol of het LDL-cholesterol?).

Andere studies

Er zijn vier andere meta-analyses beschikbaar^{3,6,8,9}. Baigent et al. includeerden 90 056 patiënten uit 14 RCT's³. De belangrijkste bijdrage werd geleverd door studies met meestal hoogrisicopatiënten. Er was een significante daling van de mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,81; 95% BI van 0,76 tot 0,85) en van de totale mortaliteit (RR 0,88, 95% BI van 0,84 tot 0,91). De studie van Thavendiranatham et al. includeerde 42 848 patiënten uit 7 RCT's^{6,7}. Hier waren alleen studies opgenomen waarbij statines gebruikt werden in primaire preventie. Er was een statistisch niet-significante daling van de cardiovasculaire en de totale sterfte. Beide analyses bevatten 4 dezelfde studies die ook in de hier besproken analyse opgenomen zijn. De meta-analyse van Ray et al. (follow-up 3,7 jaar) includeerde 65 229 patiënten

uit 11 RCT's in primaire preventie (waarvan 8 opgenomen in de hier besproken analyse) en kon net geen statistisch significant voordeel aantonen voor de totale mortaliteit (RR 0,91; 95% BI van 0,83 tot 1,01)⁸.

Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration includeerde 14 RCT's (34 272 patiënten) die statines vergeleken met placebo of gewone zorg⁹. Alleen studies met minder dan 10% patiënten met een cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis werden geselecteerd. Er waren statistisch significante uitkomsten voor de totale mortaliteit (RR 0,84; 95% BI van 0,73 tot 0,96), fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,70; 95% BI van 0,61 tot 0,79), revascularisatieprocedures (RR 0,66; 95% BI van 0,53 tot 0,83). De winst is gering: zo zou men 1 000 patiënten gedurende één jaar moeten behandelen om één overlijden te vermijden. De kritiek op de statinestudies blijft dezelfde: twee studies werden vroeg afgebroken en het blijft moeilijk om de resultaten te extrapoleren naar andere relevante doelgroepen zoals vrouwen, ouderen en andere etnische groepen dan blanken.

De meta-analyse van Tonelli et al. includeerde 29 studies en het blijft de vraag in welke mate kleine studies wegen op het resultaat. Wanneer we kijken naar de besluiten van deze analyses, dan is duidelijk dat het effect van statines bij patiënten met een laag cardiovasculair risico op korte termijn zeer beperkt is. We beschikken helaas niet over een meta-analyse die gebaseerd is op individuele patiëntgegevens die stratificatie volgens risico zou toelaten en ook niet over studies langer dan 5 jaar terwijl de behandeling van een cardiovasculair risico zich spreidt over minstens één en wellicht meerdere decennia.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten, grotendeels zonder bekende cardiovasculaire ziekte, een behandeling met statines wel het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen en de totale mortaliteit kan reduceren, maar niet de mortaliteit als gevolg van een myocardinfarct en een CVA. Het effect van statines is afhankelijk van het initiële cardiovasculaire risico. Een relevante daling van het relatieve risico vertaalt zich bij patiëntengroepen met een laag initieel risico, in een klein verschil in absoluut risico en dit maakt op zijn beurt de behandeling economisch minder verdedigbaar. Op basis hiervan zal men al of niet een behandeling met statines opstarten¹⁰.

Voor de praktijk

De Belgische richtlijn stelt voor om aan de hand van een algoritme (ABCDE) een inschatting te maken van het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt⁹. Bij een verhoogd risico blijven niet-medicamenteuze interventies de eerste stap (rookstop, gezonde voeding en bewegen). Medicamenteuze interventies gebeuren in functie van het globale risicoprofiel en het specifieke risico (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus). In primaire preventie kan men starten met een behandeling met statines bij een risico $\geq 10\%$ op basis van de SCORE-tabel (roken, hypertensie, totale cholesterol/HDL-cholesterol). Concreet ondersteunen de meta-analyses van Tonelli et al. en Taylor et al. de stelling van NICE om geen statines voor te schrijven bij patiënten met minder dan 20% risico van cardiovasculair lijden binnen de 10 jaar¹⁰.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Heparines met laag moleculair gewicht bij patiënten met acute interne pathologie

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al; LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2011;365:2463-72.

Klinische vraag

Heeft het toevoegen van enoxaparine aan elastische kousen met graduele compressie een meerwaarde in vergelijking met elastische kousen alleen op het vlak van globale mortaliteit bij patiënten ouder dan 40 jaar gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie en met risico van trombo-embolie?

Achtergrond

Bij risicopatiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie was preventie van trombo-embolie in het ziekenhuis en bij (snel) ontslag aanbevolen¹. Op drie maanden tijd verschenen in de V.S. twee richtlijnen met uiteenlopende aanbevelingen (november 2011² en januari 2012³). Dat nodigt uit om de wetenschappelijke onderbouwing van beide richtlijnen te vergelijken. Een RCT bij bedlegerige patiënten over het effect van heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) als toevoeging aan elastische kousen met graduele compressie (de twee meest gebruikte preventieve middelen bij deze indicatie), kan hierover meer informatie aanbrengen.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 8 307 patiënten van minstens 40 jaar oud, 37,3% vrouwen, gehospitaliseerd voor minstens één van volgende redenen: acute decompensatie van hartfalen (31%), actieve kanker (behalve bij hospitalisatie voor chemotherapie) (4%), ernstige systemische infectie (64,4% waarvan de helft COPD) naast minstens één van volgende aandoeningen: chronisch longlijden (COPD, longfibrose, restrictief syndroom), obesitas (BMI >30), veneuze trombo-embolie (VTE) in de voorgeschiedenis, leeftijd ≥ 75 jaar (25%); én een voorziene hospitalisatieduur van minstens zes dagen, score van ≤ 3 op een schaal van 1 tot 6 (6=zeer ernstig ziek) of voor kankerpatiënten een score van ≤ 2 op een schaal van 0 tot 5 (5=zeer ernstig ziek)
- exclusiecriteria: o.a. chirurgie of majeur trauma in de zes voorbije weken, symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) bij opname in de studie, multiorgaanfalen, actieve gedocumenteerde pathologische bloeding, contra-indicatie voor anticoagulantia, CVA bij inclusie of in de tien voorbije dagen, klepprothese, bevestigde hersenmetastasen, creatinineklaring < 30 ml/min., ernstige anemie, lumbaalpunctie in de voorbije 24 uur.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, triple geblindeerde, dubbel placebogecontroleerde, multicenter, internationale studie (vooral China en India, niet in de V.S.A. of Europa)
- interventie: bij alle patiënten elastische kousen met graduele compressie tot aan de knie (druk van 15 mmHg aan de enkel tot 10 mmHg aan de knie) en daarnaast ofwel enoxaparine subcutaan 40 mg eenmaal per dag (n=4 171) ofwel placebo (n=4 136) gedurende 10 \pm 4 dagen
- intention to treat analyse voor werkzaamheid en gemodificeerde intention to treat analyse (inname van minstens één dosis) voor veiligheid.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: globale mortaliteit op dag 30
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: mortaliteit op dag 14 en dag 90, cardiopulmonale sterfte, samengestelde uit-

komstmaat (plotse dood + longembool op de dagen 14, 30 en 90)

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding 48 u na het einde van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: klinisch relevante niet-majeure bloedingen, niet-ernstige ongewenste effecten en mineure bloedingen.

Resultaten

- studie-uitval: 0,5% op dag 30, 0,9% op dag 90
- meer studie-uitval omwille van ongewenste effecten in de enoxaparinegroep (3,6%) dan in de placebogroep (2,8%)
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid op dag 30: 4,9% mortaliteit in de enoxaparinegroep versus 4,8% in de placebogroep (RR 1,0; 95% BI van 0,8 tot 1,2; p=0,83)
- secundaire uitkomstmaten: geen significante verschillen, o.a. voor mortaliteit op dag 90
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 0,4% (enoxaparine) versus 0,3% (placebo) (RR 1,4; 95% BI van 0,7 tot 3,1; p=0,35)
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid: RR voor alle bloedingen van 1,5 (95% BI van 1,1 tot 2,1; p=0,01)
- drie sterfgevallen omwille van hemorragie in de enoxaparinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat enoxaparine toevoegen aan elastische kousen met graduele compressie in vergelijking met elastische kousen alleen, de globale mortaliteit niet vermindert bij patiënten gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie.

Financiering van de studie: firma Sanofi

Belangenconflicten van de auteurs: vijf auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van één of vaak meerdere farmaceutische firma's voor verscheidene redenen; één auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Op het eerste zicht lijkt de opzet van deze LIFENOX-studie correct: sequentiële randomisatie en concealment of allocation volgens het boekje, dubbele blindering en blindering van onderzoekers en onderzoekspersoneel, duidelijke omschrijving van in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten, en toepassing van intention to treat analyse. Daartegenover staan enkele belangrijke vragen: de keuze van de patiënten, de behandeling en de landen waarin het onderzoek plaatsvond. De patiëntselectie lichten we toe in de volgende paragraaf. Op het vlak van de behandeling motiveren de auteurs niet waarom de patiënten in beide groepen elastische kousen moesten dragen. In de inleiding van hun publicatie vermelden ze ook niet wat het effect is van elastische kousen op de mortaliteit vergeleken met helemaal geen interventie. Voor hun studie gingen ze uit van 7% mortaliteit met elastische kousen alleen en hoopten ze de mortaliteit te verminderen met 25% door enoxaparine toe te voegen. Het is dus helemaal niet duidelijk of de auteurs het dragen van dit type elastische kousen als een werkzame behandeling aanzien. In hun discussie geven ze toe dat het door hen gebruikte type kousen minder effectief blijkt te zijn, maar dit op basis van een later gepubliceerde studie! Onze vraag blijft dus onbeantwoord. Ook de keuze van de landen doet vragen rijzen over de extrapolatie van deze preventieve aanpak naar niet-Oosterse landen.

Interpretatie van de resultaten

Niet alleen de individuele patiëntkenmerken, maar ook de etnische kenmerken verdienen enige aandacht. De patiënten moesten niet bedlegerig zijn, maar wel gehospitaliseerd voor minstens zes dagen. Het ging hoofdzakelijk om patiënten met een infectie (waarvan de helft ook met COPD), en patiënten met hartfalen. Deze kenmerken komen overeen met de patiëntkenmerken in de ADOPT-studie⁴. In de LIFENOX-studie includeerde men echter ook patiënten met kanker (4%), en dus met een verhoogd trombo-embolisch risico⁵. De totale studiepopulatie was echter niet ernstig ziek (inclusie van patiënten met gezondheidsscores ≤ 3 en voor patiënten met kanker ≤ 2 , zonder evenwel een motivatie voor de keuze van deze afkapwaarden te vermelden). In de ADOPT-studie daarentegen includeerde men alleen patiënten met matig tot ernstig verminderde mobiliteit⁶. Bij een sensitiviteitsanalyse stelden de auteurs van de LIFENOX-studie vast dat actieve kanker, COPD, twee of meer acute aandoeningen en nierlijden onafhankelijk samengaan met een verhoogde mortaliteit op dag 30. Diepe veneuze trombose was vreemd genoeg niet opgenomen als uitkomstmaat. In vergelijking met een systematische echografie was het klinisch vermoeden van DVT laag: 0,5% in de enoxaparinegroep en 0,7% in de placebogroep; men kon de diagnose objectief bevestigen bij respectievelijk 0,2% en 0,1% van de patiënten, zonder een duidelijk voordeel van enoxaparine.

Andere publicaties

Een vroegere studie over de secundaire preventie van trombo-embolie bij kankerpatiënten toonde aan dat bij kankerpatiënten die recent een diepe veneuze trombose of longembolie doormaakten, heparines met laag moleculair gewicht als preventie effectiever en even veilig zijn dan orale anticoagulantia⁵. Het huidige debat situeert zich op het vlak van profylaxe bij patiënten met risico van trombo-embolie en gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie. Bij de bespreking van de ADOPT-studie, vermeldden we reeds de besluiten van een literatuuroverzicht over profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie of CVA^{6,7}. Profylaxe met heparine had geen significant effect op mortaliteit en verminderde eventueel de incidentie van longembolen maar verhoogde het risico van bloedingen en majeure bloedingen, waardoor het netto-effect gering of afwezig was. In dit literatuuroverzicht be-

sloten de auteurs ook dat mechanische profylaxe geen nut heeft bij post CVA-patiënten en daarenboven veel ongemakken veroorzaakt. Als we ons beperken tot de resultaten van de meta-analyse van de studies bij patiënten met acute interne pathologie (N=10, n=20 717), had heparine (alle verschillende vormen) geen voordeel op het vlak van mortaliteit (RR 0,94; 95% BI van 0,84 tot 1,04), maar wel als preventie van longembolen. Er was een tendens (statistisch niet significant) tot meer majeure bloedingen (RR 1,49; 95% BI van 0,91 tot 2,43). Het bleedingsrisico werd significant als men de resultaten van de post CVA-studies toevoegde (RR 1,61; 95% BI van 1,13 tot 2,10). Deze studies maakten 70% uit van het gewicht van de meta-analyse. Bijna tegelijkertijd verscheen ook een ander systematisch literatuuroverzicht⁸. In deze publicatie includeerde men geen oorspronkelijke studies, maar drie systematische literatuuroverzichten van goede methodologische kwaliteit^{9,10} (de review van de Cochrane Collaboration is intussen uit deze databank verwijderd). Ook dit overzicht kon geen significante verschillen aantonen voor majeure bloedingen (OR 1,32; 95% BI van 0,73 tot 2,37), globale mortaliteit (OR 0,97; 95% BI van 0,79 tot 1,19) en niet-fataal longembool. Voor de preventie van DVT was de RR randsignificant (0,47; 95% BI van 0,22 tot 1). De indeling in functie van het risico is hier zeer informatief. Bij een initieel laag risico (2/1 000) trad in de heparinegroep op 1 000 behandelde patiënten één symptomatische DVT minder op (95% BI van 1 minder tot 0 meer). Bij een initieel hoog risico (67/1 000) stelde men op 1 000 behandelde patiënten 34 symptomatische DVT's minder vast (van 51 minder tot 0 meer). De auteurs geven twee referentiescorelijsten. De eerste scorelijst evalueert het risico van veneuze trombo-embolie (**Padua Prediction Score**). De andere scorelijst meet het **bleedingsrisico bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie**. Deze laatste scorelijst is niet gevalideerd en is gebaseerd op observationeel onderzoek¹¹.

Besluit Minerva

Deze RCT toont aan dat enoxaparine toevoegen aan het dragen van elastische kousen met graduele compressie niet doeltreffender is dan alleen elastische kousen dragen om de globale mortaliteit te verminderen bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie en met risico van DVT.

Voor de praktijk

Voor patiënten gehospitaliseerd omwille van een (acute) interne pathologie, beveelt een richtlijn in de V.S.A.^{3,8} een trombofylactische anticoagulatetherapie aan bij een verhoogd trombotisch risico (Padua Prediction Score ≥ 4 punten, GRADE 1B). Deze aanbeveling geldt niet bij een laag risico (GRADE 1B) of bij een hoog bleedingsrisico (GRADE 1B). Bij een laag risico raadt men elastische kousen niet aan (GRADE 1B), maar wel bij een hoog risico van bloedingen en trombo-embolie en wanneer geen anticoagulatetherapie gegeven wordt (GRADE 2C). We zouden deze aanbevelingen ook kunnen toepassen bij acute situaties van bedlegerigheid door een interne pathologie die niet in het ziekenhuis wordt behandeld, maar niet bij chronische immobilisatie thuis of in een rust- en verzorgingstehuis (in het laatste geval geen systematische trombofylaxe aanbevolen) (GRADE 2C)). Door de aard van de studie-opzet brengt de LIFENOX-studie geen nieuwe elementen aan die deze aanbevelingen in vraag stellen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Opsporen van risicopatiënten voor longkanker in de eerste lijn

Duiding: T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Brit J Gen Pract* 2011;e715-23.

Klinische vraag

Wat is de waarde van een diagnostisch algoritme bestaande uit symptomen en risicofactoren om gevallen van longkanker in de eerste lijn vroegtijdig op te sporen?

Achtergrond

De prognose van longkanker is afhankelijk van het stadium waarbij de diagnose gesteld wordt¹. Een vroegtijdige diagnose zou mogelijk gemaakt kunnen worden door systematische screening en door tijdige doorverwijzing van symptomatische patiënten in de eerste lijn.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 3 748 456 patiënten van 30 tot 84 jaar (gemiddelde leeftijd 49 jaar), tussen 1 januari 2000 en 30 september 2010 geregistreerd in het elektronisch medische dossier van 564 huisartsenpraktijken in Engeland en Wales; 51% nooit gerookt; 17% ex-rokers
- exclusiecriteria: patiënten zonder postcode-gerelateerde **Townsendscore**, met een voorgeschiedenis van longkanker, met een red flag-symptoom (hemoptysis, verminderde eetlust, recent gewichtsverlies) in de voorbije 12 maanden.

Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek, omvatte alle huisartspraktijken van Engeland en Wales die sinds minstens één jaar het EMIS®-systeem gebruikten (Egton Medical Information Systems)
- clustergerandomiseerde verdeling van de studiepopulatie in twee cohorten:
- 'derivation' cohort (2/3^{de} van de populatie): Cox regressie analyse van verschillende alarmsymptomen, demografische gegevens en co-morbiditeit die een diagnose van longkanker (in het EMD of in een nationale databank) binnen de twee jaar voorspellen; variabelen met statistisch significante ($p < 0,01$) **HR** $< 0,80$ of $> 1,20$ opgenomen in diagnostisch algoritme
- 'validation' cohort: evaluatie van de diagnostische accuraatheid (ROC) van het algoritme met de huidige NICE-richtlijn als referentie (raadt verwijzing voor uitsluiten/aantonen van longkanker aan bij (ex-)rokers ouder dan 40 jaar (risicogroep) met hemoptoë (alarmsymptoom).

Uitkomstmeting

- sensitiviteit en positieve voorspellende waarde van het diagnostisch algoritme om longkanker binnen de twee jaar te voorspellen
- analyse volgens geslacht.

Resultaten

- geselecteerde variabelen in het 'derivation cohort': hemoptysis, verminderde eetlust, gewichtsverlies, hoest, BMI, Townsendscore, rookstatus, COPD, anemie, voorafbestaande kanker (enkel bij vrouwen)

- diagnostische accuraatheid van het algoritme in het 'validation cohort': ROC 0,92 (95% BI 0,91 tot 0,93), zowel voor mannen als voor vrouwen
- sensitiviteit en PPV van het algoritme bedroeg resp. 77,3% en 1,3% voor de 10% patiënten met een risico $> 0,37\%$ om binnen twee jaar een diagnose van longkanker te krijgen.

Besluit van de auteurs

Het algoritme kan goed discrimineren en berekenen en zou een rol kunnen spelen in het identificeren van patiënten met het hoogste risico van longkanker waardoor een vroegtijdige verwijzing en op puntstelling mogelijk wordt.

Financiering van de studie: geen externe financiering

Belangenconflicten van de auteurs: beide auteurs zijn werknemer bij de software producent (Clin Risk Ltd) van het algoritme; de eerste auteur deelt bovendien belangen bij de producent van EMIS®.

Methodologische beschouwingen

Deze prospectieve studie heeft een grote interne validiteit omwille van de grote groep patiënten, de langdurige opvolging, de afwezigheid van **selectie-, recall en responder bias**.

Voor sommige symptomen of risicofactoren is **informatiebias** echter niet uitgesloten. Milde symptomen zijn misschien onvoldoende aan de huisarts gemeld of onvolledig in het dossier opgenomen. Ook is het niet uitgesloten dat sommige ex-rokers zich onterecht als nooit-rokers rapporteerden. Omdat familiale voorgeschiedenis van longkanker niet routinematig werd nagevraagd kan ook daar onderrapportering mogelijk zijn. Daardoor kunnen de hazard ratio's voor milde symptomen, rookstatus en familiale voorgeschiedenis van longkanker vals verlaagd zijn. Volgens de auteurs zou de incidentie van longkanker in de medische dossiers van de huisartsen overeenkomen met deze van het nationaal kankerregister. Een belangrijke beperking van de studie is echter dat het stadium van longkanker noch in de medische dossiers van de huisartsen, noch in het nationale kankerregister opgenomen is. Uit deze studie kunnen we bijgevolg niet afleiden of het diagnostische algoritme kan leiden tot een vroegtijdigere diagnose van longkanker en onrechtstreeks tot een betere (longkankerspecifieke) mortaliteit. Het gebruik van eenzelfde cohort voor derivatie en validatie van het algoritme is enerzijds methodologisch wel correct, maar verlaagt anderzijds de externe validiteit van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Na validatie van het algoritme blijkt dat de sensitiviteit matig goed is maar dat de positief voorspellende waarde eerder laag uitvalt. Onrechtstreeks kunnen we hieruit afleiden dat het algoritme veel vals-positieven oplevert en dat de specificiteit bijgevolg laag is. Waarom de auteurs geen cijfers geven voor specificiteit, negatieve voorspellende waarde en likelihoodratio is onduidelijk. De auteurs verklaren evenmin waarom een persoonlijke voorgeschiedenis van kanker bij vrouwen wel en bij mannen geen risicofactor vormt. Heeft dit verschil te maken met het feit dat vrouwen op jongere leeftijd geconfronteerd worden met borstkanker?

De resultaten zijn niet extrapolieerbaar naar de eerste lijn buiten het V.K. gelet op de verschillen in structuur van de gezondheidszorg en de mogelijkheid van een verschil in incidentie van longkanker tussen het V.K. en België.

Andere studies

De resultaten van deze studie dienen geïnterpreteerd te worden in het licht van de recente publicaties van de PLCO-² en NLST-³ studies. In de PLCO-studie vond men na dertien jaar geen verschil in incidentie van longkanker, mortaliteit door longkanker en globale mortaliteit tussen jaarlijkse RX thorax en usual care gedurende drie jaar. In de NLST-studie vond men na 6,5 jaar wel een daling van de mortaliteit door longkanker met jaarlijkse CT thorax versus RX thorax gedurende drie jaar (NNT 308). Er was geen verschil in globale mortaliteit. Een verklaring voor het verschil in resultaat tussen de PLCO- en de NLST-studie zou kunnen zijn dat men in de NLST-studie alleen personen met een voorgeschiedenis van meer dan 30 pakjaren includeerde. Echter, in een secundaire analyse van de PLCO-studie met alleen personen die dezelfde kenmerken als de populatie in de NLST-studie hadden, zag men evenmin een daling van de mortaliteit door longkanker. Deze vaststelling doet vermoeden dat RX thorax als screeningsmiddel voor longkanker uitgesloten is⁴.

Zowel in de PLCO- als in de NLST-studie was het aantal vals-positieven groot (tot 95% in de NLST-studie). Dat gaf aanleiding tot heel wat nutteloze bijkomende onderzoeken⁵, waarbij naast

psychologische belasting ook een duidelijke toename van ongewenste effecten (pneumothorax, atelectase, infectie) werd vastgesteld⁴. De meerwaarde van een algoritme op basis van symptomen en risicofactoren (zoals roken) zou erin kunnen liggen om een risicopopulatie te identificeren waarbij gericht beeldvorming kan gebeuren om gevallen van longkanker vroegtijdig op te sporen. De studie van Hippisley-Cox et al. was echter niet opgezet om dit aan te tonen. Momenteel is er wel een studie lopende waarbij het effect van screening met spiraal CT versus usual care wordt onderzocht bij patiënten met een verhoogd risico van longkanker volgens een diagnostisch model⁶.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat een diagnostisch algoritme bestaande uit symptomen en risicofactoren zou kunnen leiden tot de identificatie van een groep patiënten met verhoogd risico om binnen de twee jaar longkanker te krijgen. Deze winst gaat echter gepaard met een groot aantal vals-positieven. Of de implementatie van het algoritme ook zal leiden tot een daling van de (longkankerspecifieke) mortaliteit is niet uit deze studie af te leiden.

Voor de praktijk

Volgens de NICE-richtlijn over diagnose en behandeling van longkanker is een vroege diagnose van longkanker belangrijk. Systematische screening wordt hiervoor niet aangeraden. Ook voor case-finding met CT thorax is volgens de richtlijn geen winst op het vlak van mortaliteit aangetoond⁷. In een andere NICE-richtlijn over beleid bij vermoeden van kanker blijkt dat huidige of ex-rokers, patiënten met COPD door roken, met asbestose of met een voorgeschiedenis van kanker sneller (<3 weken) moeten doorgestuurd worden (GRADE C) wanneer zich suggestieve symptomen voor longkanker (hemoptysis, borstkas- en schouderpijn, dyspnee, gewichtsverlies, heesheid, clubbing, cervicale of supraclaviculaire lymfeklieren, hoesten) voordoen⁸. De huidige studie stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Referenties

1. van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000;117:374-9.
2. Oken MM, Hocking WC, Kvale PA, et al; PLCO Project Team. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306:1865-7.
3. The National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.
4. Lacasse Y. Screening with chest radiography did not reduce lung cancer mortality in older patients. *ACP Journal Club* 2012;156:JC3-8.
5. Gross CP. Screening with low-dose computed tomography reduced lung cancer mortality in high-risk patients. *ACP Journal Club* 2011;155: J5-6.
6. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, et al. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66:308-13.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Cancer, April 2011.
8. The National Collaborating Centre for Primary Care. Referral guidelines for suspected cancer in adults and children. April 2011.

Koorts bij kinderen: paracetamol en/of ibuprofen?

Duiding: A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Pursell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. Arch Dis Child 2011;96:1175-9.

Klinische vraag

Hebben kinderen met koorts meer baat bij de associatie van paracetamol met ibuprofen dan bij de monotherapie om de koorts te milderen?

Achtergrond

Ibuprofen en paracetamol combineren of afwisselen is bij artsen en ouders een courante praktijk voor de behandeling van koorts bij kinderen. Is het nut van deze associatie wetenschappelijk onderbouwd zonder het risico van ongewenste effecten te verhogen? Een systematisch literatuuroverzicht onderzoekt deze vraag.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1948 - mei 2011), EMBASE (1980 - mei 2011)
- referenties van de NICE-richtlijn over koorts bij kinderen jonger dan vijf jaar¹ en van de richtlijn van de American Academy of Pediatrics over koorts bij kinderen².

Geselecteerde studies

- RCT's over de werkzaamheid en de doeltreffendheid van een-der welke dosis paracetamol en ibuprofen tegelijkertijd of afwisselend toegediend in orale vorm, in vergelijking met één van beide geneesmiddelen afzonderlijk voor de behandeling van koorts bij kinderen
- alleen Engelstalige publicaties
- 7 RCT's geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- kinderen van zes maanden tot veertien jaar (meestal \leq zes jaar) met koorts die zich aanboden in poliklinieken of eerstelijnsgezondheidscentra, 38 tot 464 kinderen per studie, follow-up varieerde van twee uur tot tien dagen.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: effect van de monotherapie of de associatie op temperatuur, comfort en ongewenste effecten.

Resultaten

- variabele doses (paracetamol van 10 tot 15 mg/kg en ibuprofen van 5 tot 10 mg/kg) en variabele toedieningsintervallen (4 tot 8 u voor paracetamol, 6 tot 8 u voor ibuprofen) met gelijktijdige of alternerende toediening van beide geneesmiddelen; onvoldoende gegevens om meta-analyses uit te voeren in functie van deze specifieke kenmerken
- effect op koorts op korte termijn (<8 u):
 - ~ geen verschil voor de associatie versus de monotherapie in de eerste drie uur; in één studie had de associatie meer effect dan paracetamol alleen na vier uur ($-0,6^{\circ}\text{C}$, $p=0,05$) en na vijf uur ($-0,8^{\circ}\text{C}$, $p=0,003$), maar het verschil was niet meer significant na zes uur ($-0,1^{\circ}\text{C}$); in een andere studie was de associatie (gelijktijdig of alternerend) effectiever dan ibuprofen na vier uur ($-0,6^{\circ}\text{C}$, $p=0,002$) en na vijf en zes uur (verschillen van $-1,1$ tot $-1,6^{\circ}\text{C}$, $p<0,001$)

~ meer kinderen zonder koorts na zeven en na acht uur met de associatie dan met ibuprofen alleen (resp. verschil van 40,9% en 45,1%)

- effect op koorts op lange termijn (≥ 8 u): in één studie waren de kinderen tijdens de eerste 24 u behandeling in de associatiegroep langer zonder koorts dan de kinderen in de paracetamolgroep (277,1 min., $p<0,001$) maar niet in vergelijking met de ibuprofengroep (162,2 min., $p=0,2$); van dag één tot dag drie was de maximumtemperatuur met de associatie lager dan met de monotherapie (verschillen van $-0,88^{\circ}\text{C}$ tot $-1,11^{\circ}\text{C}$, $p<0,001$)
- evaluatie van het comfort bij de kinderen gebeurde in één studie op basis van een interview met de ouders: geen verschillen na 24 en 28 u en na vijf dagen; in een andere studie met kinderen die nog niet spreken vulden de ouders een scorelijst in voor pijn: op dag één was paracetamol superieur aan de associatie, maar de volgende dagen was de associatie superieur
- ongewenste effecten: zelden vermeld, geen verschillen en geen onmiddellijk verband met de geëvalueerde geneesmiddelen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er weinig wetenschappelijke onderbouwing is voor enige winst of nadelen van de associatie in vergelijking met elk geneesmiddel afzonderlijk. Omdat er geen duidelijke winst is, zijn er weinig argumenten om nodeloze polyfarmacie aan te bevelen voor de behandeling van een symptoom dat geen behandeling vereist en waarvoor een werkzame monotherapie beschikbaar is.

Financiering van de studie: niet vermeld

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

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze systematische review is duidelijk beschreven en correct op het vlak van het zoeken in de literatuur. Dat geldt niet voor de selectie van de studies en voor de evaluatie van hun methodologie. De auteur vermeldt dat de "CONSORT-scores³ voor methodologische kwaliteit variëren van 17 tot 22 (met 22 als hoogst mogelijke score)", zonder verdere details te geven. Als enige auteur van deze publicatie deed hij dan ook de selectie- en evaluatieprocedure op eigen houtje, wat weinig aanvaardbaar is. Het tijdschrift waarin de studie gepubliceerd is, is wel peer reviewed, maar dat kan het bovenvermelde euvel niet verhelpen. Nettegenstaande koorts een belangrijk probleem is in de dagelijkse praktijk, is het aantal geïncludeerde studies klein en de follow-up over het algemeen kort (2 tot 24 u, of 5 dagen (2 studies) of 10 dagen (1 studie)). Het aantal kinderen per studie is eveneens gering (18 tot 52 kinderen per studie-arm behalve in de studie met een follow-up van 10 dagen (154-155 per studie-arm)). Een meta-analyse was niet mogelijk omwille van de verschillen tussen de studies op het vlak van leeftijd, temperatuurmeting, doses en dosisintervallen, en uitkomstmaten. Naargelang de studie gebeurde de temperatuurmeting rectaal, oraal, axillair, tympaan of temporaal. Het soort thermometer is niet vermeld. Omwille van de verschillen tussen de studies en het kleine aantal studies, was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs konden de resultaten van de verschillende studies alleen naast elkaar plaatsen, maar niet poolen. De dosis paracetamol varieerde van 10 tot 15 mg/kg per toediening en de dosis ibuprofen van 5 tot 10 mg/kg, zowel in monotherapie als met de associatie. Paracetamol werd om de 4 tot 8 u toegediend en ibuprofen om de 6 tot 8 u. In de associatie-arm kregen de kinderen beide pijnstillers tegelijkertijd of alternerend toegediend (3 tot 4 u). Soms kon men telkens bij een kleine groep kinderen een statistisch significant voordeel vaststellen, maar de relevantie van deze verschillen voor de primaire uitkomstmaat is zeer twijfelachtig (zie volgende paragraaf). Over de uitkomstmaat 'comfort' is er geen uitspraak mogelijk, omdat de weinige studies die dit eindpunt evalueerden niet tot dezelfde resultaten kwamen.

Andere bronnen

Het gaat hier telkens over studies bij kinderen die minstens zes maanden oud zijn. De Canadian Paediatric Society geeft in haar rapport (1998) de voorkeur aan het best gekende middel, nl. paracetamol voor de behandeling van pijn en koorts bij kinderen⁴. Ibuprofen komt op de tweede plaats omwille van de nog minder gekende ongewenste effecten. Deze vereniging spreekt zich uit tegen de associatie van paracetamol en ibuprofen (gelijktijdig of alternerend). Perrott et al. publiceerden in 2004 een meta-analyse⁵ over de werkzaamheid van paracetamol en ibuprofen voor de behandeling van pijn en koorts bij kinderen (17 RCT's, kinderen <18 jaar). Ibuprofen en paracetamol waren even effectief om matige tot ernstige pijn te verlichten. Ibuprofen had het beste koortswerende effect twee, vier en zes uur na de toediening. Paracetamol en ibuprofen waren even veilig als pijnstillende en koortswerende behandeling. De meta-analyse vermeldt niets over de associatie van beide geneesmiddelen. Bij kinderen met meer dan 38,5°C koorts raadt de WGO (2000) aan om paracetamol toe te dienen⁶. De NICE-richtlijn over koorts bij kinderen jonger dan vijf jaar is hierin veel terughoudender¹. Deze richtlijn beveelt een koortswerende behandeling alleen aan bij kinderen met koorts én ongemak of ziekte. Nog volgens NICE is het niet nodig om een te hoge temperatuur bij een kind dat zich verder

goed voelt, te doen dalen. De American Academy of Pediatrics² zit op dezelfde golflengte en wijst erop dat het doen dalen van de koorts geen bewezen effect heeft op morbiditeit of mortaliteit, behalve bij kinderen met geringe metabole reserves of een kritieke gezondheidstoestand. Minerva publiceerde in 2006 een duiding van een studie die in de hier besproken review opgenomen is⁷. We wezen er toen op dat het doel van een antipyretische behandeling in de eerste plaats is om comfort te bieden, waarbij het al dan niet doen dalen van de koorts van ondergeschikt belang is. De richtlijn van de American Academy of Pediatrics includeert vijf van de zeven studies uit de hier besproken review. Op basis van consensus vermeldt deze richtlijn dat de associatie werkzaam is dan beide geneesmiddelen in monotherapie. Sedert de waarschuwingen over een mogelijk verband tussen het Reye-syndroom en het gebruik van acetylsalicylzuur, is bij kinderen jonger dan 12 jaar met koorts van vermoedelijk virale oorsprong, het gebruik van acetylsalicylzuur slechts geïndiceerd indien andere geneesmiddelen geen of onvoldoende effect hebben⁸.

Ongewenste effecten

Het geringe aantal kinderen per studie en de korte follow-up laten niet toe om betrouwbare besluiten te formuleren over de veiligheid van de interventies. Bij kinderen met koorts is het risico van ongewenste effecten met ibuprofen groter dan met paracetamol⁹: nierproblemen vooral bij kinderen met dehydratie, mogelijk risico van ernstige infectieuze cutane en subcutane complicaties bij kinderen met varicella. Bij kinderen met diarree of dehydratie, of bij kinderen met nierlijden of met varicella is het gebruik van ibuprofen dan ook afgeraden. Bij een overdosis paracetamol bestaat er een risico van levertoxiciteit (bij kinderen mogelijk vanaf een eenmalige inname van 150 mg/kg)⁹.

Besluit Minerva

Deze systematische review includeert slechts weinig studies en elke studie bevat slechts weinig kinderen. Daardoor is het onvoldoende aangetoond dat voor de behandeling van koorts bij kinderen, de associatie van paracetamol met ibuprofen (gelijktijdig of alternerend) effectiever is dan één van beide geneesmiddelen in monotherapie. Voor de evaluatie van de veiligheid van de associatie beschikken we over onvoldoende gegevens.

Voor de praktijk

Indien het nodig is om koorts te behandelen bij kinderen, vermelden de richtlijnen dat paracetamol en ibuprofen even werkzaam en even veilig zijn^{1,2}. NICE raadt het gelijktijdige gebruik af en beveelt een alternerende toediening aan wanneer de monotherapie onvoldoende effect heeft¹. De richtlijn van de American Academy of Pediatrics vermeldt dat de associatie effectiever is dan de monotherapie, maar dat de associatie complexer is en aanleiding kan geven tot een onveilig gebruik van deze geneesmiddelen. In de hier besproken review vinden we geen betrouwbaar bewijs voor de werkzaamheid of de veiligheid van de associatie van paracetamol met ibuprofen voor de behandeling van koorts bij kinderen. Strikt respecteren van de doses, de dosisintervallen en de contra-indicaties volgens de samenvatting van de productkenmerken, blijft onontbeerlijk.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Clusterrandomisatie

P. Chevalier

Minerva bespreekt regelmatig RCT's waarbij de randomisatie niet op het individuele, maar wel op het niveau van groepen gebeurt. Deze procedure noemt men clusterrandomisatie (zie figuur in bijlage op de website).

Men randomiseert clusters wanneer de interventie zich niet op individueel niveau afspeelt (bv. behandeling van leidingwater), wanneer er een groot risico bestaat van contaminatie tussen de onderzoeksgroepen (kudde-immuniteit door vaccinaties), of wanneer het voor sommige interventies praktisch niet mogelijk is om individuen afzonderlijk te randomiseren (bv. evaluatie van verschillende diëten binnen eenzelfde familie).

In de studie die Minerva besprak over het effect van thuisbloeddrukmeting randomiseerden de auteurs op het niveau van medische praktijken^{1,2}. In een andere Minervaduiding over het verband tussen langdurige borstvoeding en het risico van astma of allergie, randomiseerde men op het niveau van materniteiten^{3,4}. Zijn de voorwaarden van het onderzoeksopzet, de analyse en de interpretatie van de resultaten anders bij clusterrandomisatie dan bij individuele randomisatie?

Enkele verschillen⁵

Een cluster bestaat uit verschillende personen waarvan de overeenkomsten zeer waarschijnlijk groter zijn dan de overeenkomsten tussen twee verschillende groepen, die zich verder van elkaar en eventueel in een andere context bevinden. De onderzoeksresultaten van twee personen uit eenzelfde cluster zullen meer op elkaar gelijken dan de resultaten van twee personen uit verschillende clusters. Indien het effect van de interventie afhangt van de persoon die de interventie toepast, zullen de onderzoeksresultaten van de personen in eenzelfde cluster dichter bij elkaar liggen, omdat de interventie door eenzelfde persoon gebeurde. De gegevens van clustergerandomiseerde studies vertonen dus veel correlatie en bij de berekening van de steekproefgrootte moet men met dit 'clustereffect' rekening houden om voldoende power te bekomen. Ook een aangepaste keuze van de analysetechnieken is belangrijk (analyse op het niveau van de clusters of op het niveau van de individuen binnen een cluster, mits toepassing van specifieke methoden om te corrigeren voor het feit dat individuen binnen eenzelfde cluster tot op zekere hoogte met elkaar verbonden zijn). Als men geen rekening houdt met de correlaties binnen eenzelfde cluster, kan dat aanleiding geven tot een type-1-fout. Dat betekent dat men onterecht besluit dat de interventie tot een significant verschil in effect leidt. Anderzijds gebeurt de inclusie dikwijls door personen die weten in welke studie-arm iemand zal terechtkomen en moeten de deelnemers toestemming geven om aan een bepaalde interventie deel te nemen, waardoor uitval mogelijk is en in dit geval niet iedereen uit een cluster de behandeling zal krijgen. Dat kan aanleiding geven tot bias. Bij niet-farmacologische interventies past men vaker clusterrandomisatie toe, vermits een blind studie-opzet en geblindeerde opvolging bij deze vorm van interventie moeilijker zijn. Ook dat aspect kan aanleiding geven tot bias (verschil in therapietrouw).

Een aantal regels

In 1996 publiceerde de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting trials)-groep haar richtlijnen voor het adequaat rapporteren van RCT's en dus indirect ook voor het gebruik van een correct studieprotocol. Een update hiervan verscheen in 2001. Het rapporteren van clustergerandomiseerde studies vereist bijkomende informatie en in 2004 publiceerde de CONSORT-groep aanvullende richtlijnen voor dit soort RCT's⁶. Zij bevelen aan om de rationale van de keuze voor een clusterdesign te expliciteren en om het clustereffect in rekening te brengen bij de steekproefberekening en bij de analyse van de resultaten. De auteurs wijzen onder meer op volgende te vermelden criteria:

- ~ nauwkeurige beschrijving van de interventie, de doelstelling en de uitkomstmaten met de vermelding of deze betrekking hebben op het individuele, het cluster- of op beide niveau's
- ~ de berekening van de steekproefgrootte, het aantal clusters, de clustergrootte en de intracusterrelatiecoëfficiënt
- ~ randomisatieprocedure: goede beschrijving van de sequentiële toewijzing, concealment of allocation op basis van clusters en de statistische methoden die rekening houden met de clusterrandomisatie
- ~ resultaten: duidelijke vermelding van de initiële kenmerken en de resultaten voor iedere onderzoeksgroep op het individuele niveau en/of het clusterniveau naargelang wat van toepassing is. In de discussie moet duidelijk vermeld staan of de resultaten kunnen veralgemeend worden (externe validiteit) naar individuen en/of clusters van individuen.

Opvolging van de regels

Bland was in 2004 van mening dat het aantal studies met clusterrandomisatie toeneemt en dat de kwaliteit van de rapportering van dit soort studies in de BMJ verbetert⁷. Deze conclusie lijkt wat te optimistisch en is gebaseerd op de screening van slechts één tijdschrift. Bland vond nog zes andere narratieve reviews van clustergerandomiseerde studies (tussen 1979 tot 2002, met 16 tot 152 studies per review) en besluit dat slechts de helft of soms minder dan de helft van de studies rekening hield met het clustereffect in de analyse.

In 2011 verscheen in de BMJ opnieuw een review waarbij Ivers et al. meer uitgebreid zochten in MEDLINE naar clustergerandomiseerde, Engelstalige RCT's, gepubliceerd tussen 2000 en 2008⁸. Ze evalueerden de gevonden 300 studies op duidelijke vermelding en/of omschrijving van 14 criteria (zie website). De auteurs vergeleken de publicaties die verschenen vóór de CONSORT-richtlijnen (2000-2004) met deze die erna verschenen (2005-2008). Slechts voor 5 van de 14 criteria stelden ze een verbetering vast. Ze besluiten dat de methodologische kwaliteit van de rapportering van RCT's met clusterrandomisatie suboptimaal is en voor verbetering vatbaar.

Het schema dat Ivers et al. gebruikten kan nuttig zijn voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van clustergerandomiseerde RCT's.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Aantonende kracht (Eng: positive likelihood ratio)

De aantonende kracht geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat.

ARR - absolute risicoreductie (Eng: absolute risk reduction)

Het absolute risicoverschil is het verschil in absolute waarde tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit de absolute risicoreductie (ARR 'absolute risk reduction'), bij toename de absolute risicotename (ARI 'absolute risk increase').

Bloedingsrisico bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie

Onafhankelijke risicofactoren voor bloedingen bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie (OR en 95% BI)

Risicofactor	OR	95% BI
Actief gastroduodenaal ulcus	4,15	2,21-7,77
Hemorragie in de voorbije drie maanden	3,64	2,21-5,99
Bloedplaatjes $<50 \times 10^9/L$	3,7	1,84-6,18
Leeftijd ≥ 85 jaar (versus <40 jaar)	2,96	1,43-6,15
Leverinsufficiëntie (INR $>1,5$)	2,18	1,10-4,33
Ernstig nierlijden (GFR < 30 ml/min/m ²)	2,14	1,44-3,20
Opname op intensieve zorgen	2,10	1,42-3,10
Centrale veneuze catheter	1,85	1,18-2,90
Reumatologische aandoening	1,78	1,09-2,89
Actieve kanker	1,78	1,20-2,63
Man	1,48	1,10-1,9

De auteurs van de richtlijn stellen voor om een verhoogd bloedingsrisico vast te leggen als verschillende risicofactoren aanwezig zijn of als patiënten één van de drie risicofactoren vertonen met een OR >3 .

HR - hazard ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

Informatiebias (Eng: information bias, measurement bias, assessment bias)

Bij informatiebias treedt er een fout op in een meting van te onderzoeken parameters.

Jadad-score

De Jadad-score is een indicatie voor de methodologische kwaliteit van RCT's. De score heeft betrekking op drie criteria: de randomisatie, het dubbelblinde karakter en het vermelden van drop-out (studie-uitval) en withdrawal (stopzetten van de behandeling). Voor elk aanwezig criterium wordt 1 punt toegekend. Er wordt telkens 1 punt toegevoegd of afgetrokken naargelang de randomisatie en de dubbelblindering correct of niet correct werden uitgevoerd. De score bedraagt maximaal 5. Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

Negatieve voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een negatieve test is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen.

Ontkennende kracht

De ontkennende kracht is de inverse van de negatieve likelihood ratio ($1/LR^-$) en is dus groter dan 1. Hoe dichter de ontkennende kracht het oneindige benadert, hoe meer een negatief diagnostisch testresultaat toelaat om een pathologie uit te sluiten.

Padua Prediction Score

Risicofactor	Punten
Kanker met metastasen en/of chemotherapie of radiotherapie in de voorbije zes maanden	4,15
Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie (behalve oppervlakkige)	3,64
Verminderde mobiliteit (bedrust en toilet in bed gedurende ≥ 3 dagen)	3,7
Gekende trombofilie	2,96
Recent trauma en/of chirurgie (≤ 1 maand)	2,18
Leeftijd ≥ 70 jaar	2,14
Hart- en/of respiratoir falen	2,10
Acuut myocardinfarct of ischemisch CVA	1,85
Acute infectie en/of reumatologische aandoening	1,78
Obesitas (BMI ≥ 30)	1,78
Huidige hormonale therapie	1,48

Een totale score ≥ 4 punten wijst op een verhoogd risico van veneuze trombose.

Positieve voorspellende waarde

De voorspellende waarde van een positieve test is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen.

Recall bias

Wanneer de patiënt zich een belangrijk gegeven uit het verleden niet kan herinneren en hiermee vertekening van de resultaten van het onderzoek introduceert, spreken we van 'recall bias'.

Response bias

Men spreekt van response bias wanneer sommige personen akkoord zijn met bepaalde uitspraken, ongeacht de inhoud ervan, of wanneer de respondenten alleen sociaal wenselijke antwoorden geven.

Selectiebias (Eng: selection bias)

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

Townsend deprivatiescore (Eng: The Townsend Deprivation Index)

Aan de hand van 4 items brengt de Townsend deprivatiescore de mate van sociale deprivatie in kaart: werkloosheid, gezin zonder auto, overbevolkt huis en geen eigenaar zijn van de woning.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Pandemische A/H1N1 infecties bij zwangere vrouwen** B. Michiels

Bespreking van: Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. PLoS Med 2011;8:e1000441.

Besluit van Minerva: deze literatuurstudie en cohortstudie tonen aan dat er een ongunstige uitkomst voor zwangere vrouwen en pasgeborenen bestaat tijdens een griep epidemie en dat griepvaccinatie van zwangere vrouwen een beschermend effect heeft op prematuriteit en dismaturiteit van baby's geboren tijdens een influenza-epidemie.

- **Cytisine voor rookstop?** P. De Cort

Bespreking van: West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation. N Engl J Med 2011;365:1193-200.

Besluit van Minerva: deze placebogecontroleerde RCT toont aan dat cytosine kan bijdragen tot rookstop. Het effect moet echter nog bewezen worden in langere termijn studies waarbij de patiënten naast medicatie ook psychologische ondersteuning krijgen. Nicotinevervangers blijven voorlopig de eerste keuze voor de medicamenteuze ondersteuning van rookstop.

- **Is adenoïdectomie effectief voor de preventie van recidiverende bovenste luchtweginfecties?** P. Chevalier

Bespreking van: van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, et al. Effectiveness of adenoïdectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. BMJ 2011;343:d5154.

Besluit van Minerva: aansluitend bij de resultaten van vorige studies toont deze studie aan dat een snelle adenoïdectomie niet superieur is aan een afwachtend beleid voor de preventie van recidiverende bovenste luchtweginfecties bij kinderen.

- **Dabigatran en verhoogd coronair risico** P. Chevalier

Bespreking van: Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Arch Intern Med 2012;172:397-402.

Besluit van Minerva: deze meta-analyse kan niet méér harde besluiten formuleren dan deze die verschenen na de publicatie van de originele RE-LY-studie, omdat er onvoldoende bijkomende gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn: dabigatran gaat waarschijnlijk gepaard met een verhoogd risico van myocardinfarct of van acuut coronair syndroom, een risico dat samen met de andere ongewenste effecten moet afgewogen worden tegen het mogelijke voordeel.

- **Yoga of rekoefeningen voor chronische lagerugpijn?** P. Chevalier

Bespreking van: Sherman KJ, Cherkin DC, Wellman RD, et al. A randomized trial comparing yoga, stretching, and a self-care book for chronic low back pain. Arch Intern Med 2011;171:2019-26.

Besluit van Minerva: deze kleine studie toont aan dat na 26 weken follow-up, specifieke sessies met yoga- en stretchoefeningen nuttig kunnen zijn om de beperkingen in het dagelijkse leven door lagerugpijn te milderen. Ook het gebruik van geneesmiddelen zou kunnen verminderen.