

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Evidence-based voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen:  
patiëntgerichte interventies 14  
P. Chevalier, P. De Cort

### MINERVA

- Prikkelbaredarmsyndroom: vezels, spasmolytica of antidepressiva? 15  
A. Vanwelde, P. Chevalier

- Diagnose van hypertensie op basis van conventionele, thuis-  
of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting? 17  
P. De Cort

- Corticosteroidinfiltraties effectief voor het trochanter  
major pijnsyndroom? 19  
T. Poelman

- Acute conjunctivitis in de eerste lijn: geen antibioticum? 21  
P. Chevalier

- Geen apixaban voor patiënten met verminderde mobiliteit  
door een interne pathologie 23  
P. Chevalier

### EBM-BEGRIPPEN

- Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil  
in de resultaten? 25  
P. Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 26

# 2

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](http://www.isdbweb.org)




#### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

#### Hoe komt Minerva tot stand?

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

#### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto: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](http://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](mailto: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](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

## Continue Medische Navorming online

[www.minerva-ebm.be](http://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 P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL en P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

## Patiënteninformatie

In verschillende bijdragen van Minerva kwam het thema van patiënteninformatie reeds aan bod. We legden de nadruk op het feit dat informatie betrouwbaar moet zijn en aangepast aan de patiënt. De communicatie met de patiënt gebeurt best binnen een vertrouwensrelatie, waarbinnen nuttige hulpmiddelen beschikbaar zijn<sup>1</sup>. Socio-economische barrières, vrees voor ongewenste effecten, onvoldoende kennis over de ziekte en de kwaliteit van de arts-patiënt relatie kunnen de therapietrouw beïnvloeden<sup>2</sup>. Patiënten laten deelnemen in het beslissingsproces is belangrijk om maximale winst te halen uit een evidence-based behandeling<sup>3</sup>.

De vraag welke interventies bij de patiënt effectief zijn voor het verbeteren van het geneesmiddelengebruik blijft nog open.

## Evidence-based gebruik van geneesmiddelen

In 2011 publiceerde de Cochrane Collaboration een review over het effect van interventies bij patiënten die kunnen leiden tot een evidence-based onderbouwd voorschrijven én gebruik van geneesmiddelen<sup>4</sup>. De auteurs includeerden 37 reviews (waaronder 18 van de Cochrane Collaboration) en hanteerden het effect op de gezondheid en andere eindpunten voor gebruiker, zorgverstreker en verzorgingsdienst als uitkomstmaten. In de oorspronkelijke studies lag de nadruk vooral op de evaluatie van de therapietrouw, maar ook op gezondheids- en welzijnsriteria, de nood aan hulp en de verbetering van kennis. Talrijke strategieën voor een beter geneesmiddelengebruik werden geëvalueerd, o.a. verstrekken van informatie, ondersteuning bij gedragsverandering, verminderen van risico's en ontwikkelen en verwerven van nieuwe vaardigheden.

Geen enkele patiëntgerichte interventie kon het geneesmiddelengebruik verbeteren voor gelijk welke ziekte, in verschillende populaties of settings en voor alle geëvalueerde uitkomstmaten. In sommige welbepaalde omstandigheden verbeterde een aantal strategieën het geneesmiddelengebruik: self-monitoring en self-management, vereenvoudigde dosering en interventies waarbij de apotheker rechtstreeks betrokken is. Andere strategieën konden nuttig zijn, maar de resultaten waren soms tegenstrijdig: reminders, educatie samen met vaardigheidstraining in self-management, counseling of ondersteuning, financiële beloning of interventies door andere gezondheidswerkers. Alleen informatie of alleen educatie geven had daarentegen geen effect. Voor veel andere interventies was er onvoldoende evidentie om conclusies te kunnen formuleren over de werkzaamheid. De auteurs wijzen erop dat de geïnccludeerde reviews vaak methodologische beperkingen hadden, wat moet aanzetten tot voorzichtigheid bij het interpreteren van de resultaten. Verder benadrukken ze ook de grote hiaten in de evidentie, zoals bv. op het vlak van kinderen, jongeren, mantelzorgers en patiënten met meerdere gezondheidsproblemen.

# Evidence-based voorschrijven en gebruiken van geneesmiddelen: patiëntgerichte interventies

## Informatie vanwege de patiënt

De bedoeling van deze Cochrane review was om het effect te meten van interventies die een evidence-based voorschrift en gebruik van geneesmiddelen bevorderen. We moeten deze doelstelling echter vertalen naar het individuele niveau van de patiënt. De bewijskracht uit de literatuur is soms moeilijk over te brengen naar een individuele patiënt, omdat we niet altijd weten welke resultaten een behandeling had bij een patiënt met dezelfde kenmerken als diegene die voor ons zit<sup>5</sup>. Ook de voorkeur van de patiënt speelt soms een belangrijke rol (naargelang de pathologie?) in de resultaten van de behandeling<sup>6-9</sup>. De uitdaging is om niet meteen in te gaan op de vraag van de patiënt als deze niet strookt met de EBM-bronnen. Anderzijds is het niet wenselijk om de patiënt voor het hoofd te stoten door te stellen dat de evidence-based werkwijze de enige uitweg vormt. Het is wenselijk om de vraag van de patiënt verder te exploreren. Rekening houdende met zijn verwachtingen en zijn context, kan men overleggen over een aanpak die voor de patiënt aanvaardbaar is en het best correspondeert met de actuele kennis. Op die manier kan de arts zijn 'professionele' taak beter invullen: de patiënt overtuigen, begeleiden en inspireren. Deze drie verschillende elementen integreren maakt deel uit van een evidence-based klinische aanpak.

## Besluit

In de literatuur vinden we geen enkele algemeen geldende patiëntgerichte interventie die leidt tot een evidence-based onderbouwd voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen. Verder en uitgebreider onderzoek is nodig.

## Referenties

1. Chevalier P. Patiënten informeren: relevant en onafhankelijk. [Editoriaal] Minerva 2007;6(6):86.
2. De Cort P, Laurys I. Antihypertensiva: invloed van therapietrouw op morbiditeit. Minerva online 28/04/2012.
3. Poelman T. Wanneer patiënt en arts tegenstrijdige verwachtingen hebben... [Editoriaal] Minerva 2011;10(5):53.
4. Ryan R, Santesso N, Hill S, et al. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 5.
5. Michiels B. Gepersonaliseerde farmacotherapie en evidentie. [Editoriaal] Minerva 2010;9(2):13.
6. Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. BMJ 2008; 337:a1864
7. Carnes D, Anwer Y, Underwood M, et al; TOIB study team. Influences on older people's decision making regarding choice of topical or oral NSAIDs for knee pain: qualitative study. BMJ 2008;336:142-5.
8. Chevalier P. Lokaal of oraal ibuprofen: de keuze van de patiënt? Minerva 2008;7(5):80.
9. Desplenter F, Laekeman G. Wat de patiënt kiest werkt beter... [Editoriaal] Minerva 2011;10(9):105.

# Prikkelbaredarmsyndroom: vezels, spasmolytica of antidepressiva?

**Duiding:** A. Vanwelde en P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain  
**Referentie:** Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 8.

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van zwelmiddelen, spasmolytica en antidepressiva voor de symptomatische behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom bij patiënten ouder dan twaalf jaar?

## Achtergrond

De fysiopathologie van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) is nog steeds onduidelijk<sup>1</sup>. Voorlichting, geruststelling en symptoomcontrole zijn essentieel voor de behandeling. Als farmacotherapeutische interventies stelt men zwelmiddelen voor omwille van hun positief effect op de stoelgang en spasmolytica voor hun effect op de gastro-intestinale motiliteit. Antidepressiva worden vaak gebruikt voor de behandeling van chronische pijn. Wegens de overvloed aan literatuur (in 2009 waren er 1 118 studies beschikbaar over zwelmiddelen, 444 over spasmolytica en 419 over antidepressiva bij PDS) publiceerde de Cochrane Collaboration een nieuwe meta-analyse.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, PsychInfo (1966 tot maart 2009).

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die zwelmiddelen, spasmolytica of antidepressiva vergelijken met placebo bij patiënten ouder dan twaalf jaar
- exclusiecriteria: onbruikbare patiëntengroep, functionele darmklachten die niet onder de diagnose PDS vallen, ander eindpunt dan abdominale pijn, globale evaluatie of PDS-score, resultaten niet extraheerbaar, dubbele publicaties
- inclusie van 56 studies: 12 met zwelmiddelen (n=621), 29 met spasmolytica (n=2 333) en 15 met antidepressiva (n=922).

### Bestudeerde populatie

- 3 725 patiënten ouder dan twaalf jaar met de diagnose van PDS (op basis van o.a. de **Manning-** of **Rome-criteria** of op klinische basis)
- studies bij patiënten met functionele darmklachten zonder afzonderlijke gegevens voor PDS-patiënten waren geïnccludeerd indien meer dan 75% van de onderzoekspopulatie uit PDS-patiënten bestond.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verbetering van de abdominale pijn, verbetering van de globale beoordeling van de patiënt, verbetering van de PDS-symptoomscore
- voor dichotome uitkomsten werd het relatieve risico berekend van het aantal patiënten met een positief resultaat (bv. genezen) in de groep met actieve behandeling versus de placebo-groep; voor continue variabelen werd het **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** berekend (SMD).

### Resultaten

- resultaten van de drie primaire uitkomsten voor de verschillende behandelingen (*zie tabel*)
- subgroepanalyses:
  - ~ zwelmiddelen (onoplosbare en oplosbare vezels): geen statistisch significant voordeel voor beide soorten vezels
  - ~ spasmolytica: significant effect voor cimetropium/dicyclomine, pepermuntolie, pinaveriumbromide en trimebutine
  - ~ antidepressiva: significante verbetering van de globale beoordeling na behandeling met SSRI's en significante verbetering van de abdominale pijn en de symptoomscore na behandeling met tricyclische antidepressiva
- ongewenste effecten zijn niet vermeld als uitkomstmaat in deze review.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen bewijs is voor het effect van zwelmiddelen en dat spasmolytica wel werkzaam zijn voor de behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom. Subgroepanalyses tonen aan dat zowel cimetropium/dicyclomine en pepermuntolie als pinaverium en trimebutine effectief zijn als behandeling. Het effect van antidepressiva voor de behandeling van PDS is goed onderbouwd. De subgroepanalyses voor SSRI's en tricyclische antidepressiva hebben uiteenlopende resultaten en het effect kan variëren naargelang de patiënt. Toekomstig onderzoek moet een strikte methodologie en gevalideerde uitkomstmaten hanteren.

**Financiering van de studie:** de IBD/FBD Cochrane Review groep kreeg financiële steun van de Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Knowledge Translation Branch (CON-105529), the CIHR Institutes of Nutrition, Metabolism and Diabetes (INMD), Infection and Immunity (III) en Olive Stewart Fund

**Belangenconflicten:** één auteur verklaart belangenconflicten te hebben met de firma Glaxo Smith Kline (aandelen, consultancy) en met andere farmaceutische firma's (consultancy); de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Werkzaamheid van zwelmiddelen, spasmolytica en antidepressiva versus placebo op het vlak van abdominale pijn, globale beoordeling door de patiënt en PDS-symptoomscore; resultaten uitgedrukt in relatief risico met 95% BI, p-waarde en NNT.

	abdominale pijn	globale beoordeling	PDS-symptoomscore
zwelmiddelen	NS	NS	NS
spasmolytica	RR 1,32 (1,12 tot 1,55); p<0,001; NNT 7	RR 1,49 (1,25 tot 1,77); p<0,0001; NNT 5	RR 1,86 (1,26 tot 2,76); p<0,01; NNT 3
antidepressiva	RR 1,49 (1,05 tot 2,12); p=0,03; NNT 5	RR 1,57 (1,23 tot 2,00); p<0,001; NNT 4	RR 1,99 (1,32 tot 2,99); p=0,001; NNT 4

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten in verschillende databanken en selecteerden de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria. Twee onderzoekers extraheerden de gegevens onafhankelijk van elkaar. Ze onderzochten de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies op het vlak van randomisatiemethode, concealment of allocation, blinding van patiënten en eindbeoordelaars, onvolledige of selectieve vermelding van resultaten en ten slotte studie-uitval. De analyses werden uitgevoerd volgens het random of fixed effects model naargelang de studies al of niet heterogeen waren ( $\chi^2$ -toets). De auteurs vermelden dat de randomisatie- en toewijzingsmethode in meerdere studies niet beschreven zijn.

De definitie van de uitkomstmaat 'verbetering' is in de oorspronkelijke studies niet duidelijk omschreven; het is mogelijk dat de studies onderling op dit punt verschilden. Voor verschillende geneesmiddelen was het aantal studies te klein om een meta-analyse te kunnen uitvoeren. Bij een update van de literatuur in april 2011 vonden de auteurs tien nieuwe studies die ze in rekening zullen nemen bij een volgende update van hun review.

### Resultaten in perspectief

In hun bespreking overlopen de auteurs de talrijke andere reviews en meta-analyses over deze drie behandelingsvormen van PDS. Ze stellen vast dat hun resultaten soms (sterk) afwijken van andere publicaties. Dat heeft hoogst waarschijnlijk te maken met de verschillende inclusiecriteria; voor de crossover-studies bijvoorbeeld includeerden de auteurs alleen de eerste fase van de studie.

In de hier besproken meta-analyse hebben zwelmiddelen geen significant effect. Het zijn vaak korte studies van 4 tot 6 weken, soms tot 16 weken. Minerva publiceerde in 2010 een bespreking van een studie over dit onderwerp in de eerste lijn<sup>2,3</sup>. De methodologische kwaliteit van de studie was middelmatig en de duur te kort voor een chronische aandoening. Minerva besloot dat oplosbare vezels zoals psyllium mogelijk effectief zijn voor de behandeling van abdominale pijn bij patiënten met PDS. Deze studie zou in de volgende update van de Cochrane review moeten toegevoegd worden.

De hier besproken meta-analyse bewijst het effect van spasmolytica. Interessant hier zijn de NNT's van 3 tot 7 naargelang de uitkomstmaat. Om specifieke geneesmiddelen te evalueren voerde men subgroepanalyses uit. Geen enkel geneesmiddel met een bewezen effect (cimetropium/dicyclomine, pepermuntolie, pinaverine en trimebutine) is momenteel in België als specialiteit beschikbaar (pinaverine (Dicetel®) is van de markt gehaald). Mebeverine behoort tot de geneesmiddelen die onvoldoende correct onderzocht zijn.

Ook de werkzaamheid van antidepressiva, zowel van SSRI's als van tricyclische antidepressiva, is aangetoond in deze meta-analyse. De NNT's varieerden van 4 tot 5. Over het effect van antidepressiva bij PDS publiceerde Minerva in 2010 een bespreking van een meta-analyse<sup>4,5</sup>. We besloten dat er enkele argumenten zijn voor de doeltreffendheid van tricyclische antidepressiva en SSRI's bij de aanpak van de symptomen van PDS. Ook psychotherapie bleek effectief, maar met een veel geringer niveau van bewijskracht en een twijfelachtige klinische relevantie, omdat er onvoldoende studies van voldoende kwaliteit beschikbaar waren.

### Ongewenste effecten

Eén van de belangrijkste beperkingen van deze meta-analyse is het niet vermelden van de ongewenste effecten. Van pinaverine weten we dat het slokdarmulcera veroorzaakt bij onvolledig doorslikken. Naast minder ernstige en zeldzame ongewenste effecten kan mebeverine overgevoeligsreacties uitlokken zoals erythemateuze rash, urticaria en angio-oedeem. Het middel is gecontra-indiceerd bij paralytische ileus en voorzichtigheid is geboden bij lever- en nierinsufficiëntie en bij atrioventriculair blok<sup>6</sup>. De ongewenste effecten van antidepressiva kwamen reeds aan bod in Minerva.

### Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat spasmolytica of antidepressiva effectief zijn bij patiënten ouder dan 12 jaar met het prikkelbaredarmsyndroom en dat er geen bewijs is voor het effect van zwelmiddelen. Door het verschijnen van nieuwe studies is de meta-analyse aan herziening toe.

### Voor de praktijk

NICE beveelt in de eerste plaats aan om naargelang de symptomen laxativa, loperamide en spasmolytica te gebruiken<sup>7</sup>. Bij falen van een eerstelijns therapie kiest NICE in tweede instantie voor tricyclische antidepressiva vanwege hun analgetisch effect bij deze indicatie. De aanvangsdosis is laag (5 tot 10 mg equivalent aan amitriptyline, 's avonds in te nemen) en kan verhogen tot maximum 30 mg met regelmatige evaluatie van het nut van de behandeling. SSRI's zijn slechts te overwegen indien tricyclische antidepressiva geen effect hebben. De aanbevelingen van een multidisciplinaire richtlijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap zijn gelijkaardig, maar leggen vooral de nadruk op de beperkte bewijskracht van deze behandelingen<sup>8</sup>.

Deze meta-analyse toont aan dat er geen bewijs is dat zwelmiddelen nuttig zijn en evalueert niet het nut van loperamide. We kunnen uit deze meta-analyse niet afleiden welke in België gecommmercialiseerde spasmolytica een bewezen effect hebben. Het nut van antidepressiva is wel aangetoond. Deze meta-analyse verandert niets aan de huidige aanbevelingen.

### Referenties

1. Jones R. IBS: prime problem in primary care. *Cut* 2000;46:7-8.
2. De Jonghe M. Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwezemelen? *Minerva* 2010;9(6):68-9.
3. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3154.
4. Bouüaert C. Prikkelbaredarmsyndroom: antidepressiva of psychotherapie? *Minerva* 2010;9(1):6-7.
5. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cut* 2009;58:367-78.
6. Mebeverine Hydrochloride. Martindale. The Complete Drug Reference (Book with CD-ROM), 35th Edition by Sean C. Sweetman.
7. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61, February 2008.
8. Multidisciplinaire richtlijn. Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) 2011, Nederlands Huisartsen Genootschap.



# Diagnose van hypertensie op basis van conventionele, thuis- of 24-uurs ambulante bloeddrukmeting?

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

**Referentie:** Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621.

## Klinische vraag

Wat is de accuraatheid van de conventionele en de thuisbloeddrukmeting ten opzichte van de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting voor de diagnose van hypertensie?

## Achtergrond

De initiële eerstelijnsaanpak van de patiënt met hypertensie vereist een correcte diagnose op basis van het gemiddelde van meerdere conventionele metingen, aangevuld met het gemiddelde van een reeks thuisbloeddrukmetingen door de patiënt zelf verricht<sup>1</sup>. Zelfmeting van de bloeddruk thuis is een algemeen beschikbare methode die bovendien beter correleert met cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit dan conventionele bloeddrukmeting<sup>2</sup>. Ook 24-uurs ambulante bloeddrukmeting voorspelt beter dan conventionele bloeddrukmeting cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit<sup>3</sup>, maar deze methode behoort niet tot het diagnostische arsenaal van de huisarts. Deze methode wordt daarom enkel toegepast in het geval van onduidelijke diagnose (grote discordantie tussen conventionele en thuisbloeddrukmeting), therapieresistentie, vermoeden van afwijkend dag-nacht profiel en bevestiging van wittejashypertensie. Hoe de diagnostische accuraatheid van conventionele en thuisbloeddrukmeting zich verhoudt ten opzichte van de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting blijft onduidelijk.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

• MEDLINE (vanaf 1966), EMBASE (vanaf 1980), Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, Medion, ARIF, TRIP-database tot mei 2010.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die conventionele of thuisbloeddrukmeting vergeleken met 24-uurs bloeddrukmeting als referentiemethode; studies met volwassenen van alle leeftijden
- exclusiecriteria: studies met zwangeren, gehospitaliseerde patiënten, patiënten onder behandeling voor hypertensie; studies waarvan data om 2 x 2 tabellen te kunnen maken ontbraken
- van de 2914 gevonden artikels werden er uiteindelijk 20 geselecteerd.

### Bestudeerde populatie

- 5863 patiënten (16 tot 2370 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 48,8 (<33 tot 60) jaar waarvan gemiddeld 57 (31 tot 84) procent vrouwen
- 9 studies in de tweede lijn; geen andere klinische kenmerken vermeld.

### Uitkomstmeting

- sensitiviteit en specificiteit van conventionele bloeddrukmeting of thuisbloeddrukmeting (**indextesten**) ten opzichte van 24-uurs bloeddrukmeting (**referentietest**) voor de diagnose van hypertensie
- verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen conventionele en thuisbloeddrukmeting.

### Resultaten

Na pooling van de studies met als afkapwaarde 135/85 mmHg als daggemiddelde voor 24-uurs bloeddrukmeting, 140/90 mmHg voor conventionele bloeddrukmeting en 135/85 mmHg voor thuisbloeddrukmeting:

- sensitiviteit en specificiteit van conventionele bloeddrukmeting versus 24-uurs bloeddrukmeting: 74,6% (95% BI van 60,7% tot 84,8%) en 74,6% (95% BI van 47,9% tot 90,4%) (N=7)
- sensitiviteit en specificiteit van thuisbloeddrukmeting versus 24-uurs bloeddrukmeting: 85,7% (95% BI van 78,0% tot 91,0%) en 62,4% (95% BI van 48,0% tot 75,0%) (N=3)
- geen significant verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen conventionele en thuisbloeddrukmeting.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat noch de conventionele noch de thuisbloeddrukmeting voldoende sensitiviteit en specificiteit hebben om als enige diagnostische test aanbevolen te kunnen worden. Met het daggemiddelde van de 24-uurs bloeddrukmeting als referentie, zou de aanpak van hypertensie op basis van conventionele en thuisbloeddrukmeting tot een belangrijke overdiagnostiek kunnen leiden. 24-uurs bloeddrukmeting vóór de start van een levenslange medicamenteuze behandeling zou voor een meer aangepaste behandeling kunnen zorgen, zeker voor patiënten waarvan de bloeddruk rond de diagnostische drempel schommelt.

**Financiering van de studie:** National Institute for Health Research (UK)

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die voor dit artikel relevant zijn.

### Methodologische beschouwingen

Het zoeken naar en de selectie van studies is uitgebreid en correct verlopen. Zoals altijd met reviews die verschillende methodes van bloeddrukmeting vergelijken, valt ook hier meteen de grote **heterogeniteit** van de geïncludeerde studies op. Naast een belangrijke heterogeniteit in studiepopulatie is er een groot verschil in methodologische kwaliteit. Slechts 11 van de 20 studies gebruikten gevalideerde apparatuur voor alle metingen, slechts 6 studies blindeerden de resultaten van de index- en de referentietest, op één na rapporteerde geen enkele studie de onvolledigheid van sommige bloeddrukmetingen. Daarenboven noteren we een belangrijke heterogeniteit voor wat betreft gemiddelde bloeddruk bij de start, aantal metingen per methode (van 2 tot 18 bij de conventionele, van 18 tot 56 bij de thuis- en van 24 tot 111 bij de 24-uurs bloeddrukmeting), en in keuze van de afkapwaarden. Deze heterogeniteit verklaart voor een deel het grote verschil in sensitiviteit en specificiteit van de verschillende studies. De sensitiviteit en de specificiteit van slechts drie studies met conventionele versus 24-uurs bloeddrukmeting en van slechts zeven studies met thuisbloeddrukmeting versus 24-uurs bloeddrukmeting konden gepoold worden omdat ze dezelfde afkapwaarden gebruikten. Op een **ROC-curve** kon voor de eerste analyse statistische heterogeniteit uitgesloten worden.

### Interpretatie van de resultaten

Op basis van de resultaten van de meta-analyse kon voor conventionele bloeddrukmeting en thuisbloeddrukmeting een aantonnende kracht van resp. 2,94 en 2,07 berekend worden. Wat betekent dat in de praktijk? Wanneer de prevalentie van hypertensie 10% zou bedragen (zoals bij mensen onder de 40 jaar) zouden 3 van de 4 diagnoses van hypertensie op basis van conventionele bloeddrukmeting niet correct zijn. In het geval van een prevalentie van 50% (zoals bij 60-plussers) zouden met conventionele bloeddrukmeting 3 van de 4 diagnoses correct zijn (wijziging van de voorspellende waarde van een test in functie van de prevalentie van de aandoening). Uit deze studie blijkt ook dat met de 24-uurs bloeddrukmeting als referentietest het verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen conventionele en thuisbloeddrukmeting statistisch niet significant is. Daarom zullen op basis van beide meetmethoden heel wat patiënten een behandeling voor hypertensie krijgen, terwijl ze volgens de 24-uurs bloeddrukmeting normotensief zijn.

### Resultaten in perspectief

Er zijn al heel wat studies uitgevoerd over de opvolging van de hypertensiepatiënt door middel van thuisbloeddrukmeting. Alles welbeschouwd zou er een (kleine) winst zijn voor wat betreft bloeddrukcontrole en medicatiegebruik<sup>4-6</sup>. Studies die specifiek de diagnose van hypertensie als onderwerp hebben, zijn minder frequent en zoals deze review ontdekte zijn ze sterk heterogeen. Minerva besprak in 2004 het onderzoek van Little<sup>7,8</sup>. Ten opzichte van 24-uurs bloeddrukmeting vond men voor thuisbloeddrukmeting een specificiteit van 60% voor de systolische en van 53% voor de diastolische bloeddruk. De studie van Beltman<sup>9</sup>, die wordt geciteerd in de herziene Aanbeveling Hypertensie van Domus Medica<sup>1</sup> vermeldt een zeer hoge specificiteit (93%) voor thuisbloeddrukmeting. Uit het hier besproken onderzoek van Hodgkinson et al. blijkt dat deze waarde waarschijnlijk fel overschat is.

Een recente Spaanse studie<sup>10</sup> identificeerde 68 045 behandelde hypertensiepatiënten waarvan er 12,2% (n=8 295) resistente hy-

pertensie vertoonde op basis van de conventionele bloeddrukmeting (bloeddruk >140/90 mmHg ondanks behandeling met anti-hypertensiva, waaronder steeds een diureticum). Deze subgroep van ernstige hypertensiepatiënten (gemiddelde leeftijd 65 jaar, BMI 30,5 kg/m<sup>2</sup>, 27,8 tot 35% diabetici, 16 tot 19% met voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, 34,4 tot 38,3% meer dan vier antihypertensiva) werd nader onderzocht. Na 24-uurs bloeddrukmeting bij deze groep bleken 3 113 patiënten (37,5%) witte jas hypertensie te vertonen! Alhoewel de studie niet toeliet om 2 x 2 tabellen te maken en de sensitiviteit en specificiteit dus niet kon berekend worden, illustreert dit toch dat zelfs in deze specifieke populatie van ernstige hypertensieven met een langdurige behandeling (gemiddeld 11,1 jaar) een belangrijke overdiagnose op basis van conventionele bloeddrukmeting bestaat. Een vergelijking met thuisbloeddrukmeting werd in deze studie echter niet uitgevoerd.

Onze aandacht wordt ook getrokken door een andere alternatieve methode van bloeddrukmeting, namelijk de zelfmeting door de patiënt tijdens de consultatie bij de (huis)arts. Hiertoe wordt de patiënt even afgezonderd in een rustige ruimte en wordt door middel van een specifiek toestel de bloeddruk 5 maal repetitief automatisch oscillometrisch gemeten met een interval van 1 of 2 minuten. Deze interessante methode wordt in de studie van Myers toegepast om wittejas hypertensie op te sporen in geval van systolische hypertensie<sup>12</sup>. Het in deze studie gebruikte toestel (de BpTRU) is niet gecommmercialiseerd in België, maar een variëteit die 3 opeenvolgende metingen kan doen wel. Het verschil tussen het daggemiddelde van de 24-uurs bloeddrukmeting en de 'automatische' systolische bloeddruk (-2,3 mmHg (95% BI -0,31 tot -4,3)) was significant (p=0,006) kleiner dan het verschil tussen het daggemiddelde van de 24-uurs bloeddrukmeting en de conventionele bloeddrukmeting (-6,5 mmHg (95% BI -4,3 tot -8,6)). Dit artikel laat echter geen berekening toe van de sensitiviteit en de specificiteit toe. Ook het perfectioneren van de thuisbloeddrukmeting door middel van een gestandaardiseerd protocol dat van op afstand gestuurd kan worden vormt een opportuniteit voor onderzoek in de eerste lijn.

De 24-uurs bloeddrukmeting blijft de referentiemethode, maar om reden van complexiteit en negatieve kosten/batenverhouding is dit voorlopig een instrument voor de tweede lijn. Nochtans is implementatie- en haalbaarheidsonderzoek van deze methode in de Belgische huisartsenpraktijk noodzakelijk.

### Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat in vergelijking met de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting, aantonnende en uitsluitende kracht van conventionele en thuisbloeddrukmeting zwak zijn om de diagnose van hypertensie te stellen.

### Voor de praktijk

De Aanbeveling Hypertensie raadt aan dat de diagnose van hypertensie op basis van de conventionele bloeddrukmeting moet bevestigd worden door een thuisbloeddrukmeting en omgekeerd. Door beide methoden te combineren kunnen zowel wittejas hypertensie als gemaskeerde hypertensie gedetecteerd worden<sup>1</sup>. De hier besproken studie verandert niets aan de huidige aanbeveling.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Corticosteroidinfiltraties effectief voor het trochanter major pijnsyndroom?

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

**Referentie:** Brinks A, van Rijn RM, Willemsen SP, et al. Corticosteroid injections for greater trochanteric pain syndrome: a randomized controlled trial in primary care. *Ann Fam Med* 2011;9:226-234.

## Klinische vraag

Wat is het effect van locale infiltraties met corticosteroiden versus gewone zorg op herstel en pijn van het trochanter major pijnsyndroom bij eerstelijnspatiënten?

## Achtergrond

Er wordt geschat dat 1,8 per 1000 personen per jaar de huisarts contacteren omwille van een trochanter major pijnsyndroom (TMP) of trochanterische bursitis<sup>1</sup>. Het syndroom bestaat uit een chronische intermitterende of continue pijn op en rond de grote trochanter, soms uitstralend naar de heup en de dij, en toenemend met fysieke activiteit. Enkele observationele studies konden een gunstig effect aantonen van corticosteroidinfiltraties<sup>1-3</sup>. Tot nog toe is er echter geen enkele RCT uitgevoerd die corticosteroidinfiltraties vergeleek met gebruikelijke zorg.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 120 patiënten tussen 18 en 80 jaar (gemiddelde leeftijd 56 (SD 14) jaar; 77% vrouwen) met een trochanter major pijnsyndroom (TMP); gerekruteerd door 81 Nederlandse huisartsen
- TMP gedefinieerd als: pijnklachten in de laterale regio van de heup gedurende meer dan één week en uitloikbaar door palpatie van de grote trochanter
- exclusiecriteria: geen vragenlijst in het Nederlands kunnen invullen, reeds omwille van dezelfde symptomen door de huisarts behandeld in het voorbije jaar, voorgeschiedenis van heekunde in de heupregio, systemische neurologische of reumatologische aandoening.

### Onderzoekopzet

- multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studie
- twee groepen:
  - ~ corticosteroidinfiltraties (n=60): één tot twee met een tussentijd van drie weken tot drie maanden; 40 mg triamcinolon acetaat gecombineerd met 1% of 2% lidocaïne in een 5 cc oplossing; ingespoten in loco dolenti volgens een gestandaardiseerd protocol door getrainde huisarts
  - ~ gebruikelijke zorg (n=60): enkel pijnstilling volgens noodzaak
- in beide groepen waren analgetica en fysiotherapie toegelaten
- randomisatie in vier strata: geen co-morbiditeit, lagerugpijn, heupartrose, beide
- studieduur: één jaar.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ subjectieve verbetering na 3 en 12 maanden; gemeten met een Likertschaal van 1 (volledig herstel) tot 7 (erger dan ooit); verschil tussen beide groepen in aantal patiënten met volledig of bijna volledig herstel uitgedrukt in **odds ratio** (met 95% BI)
  - ~ ernst van de pijn tijdens rust en activiteiten in de voorbije week; gemeten met een numerieke schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst denkbare pijn); verschil tussen beide groepen in pijnverlichting uitgedrukt in **gemiddeld verschil** (met 95% BI en gecorrigeerd voor initiële pijn)

- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit, pijn en functionaliteit op de **WOMAC**-schaal, ongewenste effecten
- follow-up via geposte vragenlijsten na 6 weken, 3, 6, 9 en 12 maanden
- intention to treat analyse.

### Resultaten

- na drie maanden follow-up: volledig of bijna volledig herstel van 34% van de patiënten met gebruikelijke zorg versus 55% in de infiltratiegroep (OR 2,38; 95% BI van 1,14 tot 5,00, NNT=5); meer pijnverlichting bij rust en activiteiten in de injectiegroep: gemiddeld verschil van 1,18 (95% BI van 0,31 tot 2,05) voor pijn in rust en van 1,30 (95% BI van 0,32 tot 2,29) voor pijn bij activiteiten
- na twaalf maanden follow-up: volledig of bijna volledig herstel van 60% van de patiënten met gebruikelijke zorg versus 61% in de infiltratiegroep (OR 1,05; 95% BI van 0,50 tot 2,27); geen significant verschil in pijnverlichting tussen beide groepen
- geen verschil in secundaire uitkomstmaten en ongewenste effecten na twaalf maanden; ongeveer de helft van de patiënten in de infiltratiegroep had oppervlakkige pijn ter hoogte van de injectieplaats gedurende een korte periode.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze eerste RCT over het effect van corticosteroidinjecties versus gebruikelijke zorg bij trochanter major pijnsyndroom na drie maanden follow-up een klinisch relevant effect aantoonde voor herstel en pijn, zowel in rust als bij activiteiten. Na twaalf maanden follow-up waren de verschillen in uitkomst niet meer aanwezig.

**Financiering van de studie:** Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw)

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



### Methodologische beschouwingen

Interessant aan deze studie is dat de rekrutering van patiënten gebeurde via huisartsen. Naar analogie met bestaande richtlijnen<sup>4</sup> stelden zij op basis van anamnese en klinisch onderzoek de diagnose van trochanter major pijnsyndroom. Bijkomend technisch onderzoek zou immers niet zinvol geweest zijn omdat er weinig correlatie bestaat tussen radiologische peritrochantaire afwijkingen en trochanter major pijnsyndroom<sup>5</sup>. Omdat er ook weinig exclusiecriteria waren, kunnen we hier terecht spreken van een pragmatische studie die aansluit bij de dagelijkse praktijkvoering. De randomisatie gebeurde gestratificeerd omdat de onderzoekers ook wilden achterhalen of co-morbiditeit van heupartrose of lageruggen de resultaten van de behandeling beïnvloeden. De minimale verschillen in basiskarakteristieken tussen de studiegroepen bewijst dat de randomisatie verder correct verliep. Omwille van het open-label protocol kunnen de resultaten vertekend zijn, zeker omdat alle gekozen uitkomstmaten (herstel, pijn) subjectief waren. De vooropgestelde steekproefgrootte werd niet gehaald, maar de studie-uitval was wel lager dan verwacht. Tussen beide groepen was er veel cross-over (negen van de zestig patiënten in de infiltratiegroep kregen uiteindelijk geen enkele injectie) en een groot verschil in gebruik van pijnstillers en fysiotherapie (ongeveer 50% minder in de infiltratiegroep). Om het absolute effect van corticosteroidinfiltraties correct te kunnen inschatten, was naast een intention to treat analyse ook een per protocol analyse nuttig geweest<sup>6</sup>.

### Interpretatie van de resultaten

Het is de eerste RCT die het effect van corticosteroidinfiltraties vergeleek met gebruikelijke zorg bij patiënten in de eerste lijn met TMP. Volgens de auteurs zouden corticosteroidinfiltraties na drie maanden follow-up een gunstig effect hebben op herstel en op pijn in rust en bij activiteiten. Bovendien beweren ze dat het effect van corticosteroidinfiltraties in werkelijkheid waarschijnlijk nog groter zal zijn, omdat tijdens de eerste drie maanden van de studie de controlegroep meer kinesitherapie en pijnmedicatie kreeg dan de interventiegroep. Wat leert ons een kritische analyse van dat vroegtijdige resultaat?

Na drie maanden was in de interventiegroep 21% meer patiënten hersteld dan in de controlegroep. Daarmee werd inderdaad bijna de vooropgestelde drempel voor klinische relevantie van 25% bereikt. Meteen moeten we opmerken dat men 'herstel' definieerde als 'volledig hersteld of sterk verbeterd'. Dat betekent dat het uiteindelijk niet duidelijk is hoeveel patiënten na drie maanden van alle klachten verlost waren. We kunnen ons ook de vraag stellen of een verschil van gemiddeld 1,18 (in rust) tot 1,30 (bij activiteiten) punten in pijnvermindering op een schaal van 0 tot 10 (de auteurs gebruiken hiervoor onterecht odds ratio's in hun tekst) tussen corticosteroidinfiltraties en gebruikelijke zorg klinisch relevant is.

De auteurs zelf berekenden een effectgrootte voor pijnvermindering van 0,54 (in rust) en 0,57 (bij activiteiten), wat volgens hun vooraf bepaalde drempel als eerder een klein effect beschouwd kan worden. Een 'klinisch relevant effect', waarvan sprake in hun abstract moet dus enigszins gerelativeerd worden. Merk ook op dat de corticosteroidinfiltraties gegeven zijn door 'getrainde' huisartsen, wat extrapolatie naar de praktijk moeilijk maakt.

Na twaalf maanden was er voor geen enkele uitkomstmaat nog enig verschil tussen corticosteroidinfiltraties en placebo merkbaar. Volgens de auteurs zou dit deels te wijten kunnen zijn aan

een tekort aan power. Uit andere gecontroleerde studies met corticosteroidinfiltraties voor gelijkaardige indicaties<sup>7-9</sup> weten we echter dat een afname van het effect van corticosteroidinfiltraties in de tijd legio is.

In de studie werden geen ernstige ongewenste effecten met infiltraties waargenomen. De interventiegroep was echter te klein en de studieduur te kort om juiste conclusies hierover te kunnen trekken.

### Andere studies

Verschillende systematische reviews<sup>2,3</sup> refereerden alleen naar observationele studies waarbij een gunstig effect van corticosteroidinfiltraties voor trochanter major pijnsyndroom werd vastgesteld. Zo vond men in een observationeel onderzoek met corticosteroidinfiltraties na zes maanden bij 61% van de patiënten verbetering van pijnklachten<sup>10</sup>. Een retrospectieve Nederlandse cohortstudie toonde aan dat de kans op herstel na vijf jaar drie keer groter was met infiltraties dan zonder infiltraties (OR 0,37; 95% BI van 0,13 tot 1,00; randsignificant)<sup>1</sup>.

Naast de RCT van Brinks et al. die voor de eerste maal corticosteroidinfiltraties vergeleek met gebruikelijke zorg, vernoemen we nog een tweedelijnsstudie die corticosteroidinfiltraties vergeleek met een andere therapie (zoals schokgolfterapie en oefentherapie). Men zag in deze studie op korte termijn een meerwaarde van corticosteroidinfiltraties (75% succes versus 13% voor schokgolfterapie en 7% voor oefentherapie). Na 15 maanden was het succes van infiltraties echter gedaald tot 48%, terwijl het voor schokgolfterapie en oefentherapie was toegenomen tot 74% en 80%<sup>11</sup>.

### Besluit Minerva

Deze open-label studie met subjectieve uitkomstmaten toont aan dat corticosteroidinfiltraties in vergelijking met gebruikelijke zorg, op korte termijn nuttig kunnen zijn voor de behandeling van trochanter major pijnsyndroom. Het verdwijnen van symptomen wordt echter vaag uitgedrukt en het effect op pijnreductie is klinisch niet relevant. Op lange termijn hebben corticosteroidinfiltraties zelfs helemaal geen bewezen nut voor de behandeling van trochanter major pijnsyndroom.

### Voor de praktijk

Het trochanter major pijnsyndroom is meestal een zelflimiterende aandoening. Op basis van niet-gecontroleerde studies worden volgende behandelingen aanbevolen<sup>4</sup>: verschillende malen per dag gedurende 10 tot 20 minuten ijs aanbrengen, gewichtsreductie, kortdurende analgetische behandeling met paracetamol of NSAID's, corticosteroidinfiltraties (maximaal driemaal met een interval van drie maanden) in loco dolenti wanneer een conservatieve behandeling onvoldoende verbetering geeft<sup>12</sup>. De hier besproken gecontroleerde studie relativeert het kortetermijneffect van corticosteroidinfiltraties en toont aan dat er geen effect is op lange termijn in vergelijking met gewone zorg (pijnstilling en fysiotherapie indien nodig).

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Acute conjunctivitis in de eerste lijn: geen antibioticum?

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

**Referentie:** Jefferis J, Perera R, Everitt H, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? Br J Gen Pract 2011;61:e542-e548.

## Klinische vraag

Wat is het effect van antibiotica op de genezing van een bacteriële conjunctivitis bij eerstelijnspatiënten?

## Achtergrond

Antibiotica worden vaak ingezet voor de behandeling van acute, infectieuze conjunctivitis, zowel op vraag van de patiënt, als op initiatief van de arts (in 2010 kregen 166 000 patiënten een terugbetaling van het RIZIV voor oftalmologische antibiotica waarvan verschillende niet zijn terugbetaald). In het V.K. steeg het gebruik van chlooramfenicol oogdruppels met 48% nadat geen voorschrift meer vereist was voor dit geneesmiddel<sup>1</sup>. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonden de auteurs een nipt significant voordeel aan van antibiotica voor acute bacteriële conjunctivitis (zowel na 2-5 dagen als na 6-10 dagen)<sup>2</sup>. Deze meta-analyse includeerde echter zowel eerstelijns- als tweedelijnsstudies. De vraag blijft dus of het zinvol is om in de eerste lijn een acute infectieuze conjunctivitis te behandelen met antibiotica en of men op basis van de individuele patiëntgegevens uit de studies kan bepalen welke subgroepen het meeste baat zullen hebben bij deze behandeling?

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse van individuele patiëntgegevens

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE, EMBASE, PubMed (tot april 2010)

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies uitgevoerd in de eerste lijn, vergelijking van antibiotica met placebo of geen behandeling
- zeven studies behouden op 332 gevonden publicaties; slechts drie studies beantwoordden aan de inclusiecriteria; individuele patiëntgegevens opgevraagd bij de auteurs voor volgende eindpunten: resultaten op dag 7, kweekresultaten, leeftijd, dagboek met vermelding van symptomen of patiëntendossier van de arts, aanwezigheid van purulente afscheiding, ernst van de roodheid van het oog.

### Bestudeerde populatie

- individuele gegevens beschikbaar voor 622 patiënten met acute, infectieuze conjunctivitis die minder dan vier weken duurde (163 volwassenen, 317 kinderen van 6 tot 12 maanden en 142 kinderen of volwassenen)
- behandeling met fusidinezuur ooggel, chlooramfenicol oogdruppels versus placebo (kunsttranen, twee studies) of geen behandeling (één studie).

### Uitkomstmeting

- belangrijkste primaire uitkomstmaat: genezing op dag 7 (geen symptomen gerapporteerd in het dagboek op dag 7 of complete genezing op dag 7 volgens het medisch dossier)
- secundaire uitkomstmaat: initiële positieve bacteriële cultuur om klinische factoren op te sporen die een positieve bacteriële cultuur voorspellen; een positieve bacteriële cultuur was gedefinieerd als groei van een pathogene bacterie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* bij kinderen tot 18 jaar, of *Staphylococcus aureus*)
- subgroepanalyses in functie van volgende factoren die het effect kunnen beïnvloeden: leeftijd ouder of jonger dan vijf jaar (maar jonger dan 18 jaar), positieve of negatieve cultuur voor een pathogene bacterie, milde/matige of ernstige roodheid van het oog, al of niet purulente afscheiding
- sensitiviteitsanalyse met imputatie van ontbrekende gegevens
- intention to treat analyse.

### Resultaten

- genezing op dag 7 bij 80% van de patiënten in de antibiotica-groep en bij 74% van de patiënten in de controlegroep (risicoverschil van 0,08; 95% BI van 0,01 tot 0,14; NNT=13)
- subgroepanalyses: voordeel van antibiotica in het geval van purulente afscheiding (risicoverschil van 0,09; 95% BI van 0,01 tot 0,17) of lichte roodheid van het oog (risicoverschil van 0,10; 95% BI van 0,02 tot 0,18)
- verschillend resultaat naargelang de controlegroep al of niet een placebo kreeg: risicoverschil voor antibiotica versus geen behandeling van 0,23 (95% BI van 0,08 tot 0,37) en voor antibiotica versus placebo van 0,03 (95% BI van -0,04 tot 0,11); statistisch significante interactie ( $p=0,03$ )
- na imputatie van ontbrekende gegevens: indien patiënten met ontbrekende gegevens aanzien werden als 'niet genezen', werd het verschil voor antibiotica versus geen placebo randsignificant (risicoverschil van 0,14; 95% BI van 0 tot 0,28).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat acute conjunctivitis in de eerste lijn een zelflimiterende aandoening is, waarbij de meeste patiënten beter worden met of zonder antibioticatherapie. Bij patiënten met purulente afscheiding of lichte roodheid van het oog kunnen antibiotica een kleine winst geven. Het voorschrijfgedrag dient aangepast te worden in functie van de resultaten van deze studie.

**Financiering van de studie:** geen

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor dit onderzoek.

### Methodologische beschouwingen

De eerste auteurs van de drie geïncludeerde studies werkten mee aan deze meta-analyse, wat de toegang tot de individuele patiëntgegevens vergemakkelijkte. De auteurs zochten echter ook uitgebreid in de literatuur via verschillende databanken, maar vonden geen enkele andere vergelijkende studie in de eerste lijn. De I<sup>2</sup> test wees op geringe **heterogeniteit**. Zonder de methodologische kwaliteit van de studies te evalueren (zoals we gewoon zijn in de systematische reviews van de Cochrane Collaboration) vermelden de auteurs dat de kwaliteit van de drie geïncludeerde studies variabel is. Ze merken op dat in de studie die antibiotica vergeleek met geen behandeling, de gegevens voor genezing op dag 7 bij 56 van de 198 patiënten ontbraken en dat 30% van de patiënten in de controlegroep toch een antibioticum kreeg. Een studie die antibiotica vergeleek met geen behandeling in een meta-analyse samenvoegen met 2 studies die antibiotica vergeleken met placebo, kan naar ons gevoel (zie volgende paragraaf) niet leiden tot een bruikbaar besluit voor de arts.

### Interpretatie van de resultaten

Twee studies vergeleken antibiotica met placebo voor de behandeling van acute, infectieuze conjunctivitis in de eerste lijn. Beide studies toonden geen significant verschil aan tussen antibiotica en placebo op het vlak van genezing op dag 7, maar wel een kleine winst voor antibiotica in het geval van purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog. Een rood oog komt meer voor bij virale of allergische conjunctivitis. Purulente afscheiding wordt vaak aanzien als een teken van een bacteriële infectie<sup>3</sup>, wat dikwijls leidt tot een antibioticumvoorschrift. In een publicatie over de klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis vermeldde Minerva eerder dat verkleefde ogen (vooral beide) het best een bacteriële conjunctivitis voorspellen, terwijl jeuken en of een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis de kans op een bacteriële conjunctivitis doen afnemen<sup>4,5</sup>.

In de hier besproken systematische review ging purulente afscheiding gepaard met een voordeel van antibiotica (de winst was weliswaar gering en de klinische relevantie twijfelachtig). Purulente afscheiding voorspelde ook een positieve cultuur, maar er was geen verband tussen een positieve cultuur en het succes van antibiotica. Volgens de auteurs kan dit verband houden met de slechte kwaliteit van de staalafname en de lange transporttijden. Genezing met antibiotica ging niet sneller dan met placebo, maar wel sneller dan geen behandeling. Dat zou kunnen wijzen op een positief hygiënisch of bevochtigend effect van placebo oogdruppels, een interessante onderzoekspiste. Deze behandeling met kunststranen kan ook een placebo-effect hebben op de klachten van de patiënt. De hier besproken meta-analyse van Jefferis et al. includeerde alleen (individuele) gegevens van patiënten in de eerste lijn, in tegenstelling tot een vroegere review van de Cochrane Collaboration<sup>2</sup>, die zowel eerstelijns- als tweedelijns-onderzoeken en ook oudere studies van mindere kwaliteit includeerde. Jefferis et al. vermelden in hun bespreking drie meer recente, in de tweede lijn uitgevoerde studies. Hier stelde men een positief effect vast van antibiotica voor de behandeling van bacteriële conjunctivitis bij patiënten met een positieve cultuur. De helft van de patiënten was uitgesloten van de analyse, omdat de cultuur negatief was. Eén van drie studies uit de hier besproken meta-analyse onderzocht het effect van fusidinezuur bij 181 volwassenen. Deze studie is reeds besproken in Minerva<sup>6,7</sup> en toonde geen enkel voordeel aan van een ooggel met fusidinezuur in vergelijking met placebo.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat een lokaal antibioticum in vergelijking met placebo geen nut heeft voor de behandeling van een acute, infectieuze conjunctivitis (minder dan vier weken) in de eerste lijn. Alleen bij purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog is er een statistisch significant verschil, maar de klinische relevantie hiervan is twijfelachtig. Ook in vergelijking met geen behandeling zien we een geringe winst met antibiotica. Kunststranen (placebo) hebben ongetwijfeld een effect.

### Voor de praktijk

De NHG-Standaard 'Het rode oog' beveelt bij infectieuze conjunctivitis een lokaal antibioticum aan (chlooramfenicol) bij patiënten die veel hinder ondervinden of klachten hebben die na drie dagen niet afnemen, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van cornealetsels of wanneer er op grond van de anamnese een grote kans bestaat op een bacteriële conjunctivitis<sup>8</sup>. De NHG-Standaard vermeldt evenwel geen onderbouwing voor deze aanbeveling.

Clinical Evidence baseert zich voor deze topic op studies in de eerste en de tweede lijn tot juli 2009 en besluit dat een empirische behandeling van een vermoedelijk bacteriële acute conjunctivitis met een lokaal antibioticum nuttig kan zijn wanneer de symptomen niet verbeteren na 1 tot 2 dagen<sup>9</sup>.

De hier besproken meta-analyse die zich beperkt tot eerstelijnsstudies toont geen winst aan van lokale antibiotica in vergelijking met placebo voor de behandeling van een acute infectieuze conjunctivitis. Er is wel een licht voordeel van twijfelachtige klinische relevantie in het geval van purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog. We dienen dit beperkte nut af te wegen tegen de risico's van toenemende bacteriële resistentie, rekening houdende met het zelflimiterende karakter van deze aandoening. Indien men vermoedt dat er meer aan de hand is dan een gewone conjunctivitis (bv. complicatie) is doorverwijzing aangewezen.

### Referenties

1. Davis H, Mant D, Scott C, et al. Topical antibiotic use for acute infective conjunctivitis: relative impact of clinical evidence and over the counter prescribing. *Br J Gen Pract* 2009;59:897-900.
2. Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
3. Granet D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:565-74.
4. Rietveld RP, ter Riet C, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10.
5. De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.
6. Rietveld RP, ter Riet C, Bindels PJ, et al. The treatment of acute infectious conjunctivitis with fusidic acid: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2005;55:924-30.
7. Chevalier P. Fusidinezuur bij acute conjunctivitis. *Minerva* 2006;5(8):133-5.
8. Rietveld RP, Cleveringa JP, Blom GH, et al. NHG-Standaard Het rode oog (eerste herziening) *Huisarts Wet* 2006;49(2):78-91.
9. Epling J. Bacterial conjunctivitis in *Clinical Evidence* (search date July 2009).



# Geen apixaban voor patiënten met verminderde mobiliteit door een interne pathologie

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

Referentie: Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag gedurende 30 dagen) in vergelijking met enoxaparine (40 mg per dag gedurende zes tot veertien dagen) bij patiënten ouder dan 40 jaar, minstens drie dagen gehospitaliseerd omwille van interne pathologie en met risico van trombo-embolie?

## Achtergrond

De preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie of na een operatie is momenteel goed onderbouwd en wordt in de meeste gevallen ook toegepast. Voor risicopatiënten gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie was tot nu toe preventie in het ziekenhuis en na (een snel) ontslag aanbevolen<sup>1</sup>. De laatste aanbevelingen (2011) stellen deze aanpak echter in vraag<sup>2</sup>. Wanneer men beslist om een preventieve behandeling te starten, gaat de voorkeur naar een laagmoleculair gewicht heparine (LMWH), niet-gefractioneerd heparine of fondaparinux. Zal de komst van de nieuwe orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) deze keuze veranderen? De ADOPT-studie is de eerste studie die het effect evalueert van apixaban bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- randomisatie van 6528 mannen en vrouwen van minstens 40 jaar oud, gehospitaliseerd (minstens 3 dagen voorzien) voor hartfalen (39%), acute ademhalingsinsufficiëntie (37%), infectie (zonder septische shock, 21-22%), acute reumatische aandoening of inflammatoire darmziekte; behalve in het geval van hartfalen en acute ademhalingsinsufficiëntie moest er ook minstens één van volgende bijkomende risicofactoren aanwezig zijn: ouder dan 75 jaar, vroegere gedocumenteerde veneuze trombo-embolie of voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie waarvoor minstens 6 weken anticoagulatie vereist was (4%), kanker (10%), BMI  $\geq 30$  (44%), oestrogeentherapie (1%), chronisch hartfalen (47%) of chronische ademhalingsinsufficiëntie (51%); mobiliteit varieerde van matig beperkt (zich kunnen verplaatsen in ziekenhuiskamer of naar badkamer) tot ernstig beperkt (bedlegerig of aan stoel gekluisterd, 26 tot 28%)
- belangrijkste exclusiecriteria: gedocumenteerde veneuze trombo-embolie, een aandoening die anticoagulatie vereist, actief leverlijden, anemie of trombocytopenie, ernstig nierlijden, inname van twee of meer anti-aggregantia of meer dan 165 mg aspirine per dag, chirurgische ingreep in de voorbije 30 dagen met actieve bloeding of hoog bloedingsrisico (meetinstrument niet vermeld)
- de primaire uitkomstmaat kon na 30 dagen geëvalueerd worden bij 4495 patiënten.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde, internationale, multicenter superioriteitsstudie (primaire uitkomstmaat) en non-inferioriteitsstudie (eerste secundaire uitkomstmaat)
- interventie: apixaban oraal 2 x 2,5 mg/dag gedurende 30 dagen (3255 patiënten gerandomiseerd, werkzaamheid geëvalueerd bij 2211 patiënten) of enoxaparine subcutaan 40 mg/dag gedurende 6 tot 14 dagen (3273 patiënten gerandomiseerd, 2284 geëvalueerd)
- compressie-echografie bij alle patiënten na ontslag uit het ziekenhuis (tussen dag 5 en dag 14) en op dag 30
- opvolging: 30 dagen behandeling en 60 dagen opvolging
- modified intention to treat analyse (in belangrijke mate gewijzigd).

### Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat gedurende de 30 dagen behandeling: mortaliteit gerelateerd aan veneuze trombo-embolie, fataal- of niet-fataal longembolus, symptomatische

diepe veneuze trombose of asymptomatische proximale diepe veneuze trombose (vastgesteld op echografie)

- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt van alle veneuze trombosen en mortaliteit gerelateerd aan veneuze trombose gedurende de parenterale behandeling; symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) of niet-fataal longembolus tijdens 60 dagen opvolging; mortaliteit gedurende 30 dagen behandeling; mortaliteit gedurende de volledige studieperiode van 90 dagen
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen
- andere uitkomstmaten voor veiligheid: klinisch relevante niet-majeure bloedingen, alle gerapporteerde bloedingen en andere ongewenste effecten.

### Resultaten

- primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,71% gebeurtenissen in de apixabangroep versus 3,06% in de enoxaparinegroep: RR 0,87; 95% BI 0,62-1,23;  $p=0,44$  (geen superioriteit aangetoond)
- geen significant verschil voor de eerste samengestelde secundaire uitkomstmaat (geen non-inferioriteit aangetoond: **drempel voor non-inferioriteit** van 1,43 overschreden)
- symptomatische DVT: 0,15% in de apixabangroep versus 0,49% in de enoxaparinegroep (geen significant verschil)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding bij 0,47% van de patiënten in de apixabangroep versus 0,19% in de enoxaparinegroep: RR 2,58; 95% BI 1,02-7,24;  $p=0,04$
- geen significant verschil voor mortaliteit of andere ongewenste effecten dan bloedingen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met interne pathologie een langere trombofylactische behandeling met apixaban niet superieur is aan een kortere profylaxe met enoxaparine. In vergelijking met enoxaparine gaat een behandeling met apixaban gepaard met een significante toename van het aantal majeure bloedingen.

Financiering van de studie: Bristol-Myers Squibb (BMS) en Pfizer

Belangenconflicten van de auteurs: één van de auteurs is tewerkgesteld bij Bristol-Myers Squibb; alle andere auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's voor diverse redenen.



### Methodologische beschouwingen

Deze RCT lijkt goed opgezet. De auteurs berekenden correct de steekproefgrootte om met een **power** van 90% superioriteit te kunnen aantonen voor de primaire uitkomstmaat en met een power van 85% de non-inferioriteit te kunnen aantonen voor de eerste secundaire samengestelde uitkomstmaat. De auteurs rekruteerden voldoende patiënten en de randomisatie gebeurde correct. Ze konden echter de resultaten van meer dan een derde van de patiënten niet opnemen in de analyse van de werkzaamheid. De belangrijkste reden hiervoor was het ontbreken van echografie of moeilijk te interpreteren resultaten. Hier komen we bij het zwakke punt dat we quasi in alle studies over veneuze trombo-embolie terugvinden: door ook asymptomatische, maar echografisch vastgestelde veneuze trombose (zonder klinische weerslag) te includeren, kunnen we niet te weten komen wat het reële klinische effect is van de behandeling op patiënten die akkoord waren om aan de studie deel te nemen. De toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde centraal, wat correct is. Het grootste probleem van deze studie is het verschil in de duur van de profylactische behandeling tussen beide groepen. Een vergelijking tussen beide behandelingen geeft hierdoor een vertekend beeld. De auteurs geven geen uitleg voor dit verschil in behandelingsduur.

### Interpretatie van de resultaten

In werkelijkheid kregen de patiënten gedurende 24,9 dagen apixaban ( $\pm 10,0$ ) of 7,3 dagen enoxaparine ( $\pm 4,0$ ). Ondanks het verschil in duur van beide preventieve behandelingen kon men bij deze zorgvuldig geselecteerde populatie met exclusie van patiënten met een hoger bloedingsrisico, statistisch gezien geen voordeel aantonen van apixaban, maar wel een significante toename van majeure bloedingen. De auteurs kozen als secundaire uitkomstmaat voor een samengesteld eindpunt van alle DVT's en sterfte gerelateerd aan DVT gedurende de parenterale behandeling, dus gedurende de effectieve behandelingsperiode met beide geneesmiddelen. Voor deze secundaire uitkomstmaat konden ze geen non-inferioriteit aantonen van apixaban versus enoxaparine. Wanneer men alleen mortaliteit en 'symptomatische' veneuze trombosen samen nam, wat overeenstemt met de klinische realiteit van elke dag, bedroeg het relatief risico 0,44 (95% BI van 0,19 tot 1,00). Dit resultaat is weinig precies (breed betrouwbaarheidsinterval) en randsignificant zonder dat het gaat om alle gerandomiseerde patiënten.

De auteurs van deze ADOPT-studie erkennen zelf dat de resultaten van hun studie geen bewijs leveren van het nut van langdurige profylaxe na ontslag uit het ziekenhuis bij een grote groep patiënten gehospitaliseerd voor interne pathologie. De **Kaplan-Meier-curve** in het artikel wijst tot dag 20 op geen enkel verschil voor de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen. Deze vaststelling samen met het gebrek aan verschil tussen de twee ongelijke behandelingen (25 dagen apixaban en 7 dagen enoxaparine) zet niet aan om apixaban te promoten bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie, en evenmin om deze behandeling thuis verder te zetten omwille van het toegenomen bloedingsrisico.

### Resultaten in perspectief

Hull et al. evalueerden in de EXCLAIM-studie het effect van trombofylaxe (met enoxaparine) bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie<sup>3</sup>. Langdurige profylaxe na ontslag uit het ziekenhuis ging gepaard met minder veneuze trombo-embolieën maar met een toename van majeure bloedingen.

De resultaten van een tweede studie (MAGELLAN) werden gepresenteerd op een congres<sup>4</sup>. In deze studie vergeleek men langdurige (rivaroxaban 10 mg eenmaal per dag) met korte trombofylaxe (enoxaparine 40 mg per dag gedurende 6 tot 14 dagen en nadien placebo). In de rivaroxabangroep traden minder trombo-embolische gebeurtenissen op (HR 0,77; 95% BI van 0,62 tot 0,96;  $p=0,02$ ), maar ook hier ten koste van meer majeure en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen, zelfs in de periode van dag 1 tot dag 10.

In 2011 verscheen een literatuuroverzicht over profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie of CVA<sup>5</sup>. Profylaxe met heparine (ongefractioneerd of LMWH) of fondaparinux had geen effect op mortaliteit, verminderde de incidentie van longembolen (vier gebeurtenissen minder op 1000 behandelde patiënten, BI 1-6) maar verhoogde het risico van bloedingen (negen gebeurtenissen op 1000 behandelde patiënten, BI 2-18) en van majeure bloedingen (1 op 1000, BI 0-4), zonder significante daling van het aantal DVT's. Het netto-effect was dus zwak tot afwezig. Bij mechanische profylaxe stelde men wel meer huidletsels vast en dat was nieuw.

### Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie en met risico van veneuze trombo-embolie een lange behandeling (ongeveer 25 dagen) met apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag peroraal) geen significante meerwaarde heeft boven enoxaparine (40 mg per dag subcutaan) gedurende ongeveer 7 dagen voor de preventie van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. Er treden echter meer majeure bloedingen op.

### Voor de praktijk

Bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie raadden de richtlijnen tot recent tromboprofylaxe aan met heparine of met aanverwanten (LMWH, fondaparinux) bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie<sup>1</sup>. Deze profylaxe werd vaak verdergezet tot 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis<sup>6</sup>. Een update van de literatuur (2011) toonde aan dat de winst bij deze patiënten beperkt is en dat het bloedingsrisico significant toeneemt<sup>5</sup>. Op basis van deze update beveelt de Amerikaanse richtlijn (2011)<sup>2</sup> aan om bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie, het trombo-embolische risico en het bloedingsrisico klinisch goed te evalueren (voor het inschatten van deze risico's is er geen gevalideerde scorelijst beschikbaar). De richtlijn raadt een medicamenteuze profylaxe alleen aan wanneer de mogelijke winst (op basis van de literatuur zeer beperkt) groter is dan het bloedingsrisico. De optimale duur van de tromboprofylaxe (o.a. na ontslag uit het ziekenhuis) ligt niet vast. Het is moeilijk om op basis van dergelijke aanbevelingen nauwkeurige richtlijnen voor de praktijk te formuleren. We kunnen besluiten dat de winst van anticoagulatie voor deze indicatie niet duidelijk is en dat individuele afweging en overleg nodig zijn.

Bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie heeft apixaban geen voordeel ten opzichte van enoxaparine. Het bloedingsrisico neemt wel toe met apixaban.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

## Open-label versus dubbelblinde studies: is er een verschil in de resultaten?

P. Chevalier

### Blind of open

In een studie met een open-label protocol zijn zowel de deelnemers als de onderzoekers/behandelaars op de hoogte van de toegediende behandeling (actieve behandeling of placebo, geneesmiddel A of B). In experimenteel onderzoek spreekt men van blinding wanneer de betrokkenen niet op de hoogte zijn van de toegediende behandeling. In enkelblinde studies zijn de onderzoekers/behandelaars wel en de deelnemers niet op de hoogte van de toegediende behandeling. In dubbelblinde studies zijn noch de onderzoekers/behandelaars, noch de deelnemers op de hoogte van de toegediende behandeling. De toewijzing van de op te volgen gebeurtenissen kan eveneens geblindeerd gebeuren (in dit geval vaak centraal). In 1992 introduceerden Hansson et al. deze methode voor open studies. Deze methode kan men evengoed toepassen op (dubbel)blinde studies<sup>1</sup>. In triple blinded studies ten slotte zijn noch de deelnemers, noch de behandelaars, noch de personen die de uitkomst analyseren op de hoogte van de toegediende behandeling. Verschillen de studieresultaten naargelang het om een blind of een open-label onderzoek gaat?

### Blinding en effectgrootte

In 1995 stelden Schultz et al. vast dat verschillende elementen de effectgrootte in studies kunnen beïnvloeden<sup>2</sup>. De effectgrootte was groter in studies zonder (duidelijke) blinde toewijzing van de deelnemers aan een onderzoeksgroep (geen concealment of allocation) of in niet-dubbelblinde studies. Jüni et al. analyseerden de resultaten van vier meta-analyses waarin de auteurs onderzochten of afwezigheid van dubbele blinding aanleiding gaf tot bias<sup>3</sup>. In iedere meta-analyse berekenden de auteurs de verhouding van de odds ratio's tussen dubbelblinde en niet-dubbelblinde RCT's (=ROR, rate of odds ratios<sup>4</sup>). Een ROR <1 duidt aan dat het effect in niet-dubbelblinde RCT's groter is dan in dubbelblinde RCT's. De gecombineerde ROR van de vier meta-analyses bedroeg 0,86 (95% BI 0,74-0,99) (figuur: zie website). Bero et al. onderzochten de resultaten van 192 gepubliceerde RCT's waarin men een statine vergeleek met een ander statine of met een ander geneesmiddel<sup>5</sup>. In een multivariaatanalyse stelden de auteurs onder meer vast dat de resultaten van adequaat geblindeerde studies (89/192) minder in het voordeel waren van de studiemedicatie. Ook voor de vergelijking van statines onderling leidden adequaat geblindeerde studies tot minder statistisch significante resultaten in het voordeel van de studiemedicatie: OR 0,28 (95% BI 0,11-0,73).

### Blinding en betrouwbaarheid van de resultaten

Psaty en Prentice gaven in de JAMA commentaar op de RECORD-studie<sup>6</sup>. De RECORD-studie die de cardiovasculaire risico's van rosiglitazon onderzocht was een open-label studie, maar de toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde geblindeerd (hospitalisatie, myocardinfarct)<sup>7,8</sup>. Minerva bracht de RECORD-studie reeds ter sprake naar aanleiding van de bespreking van de meta-analyse van Nissen et al. over het verband tussen rosiglitazon en myocardinfarct of cardiovasculaire mortaliteit<sup>9,10</sup>. In deze meta-analyse nam het risico van myocardin-

farct en waarschijnlijk ook van cardiovasculaire sterfte toe bij type 2-diabetici behandeld met rosiglitazon in vergelijking met placebo of een ander oraal antidiabeticum. De resultaten van de RECORD-studie toonden echter aan dat rosiglitazon niet inferieur is aan metformine plus een hypoglykemiërend sulfamide voor de primaire uitkomstmaat (hospitalisatie voor cardiovasculaire reden of sterfte) zonder toename van het risico van myocardinfarct (HR 1,14; 95% BI 0,80-1,63). Het aantal gebeurtenissen in de controlegroep was echter verbazingwekkend laag. Een FDA-expert deed een onafhankelijke analyse van de resultaten van de RECORD-studie<sup>11</sup>. De expert herbekeek de gerapporteerde gebeurtenissen (549/2220 patiënten) en bracht zeer interessante elementen aan het licht. Hij stelde vast dat de blinding van de toewijzing van gebeurtenissen over het algemeen correct verliep. In 70 gevallen was er echter een probleem: niet signaleren van gebeurtenissen, niet doorsturen van gebeurtenissen voor toewijzing, onvoldoende informatie over sommige gebeurtenissen en andere problemen. De problemen deden zich frequenter voor in de rosiglitazongroep (16,2%) dan in de controlegroep (9,2%) én voor deze probleemgevallen was het resultaat in 81% van de gevallen in het voordeel van rosiglitazon en in 19% van de gevallen in het voordeel van de controlegroep. Na een nieuwe gecorrigeerde toewijzing op basis van de FDA gegevens, bedroeg de HR voor myocardinfarct in de RECORD-studie 1,38 (95% BI 0,99-1,93), een schatting die dichter aanleunt bij de resultaten van de meta-analyse van Nissen et al.

Dit voorbeeld illustreert het risico dat bij een open-label studie-opzet ongunstige gebeurtenissen op een selectieve manier niet worden doorgegeven; indien gebeurtenissen niet gerapporteerd worden, kan zelfs een centrale geblindeerde toewijzing de afwezigheid van dubbelblindheid niet compenseren of corrigeren.

### Besluit

Bovenvermelde voorbeelden tonen aan hoe belangrijk blinding is in een klinische studie, zowel voor de betrouwbaarheid van de resultaten als voor de effectgrootte. Afwezigheid van blinding kunnen we dus toevoegen aan de reeks factoren die een inflatie van de effectgrootte kunnen veroorzaken. Andere factoren kwamen reeds ter sprake in Minerva: uni- of multicenter studie<sup>4</sup>, aantal studies en aantal patiënten in een meta-analyse<sup>12</sup>.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

**Criteria van Manning (prikkelbaredarmsyndroom)**

Men spreekt over prikkelbaredarmsyndroom indien  $\geq 3$  van de volgende symptomen aanwezig zijn:

- ~ abdominale pijn
- ~ pijn die vermindert na de ontlasting
- ~ hogere ontlastingsfrequentie als de ontlasting pijnlijk is
- ~ pijnlijke evacuatie van de ontlasting
- ~ slijm in de ontlasting
- ~ gevoel van onvolledige evacuatie.

Bron: Manning AP, Thompson WC, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. Br Med J 1978;2:653-4.

**Drempel voor non-inferioriteit**

De drempel voor non-inferioriteit ( $\Delta C$ ) is de hoogst mogelijke waarde van de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het effect van een nieuwe behandeling versus een vergelijkingsproduct, om zeker te zijn dat de nieuwe behandeling niet minder effectief is; op basis van expertenadvies kiest men een drempel die de helft bedraagt van het afkappunt voor superioriteit.

**Gemiddeld verschil**

Het gemiddelde verschil is het verschil tussen de gemiddelden van de resultaten in de twee studie-armen voor een bepaalde uitkomstmaat. De resultaten van een meta-analyse kunnen uitgedrukt worden in gemiddeld verschil.

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

Het gestandaardiseerd 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. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

**Heterogeniteit (Engl: heterogeneity)**

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen wat betreft deze criteria.

**Indextest**

In diagnostisch onderzoek is dit de test waarvan de eigenschappen worden onderzocht.

**Kaplan-Meier curve**

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

**Odds ratio (OR)**

De odds is een kansverhouding, namelijk 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.

**Power**

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal facto-

ren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.

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

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

**Risicoverschil (Eng: Risk Difference)**

Het risicoverschil is het verschil 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 risicoverschil absolute risicoreductie (ARR: absolute risk reduction), bij toename absolute risicotename (ARI: absolute risk increase).

**ROC-curve (Eng: Receiver Operating Characteristic - curve)**

De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test (terecht-positieven) op de y-as uitgezet tegen de fout-positieven (1-specificiteit) op de x-as. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven). Een ROC-curve kan ook worden gebruikt om verschillende diagnostische testen onderling te vergelijken (bijvoorbeeld in een meta-analyse).

De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven, en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert.

**Rome criteria (prikkelbaredarmsyndroom)**

In de voorafgaande 12 maanden tenminste 12 weken twee van volgende drie continue of recidiverende klachten van buikpijn of een onaangenaam gevoel in de buik dat afneemt na defaecatie en/of samengaat met een verandering van de defaecatiefrequentie en/of met een verandering van de consistentie van de faeces waarbij de volgende symptomen de diagnose ondersteunen:

- ~ abnormale defaecatiefrequentie ( $>3$  x daags of  $<3$  x per week);
- ~ abnormale vorm van de faeces (harde keutels, zacht of waterig);
- ~ abnormale faecespassage (abnormaal persen, loze aandrang of het gevoel van onvolledige ontlasting);
- ~ slijm bij de faeces;
- ~ een opgeblazen gevoel of een gevoel dat de buik opgezet is.

Bron: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. Rome II: a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. Gut 1999;45(Suppl 1):43-7.

**WOMAC - Western Ontario McMaster Universities Index**

Deze test wordt door de patiënt zelf ingevuld en bestaat uit 24 vragen over pijn, stijfheid en functionaliteit van de knie en heup en anderzijds veranderingen in rustpijn (na 10 minuten zitten). De WOMAC-schaal is gevalideerd in verschillende talen, o.a. het Nederlands en het Frans.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Antibiotica bij bronchiolitis?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 6.

**Besluit van Minerva:** op basis van deze Cochrane review is er geen betrouwbaar bewijs dat antibiotica nuttig zijn voor de behandeling van bronchiolitis.

- **Corticosteroiden als preventie van gehoorverlies door otitis media met effusie bij kinderen?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, Butler CC. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 5.

**Besluit van Minerva:** deze meta-analyse toont aan dat orale of topische corticosteroiden (in monotherapie of in associatie met een antibioticum) na één maand geen effect hebben op gehoorverlies en andere symptomen van OME.

- **Pregabaline voor centrale neuropathische pijn na een CVA?** P. Chevalier

**Bespreking van:** Kim JS, Bashford G, Murphy K, et al. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. Pain 2011;152:1018-23.

**Besluit van Minerva:** deze studie toont aan dat pregabaline niet effectiever is dan placebo voor de behandeling van centrale neuropathische pijn die kan optreden na een CVA. Amitriptyline (maximum 150 mg per dag) blijft de eerstekeuzebehandeling.

- **Resistentie van influenza tegen neuraminidaseremmers** B. Michiels

**Bespreking van:** Thorlund K, Awad T, Boivin C, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. BMC Infect Dis 2011;11:134.

**Besluit van Minerva:** deze systematische review toont aan dat de resistentie tegen neuraminidaseremmers gemiddeld genomen meevalt, maar ons advies voor een terughoudend gebruik blijft gehandhaafd gezien de kleine winst en gezien de variatie in resistentie van regio tot regio en van virusstam tot virusstam.

- **Snelle start van een behandeling met oseltamivir bij jonge kinderen met influenza** B. Michiels

**Bespreking van:** Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2010;51:887-94.

**Besluit van Minerva:** hoewel in deze RCT een gunstig effect is vastgesteld van oseltamivir op de incidentie van acute otitis media bij een kleine subgroep van kinderen (1 tot 3 jaar) met bewezen influenza, waarbij binnen de 12 uur (na de start van de symptomen) met de behandeling werd gestart, blijft het algemene gebruik van neuraminidaseremmers tegenaangewezen omwille van diagnostische onzekerheid van influenza, potentiële resistentie-ontwikkeling en ernstige neveneffecten.