

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Handeltje in slapeloosheid 66
P. Chevalier

MINERVA

- Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem? 67
D. Kleinermans, P. Chevalier
- Uitgebreid geriatrisch assessment van ouderen na spoedopname? 69
S. De Weirdt
- Adjuvante radiotherapie blijft noodzakelijk na borstsparende
heelkunde voor invasieve borstkanker 71
D. De Maeseneer, V. Cocquyt
- Heeft samenwerking tussen apothekers en huisartsen een impact
op de gezondheid van de patiënt? 73
A. Spinewine
- Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica
bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties 75
M. Azermai, J. Bourgeois, M. Petrovic

EBM-BEGRIPPEN

- Risico van bias gerelateerd aan de geheimhouding
van de toewijzing 77
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST 78

6

juli 2012 volume 11

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Medewerkers

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-6K3, 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 via redactie@minerva-ebm.be (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

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

Medicalisering: pseudoslapeloosheid en slapeloosheid

Slapeloosheid of insomnia wordt gedefinieerd als een subjectief probleem met inslapen, met doorslapen of met te vroeg wakker worden, of een probleem van een onvoldoende herstellende slaap, ondanks gunstige omstandigheden om te slapen, met als gevolg een moeilijk functioneren overdag. Slapeloosheid is volgens deze definitie dus steeds een 24-uursprobleem met geassocieerde klachten van vermoeidheid, gebrek aan energie, concentratie- en geheugenstoornissen overdag. Als de slaapklasten tijdens de dag geen hinder veroorzaken, spreekt men van 'pseudoinsomnia' (zelfs indien patiënten hun slapeloosheid storend vinden)¹.

We spreken over medicalisering wanneer men normale biologische processen of gedragingen gaat omschrijven, ervaren en behandelen als een medisch probleem. Medicalisering zet aan om bij 'normale' fysieke of emotionele problemen een medische behandeling te starten, die een negatief effect kan hebben op het vlak van de volksgezondheid².

Geslaagde promotie van slaapmiddelen

Het aantal voorschriften voor geneesmiddelen met slapeloosheid als indicatie stijgt overal ter wereld, ook in België. Gaat het hier om een traag groeiende epidemie van slapeloosheid of om een overvloed aan onnodige voorschriften voor slaapmiddelen? Met de hypothese van medicalisering van slaapproblemen in hun achterhoofd, volgden Moloney et al. de evolutie van slaapklasten, de diagnostiek van slapeloosheid en het voorschrijven van slaapmiddelen in de V.S.². Hiervoor analyseerden ze de gegevens van een jaarlijkse representatieve steekproef van raadplegingen bij artsen in de periode van 1993 (één jaar vóór de commercialisatie van het eerste slaapmiddel dat geen benzodiazepine was, namelijk zolpidem, een zogenaamd Z-product) tot 2007. In deze periode verdubbelde het aantal raadplegingen van volwassenen voor slaapstoornissen en vermenigvuldigde het aantal diagnoses van slapeloosheid zich met zeven (vanaf 2006 was het aantal diagnoses van slapeloosheid even groot als het aantal raadplegingen met een slaapklast). Het aantal benzodiazepinevoorschriften nam toe met een factor 1,5 en ten opzichte van het eerste jaar na de commercialisatie (1994) steeg het aantal voorschriften voor Z-producten (zolpidem, zaleplon en zopiclon) met een factor 30 (16,2 miljoen voorschriften in 2007). Bij de aanvang van de registratie leidde een slaapklast in één op drie raadplegingen tot de diagnose van slapeloosheid. Na verloop van tijd stelde men steeds vaker deze diagnose en op het einde van de registratie gebeurde dit bij elke slaapklast. Tegelijkertijd steeg het aantal voorschriften fors voor Z-producten en in mindere mate voor benzodiazepines. In 2007 eindigde 1,6% van alle raadplegingen in de V.S. met een voorschrift voor een Z-product. Tussen 1993 en 2007 nam het aantal raadplegingen voor slaapklasten vooral toe bij de patiënten van 18 tot 44 jaar en van 45 tot 64 jaar en in mindere mate bij de 65-plussers. Het aantal benzodiazepinevoorschriften steeg in deze drie leeftijdsgroepen echter minder spectaculair (resp. x 1,3 en x 1,35 en x 1,004) dan het aantal voorschriften voor een Z-product (resp. x 12, x 12,8 et x 8,8). Het aantal voorschriften

voor Z-producten nam dus 21 maal sneller toe dan het aantal raadplegingen omwille van slaapstoornissen, en vijf maal sneller dan het aantal diagnoses van slapeloosheid n.a.v. een raadpleging voor slaapklasten. Deze vaststelling bevestigt de initiële hypothese van de auteurs: artsen behandelen niet-medische problemen met geneesmiddelen zonder dat er sprake is van een formele klacht of van een diagnose van een medisch probleem.

We kunnen deze resultaten niet bevestigen voor de Belgische context, omdat de Farmanetgegevens alleen betrekking hebben op terugbetaalde geneesmiddelen.

Baten en risico's voor de individuele en de publieke gezondheid

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van de Z-producten, onder meer in vergelijking met benzodiazepines? Ze blijken niet werkzamer te zijn dan de kortwerkende benzodiazepines^{3,4}. In vergelijking met placebo kunnen ze bij chronische slapeloosheid de inslaaptijd verkorten met 13 tot 31 minuten⁵⁻⁷ en de totale slaapduur verlengen met 28 minuten⁵. Farmacovigilantie in Australië maakt melding van hallucinaties, amnesie, ongewoon of onaangepast gedrag (met amnesie)⁸, o.a. slaapwandelen, eten of autorijden al slapend (met amnesie)⁹. Net zoals andere psychotrope middelen verhoogt zolpidem het risico van vallen bij ouderen¹⁰. Voor zopiclon en zolpidem zijn afhankelijkheid en misbruik beschreven⁷. De aanpak van het risico van tolerantie en afhankelijkheid van benzodiazepines geldt dus ook voor de Z-producten⁷.

Welke lessen kunnen we hieruit trekken?

Bovenstaande voorbeeld illustreert hoe artsen dagelijkse problemen in het leven (de nacht) zonder diagnose van een reële ziekte, behandelen met geneesmiddelen. Geneesmiddelen die aanvankelijk voorgesteld worden als weinig en/of minder schadelijk, blijken nadien niet werkzamer te zijn dan de oudere slaapmiddelen en hebben evenveel ongewenste effecten. Verontrustend is ook dat de behandeling met Z-producten niet leidt tot een daling van de benzodiazepinevoorschriften. Dat betekent dat bij de commercialisatie van de Z-producten duidelijk een nieuwe niche gecreëerd is. Een vroeger editoriaal in Minerva over het creëren van ziekte ('disease mongering') alludeerde reeds hierop¹¹: de tactiek om een niche te zoeken voor de nieuwe pijn (zonder echte gezondheidswinst), eerder dan te zoeken naar pijlen die zich richten op een reële en frequente pathologie ... in de derde wereld, bv. slaapziekte. De zakelijke belangen of de winstverwachtingen maken een correcte inzet van middelen soms onmogelijk of oneigenlijk. Zou men een herhaling van de geschiedenis over eflornithine (middel tegen slaapziekte dat door zijn werking tegen hirsutisme in het gelaat, gebruikt wordt tegen ongewenst gezichtshaar bij vrouwen¹²), kunnen voorkomen?

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Ranibizumab voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem?

Duiding: D. Kleinermans, expert INAMI Commission de Remboursement des Médicaments, en P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab versus shaminjecties bij patiënten met visusverslechtering door diabetisch macula-oedeem, indien nodig behandeld met laserfotocoagulatie?

Achtergrond

Bij diabetes mellitus treden vaak microvasculaire complicaties op. Diabetische retinopathie, de meest voorkomende complicatie, kan leiden tot diabetisch macula-oedeem (DMO) met visusverlies en is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij jonge volwassenen. In Engeland is bij diabetici ≥ 12 jaar na diagnose de prevalentie van DMO 7,12% en deze is klinisch relevant bij ongeveer 2,77% van deze populatie¹. We beschikken niet over Belgische gegevens. De basisbehandeling bestaat enerzijds uit een strikte controle van de risicofactoren, vooral dan van hyperglykemie, nierfunctie en lipiden en anderzijds uit laserfotocoagulatie. Ranibizumab is een deel van een monoklonaal antilichaam en blokkeert de vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A). De intravitreale toediening van ranibizumab is reeds geregistreerd voor sommige vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Het eventuele nut voor de behandeling van diabetisch macula-oedeem (waar een verhoogde intra-oculaire VEGF-concentratie is vastgesteld) is nu onderzocht in twee parallel lopende studies.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- twee studies, resp. 377 (RISE-studie) en 382 (RIDE-studie) diabetici (type 1 of 2) met DMO en visusverlies (best gecorrigeerde gezichtsscherpte tussen 20/40 en 20/320 Snellen equivalent) en een dikte van ≥ 275 μm van de centrale retina (normale dikte van de foveale pit = 130-150 μm), vastgesteld via optische coherentie tomografie (OCT)
- exclusiecriteria: vitreoretinale chirurgie in de voorgeschiedenis, panretinale of maculaire laserbehandeling van het studie-oog, behandeling met intra-oculaire corticosteroïden of angiogeneseremmers in de drie maanden voorafgaand aan de studie; recent ($<$ drie maanden) CVA of myocardinfarct; patiënten met ongecontroleerde hypertensie of diabetes (HbA1c $> 12\%$)
- duur van de behandeling en opvolging: 24 maanden.

Onderzoekopzet

- twee gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studies met hetzelfde protocol, beide dubbelblind voor de dosis ranibizumab
- randomisatie van één oog per patiënt
- interventie: maandelijks intravitreale injectie met ranibizumab aan een dosis van 0,3 mg (n=125 en 125) of 0,5 mg (n=125 en 127) of maandelijks shaminjectie (n=127 en 130)
- maandelijks evaluatie en vanaf de derde maand evaluatie van de nood aan laserfotocoagulatie op basis van vooraf vastgelegde criteria; de evaluatie gebeurde blind voor de behandeling
- evaluatie van de visus (best gecorrigeerde gezichtsscherpte: BCVA of best-corrected visual acuity) op de ETDRS-score (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) op vier meter afstand
- initiële stratificatie volgens gezichtsscherpte (≤ 55 en > 55 letters op de ETDRS-score), HbA1c ($\leq 8\%$ en $> 8\%$), al of niet eerdere behandeling van het studie-oog voor DMO en volgens onderzoekscentrum.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: proportie patiënten bij wie de aanvangswaarden na 24 maanden verbeterden met minstens 15 letters op de BCVA-score (komt overeen met drie lijnen op de EDTRS-score)

- secundaire uitkomstmaten na 24 maanden: o.a. gemiddelde verandering in gezichtsscherpte versus de aanvangswaarde, aantal patiënten met een gezichtsscherpte van $\geq 20/40$ Snellen equivalent na 24 maanden, aantal patiënten met < 15 letters verlies aan gezichtsscherpte versus de aanvangswaarde, gemiddeld aantal laserbehandelingen
- registratie van alle ongewenste effecten, al of niet oculair
- **intention to treat analyse met last-observation-carried-forward (LOCF).**

Resultaten

- studie-uitval: 16,7% (RISE) en 15,4% (RIDE)
- primaire uitkomstmaat: RISE-studie: 44,8% in de ranibizumabgroep 0,3 mg ($p < 0,0001$ voor het verschil), 39,2% in de ranibizumabgroep 0,5 mg ($p = 0,0002$) en 18,1% in de controlegroep; RIDE-studie: resp. 33,6% ($p < 0,0001$), 45,7% ($p < 0,0001$) en 12,3%
- secundaire uitkomstmaten: in de ranibizumabgroep significant minder patiënten met een visusverlies van < 15 EDTRS-letters en significant meer patiënten met een gezichtsscherpte van $\geq 20/40$ Snellen equivalent na 24 maanden; minder nood aan laserbehandeling over 24 maanden in de ranibizumabgroepen (0,3 mg-groep: gemiddeld 0,8 en 0,7 laserbehandelingen; 0,5 mg-groep: gemiddeld 0,8 en 0,3 laserbehandelingen) dan in de controlegroepen (gemiddeld 1,8 en 1,6 laserbehandelingen; $p < 0,0001$)
- ongewenste effecten: zie bespreking.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ranibizumab snel en blijvend het gezichtsvermogen verbetert, het risico van verder visusverlies vermindert en macula-oedeem verbetert bij patiënten met diabetisch macula-oedeem, en dit met weinig oculaire of niet-oculaire ongewenste effecten.

Financiering van de studie: Genentech, Inc., de producent van ranibizumab, die tussengekomen is in alle stadia van beide studies en van de publicatie.

Belangenconflicten: 6 van de 12 auteurs ontvingen vergoedingen van verscheidene firma's voor diverse redenen; de 6 overige auteurs zijn tewerkgesteld bij Genentech, Inc.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is gebaseerd op een correcte sequentie van toewijzing (interactief telefonisch systeem waarbij de sequentie niet gekend was door de onderzoekers). Bovendien gebeurden ook de verschillende evaluaties, incl. het meten van de gezichtsscherpte en de evaluatie van de nood aan laserfotocoagulatie geblindeerd. De onderzoekers stelden (evenwel zonder statistische analyse) verschillen vast in basiskennmerken tussen beide studie-armen voor eerdere injecties met corticosteroiden en voor initiële gezichtsscherpte. Ze geven wel aan dat ze bij gezichtsscherpte als eindpunt corrigeerden voor de aanvangswaarden. Alle patiënten waren blind voor de behandeling. De oftalmologen die de injectie (reële of sham) uitvoerden waren niet op de hoogte van de toegediende dosis ranibizumab. Over de blinding van de onderzoekers (medewerkers van de producent van ranibizumab) is er niets vermeld in de publicatie. We willen er ook op wijzen dat na de randomisatie de secundaire uitkomstmaten in de loop van de studie gewijzigd zijn. De studie was opgezet om de werkzaamheid aan te tonen van beide doses ranibizumab versus placebo (met een power van 90%) en niet om een verschil aan te tonen tussen de doses. De belangrijkste beperking van de studie-opzet is het feit dat er geen directe vergelijking plaatsvond tussen injectie met ranibizumab en laserfotocoagulatie. De patiënten in de shamgroep ondergingen over twee jaar gemiddeld 1,8 (RISE-studie) tot 1,6 (RIDE-studie) laserprocedures versus 0,8 (RISE-studie) en 0,7 of 0,3 (RIDE-studie) in de ranibizumabgroep. In andere studies komt laserfotocoagulatie (veel) frequenter voor (bv. 3 behandelingen per 12 maanden in de BOLT-studie met bevacizumab²).

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat ranibizumab reeds vanaf zeven dagen na de injectie leidt tot een visusverbetering, met een gemiddelde winst van 8,5 en 9,9 letters op de ETDRS-score na 24 maanden (betrouwbaarheidsintervallen niet vermeld). NICE vermeldt in een recent rapport (2011) dat een drempelwaarde van tien letters winst of verlies overeenkomt met een klinisch relevante verandering van het gezichtsvermogen³. Deze winst kan echter waardevoller zijn bij personen met een slechter gezichtsvermogen, wat sommige onderzoekers vaak vertalen als meer winst door behandeling bij een slechter initieel gezichtsvermogen.

In 2011 verscheen een meta-analyse (van onvoldoende kwaliteit) over het effect van bevacizumab bij DMO⁴. De meta-analyse includeerde alle studies gepubliceerd vóór juli 2009. Bevacizumab was effectief op korte termijn, maar de werkzaamheid vermindert na zes weken. Nadien verschenen nog andere studies. In de RESOLVE-studie verbeterde ranibizumab (versus shaminjectie) de gezichtsscherpte (primaire uitkomstmaat) gemiddeld met 7,8 letters op de ETDRS-score, terwijl shaminjecties de gezichtsscherpte verslechterden met 0,1 letter ($p < 0,0001$)⁵. Over twaalf maanden verbeterde de gezichtsscherpte met minstens 15 letters (secundaire uitkomstmaat) bij 32,4% (ranibizumab) versus 10,2% (sham) van de deelnemers. In de DRCR.net-studie vergeleek men ranibizumab injecties + laserbehandeling met shaminjecties + laserbehandeling (+ één studie-arm met triamcinolon)⁶. Over twaalf maanden bedroeg het verschil in gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte zes letters (ranibizumab +9, shaminjectie +3) en verbeterde de gezichtsscherpte met minstens 15 letters bij 29% van de patiënten in de ranibizumabgroep versus 15% in de shamgroep. Ook in de RESTORE-studie vergeleek men ranibizumab injecties + laserbehandeling met

shaminjecties + laserbehandeling over twaalf maanden⁷. De gezichtsscherpte verbeterde over twaalf maanden gemiddeld met ongeveer 5 letters (ranibizumab: +6, shaminjectie: +0,8) en met minstens 15 letters bij resp. 23% en 8% van de patiënten. Het NICE-rapport vermeldt het aantal deelnemers met een winst van minstens 10 letters: 37% bij ranibizumab in monotherapie, 43% bij ranibizumab + laserbehandeling, 15% bij alleen laserbehandeling ($p < 0,001$ versus alleen laserbehandeling)³. De Haute Autorité de Santé in Frankrijk baseerde zich hoofdzakelijk op deze drie studies om te besluiten dat voor de behandeling van DMO de **verbetering van de therapeutische waarde** van intravitreale injecties met ranibizumab mineur is (ASMR-IV: Amélioration du service médical rendue, klasse IV)⁸.

Over de duur van een dergelijke behandeling blijven er nog vragen.

Ongewenste effecten

In de twee hier besproken studies (RISE en RIDE) kwamen zelden ernstige ongewenste effecten voor. Vitreale bloedingen deden zich meer voor in de controlegroep dan in de ranibizumabgroep. Bij de patiënten behandeld met ranibizumab trad slechts eenmaal een ernstige intra-oculaire ontsteking op. De injectieprocedure zelf leidde zelden tot ongewenste effecten: op 10584 injecties waren er vier patiënten met endoftalmitis, drie met traumatisch cataract en één met netvliesloslating. Ongewenste effecten die vaak voorkomen zijn ontsteking of loslating van de lens, retinale bloeding, visusstoornis, oftalgie, scotomen, conjunctivale bloeding, oogirritatie, gevoel iets in het oog te hebben, verhoogde traanproductie, ontsteking van de oogleden, droge ogen, oculaire hyperemie, jeukende ogen, verhoogde intra-oculaire druk³. Als algemene ongewenste effecten vermeldt men nasofaryngitis, gewrichtspijn en hoofdpijn. Volgens La Revue Prescrire is bij langdurig gebruik van ranibizumab een verhoogde incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen niet uitgesloten⁹.

Besluit Minerva

Deze twee RCT's tonen aan dat maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab (soms in combinatie met laserfotocoagulatie) over een periode van twee jaar leiden tot een gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte versus shaminjecties (soms maar frequenter in combinatie met laserfotocoagulatie). Het verschil is op de rand van wat men als echt klinisch relevant aanneemt.

Voor de praktijk

Minerva wees in 2011 op het belang van een globale preventieve en curatieve behandeling van diabetische retinopathie¹⁰. De richtlijnen van de American Academy of Ophthalmology (2008) wijzen op de noodzaak van glykemiecontrole (HbA1c), controle van bloeddruk en lipidenconcentraties¹¹. Deze richtlijnen vermelden ook dat laserfotocoagulatie de referentiebehandeling is van sommige letsels die diabetisch macula-oedeem veroorzaken. Meerdere studies, waaronder de twee hier besproken studies, tonen aan dat maandelijks intravitreale injecties met ranibizumab mogelijk nuttig kunnen zijn. De meerwaarde ten opzichte van laserbehandeling lijkt echter gering en het nut als alternatief voor laserbehandeling is nog niet duidelijk. NICE³, Nederland en Schotland oordeelden dat de kosten/batenverhouding niet aanvaardbaar is.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Uitgebreid geriatrisch assessment van ouderen na spoedopname?

Analyse: S. De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding

Referentie: Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d6553.

Klinische vraag

Verhoogt een uitgebreid geriatrisch assessment (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) in vergelijking met gewone medische zorgen de kans dat kwetsbare ouderen na een spoedopname terug thuis gaan wonen?

Achtergrond

Vaak verliezen ouderen na hospitalisatie hun onafhankelijkheid in het dagelijkse leven en komen ze in een zorginstelling terecht. Institutionaliseren tast de levenskwaliteit aan en brengt extra kosten met zich mee. Om dit te voorkomen wil men het gebruik van Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) stimuleren. De American Geriatrics Society definieert CGA als 'een multidisciplinaire evaluatie waarbij de verschillende problemen van oudere personen opgespoord, beschreven en verklaard worden, een bilan wordt opgemaakt van de mogelijkheden en de middelen van de patiënt, een evaluatie van de beschikbare diensten en een plan van gecoördineerde zorg zodat de interventies kunnen gefocust worden in functie van de persoonlijke behoeften en problemen'¹. Na hospitalisatie kan dit proces ofwel op een afzonderlijke Gespecialiseerde Geriatrische Afdeling (gGA), ofwel op een algemene afdeling met gespecialiseerde 'teams' plaatsvinden. Deze benadering is in België bekend als 'liaison geriatric'.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review van RCT's en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- EPOC Register, Controlled Trials Register (CCTR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline (vanaf 1966), EMBASE, CINAHL, AARP Ageline (vanaf 1978); tot april 2010
- manueel doorzoeken van tijdschriften, conferentieverslagen en referentielijsten van eender welk als relevant geïdentificeerd onderzoek.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria
 - ~ RCT's die CGA (zowel gGA- als teammodellen) vergeleken met gewone zorg
 - ~ gGA gedefinieerd als een multidisciplinair team op de afdeling, dat controle heeft over de uitvoering van alle CGA-aanbevelingen; ook Geriatric Evaluation and Management Units (GEMU) of Acute Care for Elders Units (ACE) genoemd
 - ~ teams gedefinieerd als eenheden die multidisciplinair CGA-advies geven aan behandelende artsen van ouderen op algemene ziekenhuisafdelingen; ook Inpatient Geriatric Consultation Service (IGCS) genoemd
- exclusiecriteria: studies over georganiseerde zorg voor specifieke problemen, zoals eenheden voor CVA-zorg of geriatrische orthopedische rehabilitatie; studies die CGA bestuderen buiten het ziekenhuis; vergelijkende studies met andere vormen dan de twee gedefinieerde types van CGA
- selectie van 22 relevante RCT's uit 28843 titels.

Bestudeerde populatie

- 10 315 65-plussers uit 6 verschillende landen met ongeplande ziekenhuisopname of opname via een spoedgevallendienst.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: 'thuis wonen': betekent de kans dat iemand terug in eigen huis leeft na twaalf maanden follow-up
- secundaire uitkomstmaten: sterven, opname in een rust- en verzorgingsinstelling, afhankelijk worden, sterven of afhankelijk worden, sterven of aftakelen (verslechtering van functionele capaciteit), ADL, cognitieve toestand, heropname (in ziekenhuis), lengte van verblijf in ziekenhuis, gebruik van zorg.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: patiënten die CGA kregen hadden in vergelijking met gewone zorg meer kans om zowel na zes maanden als na twaalf maanden thuis te wonen (*zie tabel*)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ het effect op de primaire uitkomstmaat was groter op een gGA dan met een team op een gewone afdeling (*zie tabel*)
 - ~ patiënten die CGA hadden ontvangen kwamen na twaalf maanden minder in rust- en verzorgingsinstellingen terecht (OR 0,78, 95% BI van 0,69 tot 0,88), hadden minder kans op dood of aftakeling (OR 0,76, 95% BI van 0,64 tot 0,90) en hadden meer kans op verbetering van cognitieve functies (SMD 0,08, 95% BI 0,01 tot 0,15)
 - ~ er waren geen significante verschillen in mortaliteit, afhankelijk worden, mortaliteit of afhankelijk worden, ADL en heropname in ziekenhuis.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat uitgebreid geriatrisch assessment de kans verhoogt dat ouderen na een spoedopname blijven leven en terug thuis kunnen gaan wonen. Dat schijnt vooral te gelden voor een opname op een afzonderlijke gGA. Bovendien gaat deze winst gepaard met een potentiële vermindering van onkosten in vergelijking met opname op een algemene medische dienst.

Financiering van de studie: geen specifieke giften van de publieke, commerciële of non-profit sector

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. Vergelijking van CGA, gGA en teams versus gewone zorg voor thuis wonen na 6 en 12 maanden (Odds Ratio, 95% BI en NNT).

Thuis wonen	Interventie	Aantal studies (N) / Aantal patiënten (n)	OR (95% BI)	NNT
Na 6 maanden	CGA vs gewone zorg	N=14 / n=5 117	1,25 (1,11 - 1,42)	17
	gGA vs gewone zorg	N=11 / n=4 624	1,31 (1,15 - 1,49)	13
	teams vs gewone zorg	N=3 / n=493	0,84 (0,57 - 1,24)*	
Na 12 maanden	CGA vs gewone zorg	N=18 / n=7 062	1,16 (1,05 - 1,28)	33
	gGA vs gewone zorg	N=14 / n=6 290	1,22 (1,10 - 1,35)	20
	teams vs gewone zorg	N=4 / n=772	0,75 (0,55 - 1,01)	

* niet significant

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van een redelijke kwaliteit. De literatuurzoektocht en de data-extractie gebeurden door drie onafhankelijke onderzoekers. De definities van de in- en exclusiecriteria waren duidelijk. Subgroepanalyses, zoals een verschil in resultaten tussen gCA en teams, waren op voorhand gepland. De beslissing om de resultaten van gCA en teams apart te bekijken heeft te maken met de typische kenmerken in personeel en aanpak. De kwaliteit en uitgebreidheid van de meta-analyse wordt beperkt door de geringe beschikbaarheid en kwaliteit van data in de individuele studies. Voor de meeste uitkomsten waren er veel minder studies beschikbaar met teams dan op een gCA. Door dit onevenwicht moet men voorzichtig zijn bij de interpretatie van de globale resultaten (teams + gCA samen). De beschikbare gegevens waren ook vaak beperkt tot mortaliteit, thuiswonen of afhankelijkheid. Alle relevante studies zijn onderzocht op mogelijke bronnen van **bias**. Daarbij stelde men vast dat ze allemaal een bepaalde methode gebruikten voor randomisatie van individuele patiënten, maar essentiële zaken zoals concealment of allocation werden niet altijd gerapporteerd. Ook de meting van het effect gebeurde zelden geblindeerd. Er zou dus sprake kunnen zijn van **allocation** en **detection bias**. Sommige studies vermelden ook aanwezigheid van attrition bias voor cognitieve of functionele uitkomsten. Men heeft de meta-analyse gedaan zowel met als zonder inclusie van deze laatste uitkomsten. Bij statistische heterogeniteit ($I^2 > 30\%$) heeft men zowel het random effects als het fixed effects model gebruikt en de resultaten vergeleken. Wanneer in de studie numerieke schalen werden gebruikt, heeft men in de meta-analyse gewogen gemiddelden berekend.

Interpretatie van de resultaten

Hoewel we op het eerste zicht globaal kunnen besluiten dat significant meer kwetsbare ouderen terug thuis kunnen gaan wonen als ze na spoedopname CGA in plaats van gewone algemene zorgen krijgen, moeten we er toch rekening mee houden dat deze positieve uitkomst voornamelijk te wijten is aan gegevens van individuen op een gCA. Het aantal geïncludeerde studies met teams was immers ruim een derde minder dan die op gCA (zie hoger). Het is dus niet duidelijk of er een significant verschil in effect bestaat tussen gCA en teams. Op deze afdelingen die meestal ook een aangepaste inrichting hebben, werkt een gespecialiseerd multidisciplinair team in vast samenwerkingsverband waardoor ze erg goed ingespeeld zijn op elkaar en voortdurend getraind worden in de CGA-aanpak. Vermoedelijk zijn dat de voornaamste factoren waardoor gCA ten opzichte van teams waarschijnlijk een meerwaarde heeft. Teams werken meestal in losser samenwerkingsverband op verschillende afdelingen in het ziekenhuis. Een directe vergelijking tussen CGA op de acute versus de subacute afdeling was niet mogelijk omdat beide afdelingen in de verschillende studies andere toelatingscriteria hadden. Op de vraag van welk moment bij spoedopname het belangrijk wordt om CGA toe te passen, wordt in deze studie dus geen antwoord gegeven. De meta-analyse geeft tevens maar een beperkt inzicht met betrekking tot welk type patiënten precies CGA zouden moeten krijgen. Een geplande subgroepanalyse om te achterhalen welk type patiënt bij opname het meeste gebaat zou zijn met CGA vergeleek studies die op basis van leeftijd includeerden met studies waarbij ouderen geïncludeerd werden met hogere behoefte aan geriatrische zorg (leeftijd samen met val, delier, immobiliteit). Bruikbare resultaten konden hieruit niet getrokken worden. In de toekomst moet dus nog uitgebreid onderzoek gebeuren wat betreft bovengenoemde aspecten van CGA opdat, door implementatie van de klinische en praktische aanbevelingen die daaruit voortvloeien,

CGA bij spoedopname optimaal efficiënt kan ingezet worden. Ook kosten/batenanalyses lijken in de richting van kostenbesparingen te wijzen indien CGA wordt toegepast². Maar ook hier moet een nog diepgaandere analyse gebeuren ter bevestiging.

Andere studies

Er zijn in de literatuur verschillende analyses te vinden over CGA maar die zijn onvolledig. Eén van de eerste analyses ging over interventie-onderzoeken op het gebied van gespecialiseerde geriatrische zorg na CVA of bij fracturen³, en is later aangevuld met studies per specialiteit^{4,5}. Andere onderzoeken zijn uitgevoerd met alleen specifieke subgroepen die geselecteerd waren op basis van de situatie bij opname⁶, criteria door de patiënt bepaald⁷, of op basis van de afdeling waar de patiënt verbleef⁸. Soms hadden de onderzoeken geen bruikbare analysegegevens⁹. Globaal besluiten deze onderzoeken dat er voordelen zijn van CGA voor bepaalde subgroepen, maar dat ze omwille van hun inclusiecriteria slechts beperkt advies kunnen geven voor een specifieke groep patiënten, en mogelijks premature conclusies trekken in verband met aspecten van CGA die misschien effectief zijn.

Besluit Minerva

Deze systematische review met meta-analyse over uitgebreid geriatrisch assessment (CGA) laat zien dat de kwetsbare oudere patiënt die opgenomen wordt via spoedopname meer kans heeft om in leven te blijven én terug thuis te gaan wonen als CGA wordt toegepast. Een subgroepanalyse lijkt erop te wijzen dat voornamelijk CGA op een Gespecialiseerde Geriatrische Afdeling (gGA) aanleiding geeft tot een positief resultaat in tegenstelling tot CGA verstrekt door Teams (ICCS) op algemene afdelingen.

Voor de praktijk

De American Geriatrics Society geeft aan dat routine geriatrisch assessment een bewezen effect heeft¹. De gezondheid verbetert en de levenskwaliteit van kwetsbare ouderen gaat erop vooruit en dit binnen verschillende gezondheidszorgsystemen. Deze evaluatie houdt minstens rekening met mobiliteit, continëntie, cognitieve toestand, voeding, medicatie en de beschikbare persoonlijke, familiale en maatschappelijke mogelijkheden, in samenwerking met een multidisciplinair team van zorgverleners, de patiënt zelf, en zo mogelijk ook de familie. Dit team is verantwoordelijk voor de functionele medische en psychosociale evaluatie, het uitwerken van een zorgplan en de coördinatie van de verschillende hulpverleners en de familie bij de realisatie ervan.

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat CGA bij spoedopname van een kwetsbare oudere, wanneer een gespecialiseerde geriatrische dienst beschikbaar is, de kans op overleven en terug thuis te wonen verhoogt. Het is daarom zeker wenselijk dat artsen en andere gezondheidswerkers zelf vertrouwd raken met het concept van CGA en meewerken aan de toepassing en perfectionering van de interventie in verschillende contexten.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Adjuvante radiotherapie blijft noodzakelijk na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker

Duiding: D. De Maeseneer en V. Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.

Klinische vraag

In welke mate reduceert adjuvante radiotherapie het risico van ziekteherval na tien jaar en borstkankerspecifieke sterfte na vijftien jaar bij vrouwen die borstsparende heelkunde ondergingen omwille van invasieve borstkanker in een vroeg stadium?

Achtergrond

Na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker wordt bijkomende radiotherapie aanbevolen om zowel lokaal herval als borstkankerspecifieke sterfte te reduceren^{1,2}. De EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) verzamelt sinds de jaren '80 individuele gegevens van alle grote gerandomiseerde klinische studies bij patiënten met borstkanker³. Deze publicatie is een update van een eerder gepubliceerde meta-analyse die het effect onderzocht van radiotherapie na borstsparende heelkunde voor invasieve borstkanker⁴.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Meta-analyse van individuele gegevens

Geraadpleegde bronnen

- centraal register van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tot september 2010.

Geselecteerde studies

- zeventien gerandomiseerde studies, gestart vóór 2000 (1976 tot 1999) die het effect evalueerden van radiotherapie versus geen radiotherapie bij patiënten met invasieve borstkanker na borstsparende heelkunde.

Bestudeerde populatie

- 10 801 vrouwen met primaire, niet-gemetastaseerde, invasieve borstkanker waarbij borstsparende heelkunde werd uitgevoerd; zowel vrouwen met (pN+) als zonder (pN0) aantasting van de axillaire lymfeklieren.

Uitkomstmeting

- **absolute risicoreductie (ARR)** en **rate ratio (RR)** van eerste ziekteherval (zowel loco-regionaal als op afstand) tien jaar na post-operatieve radiotherapie in vergelijking met geen radiotherapie
- absolute risicoreductie (ARR) en rate ratio van borstkankerspecifieke sterfte en globale sterfte vijftien jaar na post-operatieve radiotherapie in vergelijking met geen radiotherapie
- subgroepanalyses voor studie, jaar van follow-up, okselklierstatus (pN0 versus pN+), leeftijd bij diagnose, tumorgraad, tumor-grootte, oestrogenreceptorstatus, tamoxifengebruik.

Resultaten

- mediane follow-up: 9,5 jaar (25% follow-up van meer dan tien jaar)
- 10-jaarsrisico van eerste ziekteherval: 19,3% (8% loco-regionaal, 12% op afstand) met radiotherapie versus 35,0% (25% loco-regionaal, 10% op afstand) zonder radiotherapie; ARR 15,7% (95% BI van 13,7 tot 17,7; $p < 0,00001$) en rate ratio 0,52 (95% BI van 0,48 tot 0,56)

- 15-jaarsrisico van borstkankerspecifieke sterfte: 21,4% met radiotherapie versus 25,2% zonder radiotherapie; ARR 3,8% (95% BI van 1,6 tot 6,0; $p < 0,00005$) en rate ratio 0,82 (95% BI van 0,75 tot 0,90)
- 15-jaarsrisico van globale sterfte: geen statistisch significant verschil van ARR en rate ratio tussen beide groepen
- ARR voor ziekteherval was 15,4% (95% BI van 13,2 tot 17,6) voor vrouwen met pN0 ($n=7\ 287$) versus 21,2% (95% BI van 14,5 tot 27,9) voor vrouwen met pN+
- ARR voor borstkankerspecifieke sterfte was 3,3% (95% BI van 0,8 tot 5,8) voor vrouwen met pN0 versus 8,5% (95% BI van 1,8 tot 15,2) voor vrouwen met pN+.

Besluit van de auteurs

Radiotherapie van de ipsilaterale borst halveert de incidentie van ziekteherval en reduceert de incidentie van borstkankerspecifieke sterfte met ongeveer een zesde na borstsparende heelkunde. Deze proportionele voordelen variëren minimaal tussen de verschillende groepen vrouwen. De absolute voordelen van radiotherapie daarentegen variëren heel duidelijk naargelang de karakteristieken van de patiënt en deze absolute voordelen kunnen voorspeld worden op het moment dat de keuze voor behandeling dient genomen te worden.

Financiering van de studie: Cancer Research UK, British Heart Foundation en UK Medical Research Council

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

Methodologische beschouwingen

De EBCTCC houdt alleen rekening met RCT's waarbij er buiten de toegewezen interventie in casu radiotherapie geen verschillen bestaan tussen de interventie- en de controlegroep. Afgezien van deze stelling vinden we noch in deze publicatie, noch in een eerdere publicatie bijkomende gegevens over de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Zo weten we niet of alle geïncludeerde studies een **ITT-analyse** gebruikten.

Dankzij de beschikbaarheid van de individuele gegevens van de verschillende studies konden de auteurs de resultaten van de meta-analyses stratificeren voor studie-opzet, jaar van follow-up, lymfeklier aantasting en leeftijd. Omwille van dezelfde reden konden ze ook een regressie-analyse uitvoeren om te achterhalen welke confounders de absolute risicoverschillen beïnvloeden. Verschillend met de voorgaande meta-analyse⁴ ligt de nadruk van deze update op het eerste ziekteherhal, zowel lokaal als op afstand. De auteurs gaan er immers van uit dat de risico's van lokaal recidief en van metastasering onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Door meer studies met langere follow-up (>10 jaar) te includeren verwachten de auteurs ook een duidelijker beeld van de absolute risicoreductie van radiotherapie op langere termijn te kunnen schetsen. Uit de beschikbare gegevens blijkt echter dat slechts 25% van de vrouwen langer dan tien jaar werd opgevolgd. Nog een verschil met voorgaande analyses is dat een ongekende doodsoorzaak niet meer wordt toegeschreven aan borstkanker omdat de langere follow-up andere doodsoorzaken waarschijnlijker maakt.

Interpretatie van de resultaten

De gegevens van deze meta-analyse tonen aan dat radiotherapie na borstsparende heekunde zowel het risico van herhal als het risico van borstkankerspecifieke sterfte reduceert. Voor herhal ziet men de grootste winst in het eerste jaar (RR 0,31; 95% BI van 0,26 tot 0,37) waarna de winst daalt tussen jaar vijf en jaar negen (RR 0,59; 95% BI van 0,50 tot 0,70). In vergelijking met de cijfers van 2005 merken we ook dat de incidentie van loco-regionaal herhal zonder radiotherapie slechts in geringe mate toeneemt (van 26% naar 35%). Hieruit zouden we kunnen afleiden dat recentere studies vrouwen recruteerden met een lager risico van ziekteherhal en dat die vrouwen een betere systemische behandeling kregen. Uit de gestratificeerde resultaten blijkt dat vooral het gebruik van tamoxifen en niet van chemotherapie hiervan de oorzaak zou kunnen zijn. Aldus blijkt dat recente adjuvante behandelingen de extrapolatie van de resultaten naar toekomstige patiënten zullen bemoeilijken.

Uit de subgroepanalyses kunnen we verder ook afleiden dat de absolute risicoreducties sterk verschilden, maar dat de proportionele risicoreducties ongeveer gelijk bleven bij vrouwen met pN0 maar met verschillende andere kenmerken. Een uitzondering hierop vormen de hoogrisicogroepen (jonge leeftijd, hoge tumorgraad, ER negatief) waarbij we een grotere risicoreductie zien in vergelijking met de groepen met laag tot intermediair risicoprofiel (oudere leeftijd, lage tumorgraad, ER positief) waar we een kleinere proportionele reductie van het risico van ziekteherhal zien. Bij deze vrouwen met een laag risico van herhal is de absolute risicoreductie trouwens erg gering en is adjuvante radiotherapie na borstsparende heekunde weinig zinvol wanneer hormonale behandeling wordt toegediend⁵. Daarentegen vormt radiotherapie een essentieel onderdeel van adjuvante therapie voor vrouwen met een hoog risico van herhal na borstsparende heekunde.

De cijfers van het risico van herhal na tien jaar zijn weinig betrouwbaar wegens een tekort aan langetermijngegevens (*zie hoger*). We beschikken ook niet over gegevens over de evolutie na een eerste herhal.

Radiotherapie reduceerde het absolute 15-jaarsrisico van borstkankersterfte met 3,8% (21,4% vs 25,2%). Ook deze risicoreductie was lager dan in de analyse van 2005 (30,5% vs 35,9%). Belangrijk is om eveneens te vermelden dat ook in deze update geen significant verschil in reductie van de 15-jaars globale mortaliteit werd vastgesteld.

In de huidige studie wordt niets vermeld over mogelijke ongewenste effecten van radiotherapie op lange termijn. We denken hier vooral aan longkanker en hartziekten⁶. Dit zou in een toekomstige publicatie verder onderzocht worden.

Andere studies

Gezien het ontbreken van een lange follow-up en de beperkte patiëntaantallen hebben individuele RCT's van de laatste decennia alleen een significante reductie in ziekteherhal door radiotherapie kunnen aantonen. In 2004 toonde een andere onderzoeksgroep (Breast Conserving Surgery Project) reeds in een gepoolde analyse (vijftien studies) aan dat na borstsparende heekunde, radiotherapie geassocieerd is met een significant veel lager risico van lokaal herhal en een licht gedaalde totale mortaliteit⁷.

Gezien de hoge kwaliteit van dataverzameling door de EBCTCC^{3,4} en de inclusie van alle grote gerandomiseerde studies over borstkanker in een vroeg stadium, hebben deze studies een grote impact gehad op de oncologische praktijkvoering de voorbije jaren. Ook de Cochrane onderzoekers verwijzen naar deze kwaliteiten en hebben in 2008 verder eigen onderzoek gestaak⁸.

Besluit Minerva

Deze update meta-analyse van individuele gegevens toont aan dat radiotherapie na borstsparende heekunde de kans op ziekteherhal halveert wat neerkomt op een absolute risicoreductie van 15% na tien jaar. De absolute winst is groter bij jonge vrouwen met een klein risico van ziekteherhal. Het effect op borstkankersterfte na vijftien jaar follow-up is kleiner met een absolute risicoreductie van ongeveer 4%. Er kon met adjuvante radiotherapie geen winst in globale mortaliteit aangetoond worden.

Voor de praktijk

Op basis van de literatuurgegevens van de EBCTCC wordt post-operatieve radiotherapie na borstsparende heekunde bij invasief borstcarcinoom sterk aanbevolen (GRADE A)^{1,2}. Ook bij oudere patiënten heeft post-operatieve radiotherapie zijn plaats (GRADE A). Deze adjuvante therapie levert bij patiënten met een laag risico van herhal (vrije snijranden, pN0, geen vaatinvastie) de grootste winst op (GRADE B)¹. Bij patiënten ouder dan 70 jaar met hormoongevoelige invasieve borstkanker in stadium pT1N0 en met vrije snijranden kan men radiotherapie achterwege laten (GRADE B)¹.

De resultaten van de hier besproken update voegen niets toe aan deze aanbeveling.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Heeft samenwerking tussen apothekers en huisartsen een impact op de gezondheid van de patiënt?

Duiding: A. Spinewine, Pharmaciens hospitalier clinicien, CHU Mont-Godinne

Referentie: Geurts MM, Talsma J, Brouwers JR, de Gier JJ. Medication review and reconciliation with cooperation between pharmacist and general practitioner and the benefit for the patient: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:16-33.

Klinische vraag

Wat is de impact van samenwerking tussen apothekers en huisartsen op de gezondheid van de patiënt?

Achtergrond

Minerva bracht reeds herhaaldelijk het nut van de samenwerking tussen apothekers en huisartsen ter sprake¹⁻³. Samenwerken kan gebeuren bij de aanpak van welbepaalde chronische aandoeningen zoals hypertensie, hartfalen of diabetes. Samenwerking kan echter ook betekenen dat men samen de volledige geneesmiddelenlijst van risicopatiënten bekijkt, of samen zoekt naar tegenstrijdigheden in de behandeling wanneer de zorgverlening wijzigt of andere zorgverleners betrokken worden. De apotheker beschikt over verschillende mogelijkheden om het geneesmiddelenvoorschrift te beoordelen ('medication review'). Dat kan variëren van een passieve beoordeling zonder samenwerking met de behandelende arts tot een beoordeling en persoonlijke bespreking met de behandelende arts - en in sommige gevallen met de patiënt - met toegang tot het patiëntendossier. Deze systematische review onderzoekt het nut van verschillende samenwerkingsvormen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en EMBASE (tot juni 2011)
- referentielijsten van de gevonden artikels
- alleen Engelstalige of Nederlandstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- studies die de impact evalueerden van samenwerking tussen apotheker en huisarts op de gezondheid van de patiënt zonder restricties op het vlak van studie-opzet
- exclusie: artikels gepubliceerd onder de vorm van brieven of abstracts
- 83 publicaties geselecteerd met resultaten van 77 verschillende studies
 - ~ studies in Europa (n=40), Noord-Amerika (n=19) en Australië/Nieuw-Zeeland (n=18)
 - ~ in 60 studies was ook de patiënt betrokken via interview of raadpleging
- inclusie van twee artikels die op het ogenblik van het opzoeken in de literatuur niet in de databanken beschikbaar waren, zonder vermelding hoe deze publicaties zijn opgespoord.

Bestudeerde populatie

- patiënten die thuis wonen of in een voorziening verblijven en verzorgd worden door een huisarts, zonder verdere specifieke vooraf vastgelegde in- of exclusiecriteria
- belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde studiepopulaties:
 - ~ patiënten met een zeer specifieke pathologie of geneesmiddelenklasse (bv. hypertensie, astma, depressie, anticoagulatie,...)
 - ~ patiënten met risico van iatrogene gebeurtenissen meestal omwille van hun leeftijd, polyfarmacie, of het al of niet verblijven in een voorziening voor ouderen.

Uitkomstmeting

- effect van de samenwerking tussen apotheker en huisarts op uitkomstmaten bij de patiënt (klinische eindpunten, kwaliteit van leven, tevredenheid), geen vooraf bepaalde primaire of secundaire uitkomstmaten door de auteurs

- de auteurs includeerden uiteindelijk alle studies over samenwerking tussen apotheker en huisarts die melding maakten van procescriteria (bv. geneesmiddelengerelateerde problemen) of van resultaten volgens het ECHO model (=economic, clinical, and humanistic outcomes).

Resultaten

- effect van de interventie op hospitalisatie (negen studies): in drie studies (twee cohortstudies en één RCT) was er een statistisch significante daling in hospitalisaties, in twee studies een niet-significante daling, in drie RCT's geen verschil en in één RCT een significante stijging
- andere uitkomstmaten in de studies: over het algemeen daalde het aantal geneesmiddelengerelateerde problemen, verbeterde de kwaliteit van de voorschriften, de kwaliteit van leven, de therapietrouw en ook sommige klinische parameters
- de meeste studies rapporteerden positieve resultaten op het vlak van tevredenheid van de patiënt
- de review geeft geen enkele statistische analyse van de resultaten, de statistisch significante resultaten zijn overgenomen uit de originele publicaties zonder vermelding van **95% betrouwbaarheidsintervallen** en **p-waarden**.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er veel verschillende interventies beschreven zijn waarbij apothekers en huisartsen samenwerken. Slechts negen studies rapporteerden harde uitkomstmaten zoals (re)hospitalisatie. De resultaten van deze studies waren tegenstrijdig en niet steeds statistisch significant. De evaluatie van harde uitkomstmaten kan gebeuren door middel van RCT's, maar dit vereist een groot aantal te includeren patiënten. De betrokkenheid van patiënten is belangrijk om op lange termijn een gunstig effect van de interventie te bekomen.

Financiering van de studie: niet vermeld

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

Methodologische beschouwingen

Op basis van de **PRISMA-aanbevelingen** heeft de hier besproken review heel wat beperkingen⁴. De PICOS-elementen (patiënt, interventie, comparator, outcome, studie-opzet) zijn niet duidelijk vastgelegd. Bij het lezen van de resultaten lijkt het alsof de auteurs quasi geen exclusiecriteria hanteerden, zonder dat dit duidelijk was vastgelegd in de methodologie. Ter illustratie: de auteurs wilden alleen studies includeren met patiëntgebonden uitkomstmaten. Zo excludeerden ze uit hun verzamelde literatuur 41 studies die niet verwezen naar patiëntgebonden uitkomstmaten. Uit de tabel met de resultaten blijkt echter dat men in veel geïncludeerde studies het effect van de interventie op de gezondheid van de patiënten niet evalueerde. Er ontbreekt dus een duidelijke definitie van 'patiëntgebonden uitkomstmaten'.

We weten niet of meerdere onderzoekers betrokken waren bij de verwerking en de analyse van de gegevens, en evenmin hoe ze de verschillende stappen realiseerden.

De kwaliteit van de studies is niet geëvalueerd volgens gestandaardiseerde methodes. Bovendien lijken de auteurs ook het risico van bias in de geïncludeerde studies niet onderzocht te hebben.

De auteurs wilden focussen op de betrokkenheid van de patiënt bij de controle van het medicatievoorschrift door de apotheker. Dat element is echter niet opgenomen in de inclusiecriteria en is evenmin terug te vinden in de gegevenstabel van de geïncludeerde studies. De onderzoekers motiveren niet waarom ze geen meta-analyse uitvoerden met de beschikbare resultaten, die overigens klinisch heterogeen waren voor alle PICOS-elementen. De auteurs presenteren de resultaten van hun review op een weinig gestructureerde en onvolledige manier (weinig cijfermateriaal, geen informatie over de duur van de follow-up). De verschillende mogelijke interventieniveaus komen niet aan bod bij de presentatie en de bespreking van de resultaten. Met een tabel van 80 alfabetisch gerangschikte studies, zonder indeling op basis van de PICOS-elementen (bv. soort interventie), is het quasi onmogelijk om tot een gestructureerd besluit te komen.

Interpretatie van de resultaten

De vraag die deze review wil beantwoorden is relevant en de auteurs includeerden een groot aantal studies. De populatie is representatief voor de dagelijkse praktijk van apothekers en huisartsen, maar had een hoger risico van iatrogene gebeurtenissen, wat toch neigt naar selectie. De meeste studies toonden aan dat apothekers een bepaald aantal geneesmiddelenproblemen kunnen opsporen en dat door samen te werken met huisarts en patiënt de behandeling kan verbeteren. In sommige gevallen verbeteren ook klinische, economische en andere parameters. Omwille van verschillende redenen moeten we de resultaten voorzichtig interpreteren. Het belang van de klinische heterogeniteit benadrukten we reeds in de vorige paragraaf.

De auteurs besteedden nogal wat aandacht aan de negen (van de 83) studies die het effect onderzochten van verschillende interventies op het risico van hospitalisatie. Omwille van de heterogeniteit op verschillende niveaus, ook op het vlak van de resultaten, is het moeilijk om duidelijke boodschappen te formuleren. In de meeste studies was het patiëntenaantal trouwens te klein om een effect op een harde uitkomstmaat te kunnen vaststellen. In de review zijn ook een hele reeks beschrijvende studies opgenomen. Deze studies rapporteerden onder meer het aantal geneesmiddelengerelateerde problemen dat apothekers kunnen opsporen, en de mate van aanpassing en de aanvaardbaarheid van de interventie. De auteurs bespreken deze studies echter niet. Alhoewel

deze studies geen controlegroepen hadden, wijzen de resultaten erop dat 'medication review' door apothekers een haalbare en relevante interventie is. Hierover vinden we in deze studie echter geen cijfergegevens en statistische analyses terug.

Bij de presentatie van de resultaten vermelden de auteurs systematisch of de apothekers vóór de aanvang van de studie een specifieke complementaire opleiding genoten. Op zich is dat een belangrijke en interessante parameter. In de meeste studies was er geen complementaire opleiding voorzien ofwel was deze beperkt tot enkele uren. Anderzijds gingen de auteurs niet systematisch na welke basisopleiding de apothekers hadden of welke ervaring ze reeds hadden met de beoordeling van medicamenteuze behandelingen, die toch sterk verschilden van studie tot studie. Dit zouden we moeten weten om te zien in hoeverre deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar de Belgische context.

De auteurs wijzen erop hoe belangrijk het is om de patiënten te betrekken bij beslissingen over zichzelf, maar koppelen deze bedenking niet aan de resultaten van de geïncludeerde studies.

Andere studies

Het effect van de samenwerking tussen artsen en apothekers is reeds geëvalueerd en besproken in vroegere reviews. De meeste publicaties hadden een specifieke doelgroep, bv. oudere patiënten of patiënten met hypertensie (waarbij de samenwerking tussen huisarts en apotheker niet altijd op de voorgrond stond). Meestal was het besluit dat de inbreng van de apotheker een positief effect had. Ook toen kwamen regelmatig vragen naar voor over de kwantiteit en de kwaliteit van de gegevens om een impact op harde uitkomstmaten te kunnen aantonen. Omwille van een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies besloten de auteurs van meerdere reviews dat het moeilijk is om algemene besluiten te trekken over de impact van deze apothekersinterventies^{5,6}. In België zijn verschillende pilotstudies gerealiseerd⁷⁻⁹. Deze wijzen op het potentieel aan samenwerkingsvormen, maar ook op de vele nog te nemen hindernissen vooraleer de patiënt ten volle baat zal hebben bij deze samenwerking.

Besluit Minerva

Deze systematische review is nogal teleurstellend gezien de belangrijke methodologische beperkingen, de beperkingen in de analyse van de resultaten (geen exacte cijfers) en de belangrijke heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. We kunnen uit deze review geen duidelijke en concrete boodschappen voor de praktijk distilleren. Dat is nog maar eens een illustratie dat systematische reviews of meta-analyses van te heterogene studies geen nuttige informatie bijbrengen, terwijl één van de geïncludeerde studies wel een praktisch nut kan hebben indien minstens de methodologische kwaliteit goed is¹⁰.

Voor de praktijk

Verschillende studies tonen aan dat interdisciplinaire samenwerking waarbij de apotheker betrokken is bij de behandeling van bepaalde aandoeningen of bij de beoordeling van complexe behandelingen, nuttig is zoals we reeds herhaaldelijk benadrukten in Minerva. Deze groots opgezette review kan hier geen bijkomend bewijs aan toevoegen, gezien de methodologische beperkingen en de grote heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Werkzaamheid en doeltreffendheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde indicaties

Duiding: M. Azermai en J. Bourgeois, Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent en M. Petrovic, Dienst Geriatrie, Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie: Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306:1359-69.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid, doeltreffendheid en veiligheid van atypische antipsychotica bij volwassenen voor niet-geregistreerde (off-label) indicaties?

Achtergrond

De door de Food and Drug Administration (FDA) geregistreerde indicaties voor atypische antipsychotica omvatten schizofrenie, bipolaire stoornissen en specifieke vormen van depressie. Het aandeel van atypische antipsychotica in de behandeling van de door de FDA niet officieel geregistreerde indicaties is echter verdubbeld¹.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycInfo, Cochrane DARE en CENTRAL (tot mei 2011)
- officiële documenten van de geneesmiddelenagentschappen FDA en Health Canada
- referenties van relevante reviews via sneeuwbalmethode.

Geselecteerde studies

- interventionele, gecontroleerde klinische studies die de werkzaamheid van een atypisch antipsychoticum voor niet-geregistreerde indicaties (off-label indicaties) vergeleken met placebo, een ander atypisch antipsychoticum of een ander geneesmiddel (N=162)
- grote observationele studies (>1 000 patiënten) met evaluatie van de ongewenste effecten (N=231).

Bestudeerde populatie

- volwassenen (geen leeftijdsgrens) behandeld met atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties: dementiegerelateerde gedragsstoornissen, angststoornis, obsessief compulsieve stoornis (OCD), posttraumatische stressstoornis (PTS), eetstoornis, insomnia, persoonlijkheidsstoornis, depressie, middelenmisbruik.

Uitkomstmeting

- werkzaamheid (versus placebo) en doeltreffendheid (versus andere atypische antipsychotica) voor:
 - ~ globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen (**Neuropsychiatric Inventory**, NPI), psychose (2 subitems NPI), agitatie/agressie (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)
 - ~ generaliseerde angststoornis (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAS)
 - ~ obsessief compulsieve gedragsymptomen (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)
 - ~ andere stoornissen
- ongewenste effecten.

Resultaten

- dementiegerelateerde gedragsymptomen, psychose en agitatie
 - ~ werkzaamheid (N=18 versus placebo): zie tabel
 - ~ doeltreffendheid niet significant verschillend tussen de atypische antipsychotica onderling en tussen atypische antipsychotica en haloperidol
- gegeneraliseerde angst
 - ~ werkzaamheid (N=12 versus placebo): quetiapine (N=3; I² 78,2%): RR 1,26 (95% BI 1,02 tot 1,56) voor ≥50% verbetering op HAS; geen statistisch significante resultaten met olanzapine (N=1) en risperidon (N=1)
 - ~ doeltreffendheid: na acht weken was quetiapine even effectief als paroxetine (N=1) en escitalopram (N=1)
- obsessief compulsieve stoornis (OCD)
 - ~ werkzaamheid (N=10 versus placebo): risperidon (N=3; I² 0%): RR 3,92 (95% BI 1,26 tot 12,13) voor ≥25% verbetering op de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; geen statistisch significante resultaten met quetiapine (N=5) en olanzapine (N=2)
 - ~ doeltreffendheid: geen statistisch significant verschil tussen een SSRI + olanzapine en een SSRI + risperidon (N=1)
- andere stoornissen: alleen matig bewijs bij PTS (1 MA/N=10)
- ongewenste effecten: bij ouderen een verhoogd risico van sterfte (NNH 87), CVA (NNH 53 voor risperidon), extrapiramidale symptomen (NNH 10 tot 20) en LUTS (NNH 16 tot 36); bij volwassenen een verhoogd risico van sterfte, sedatie, vermoeidheid, gewichtstoename, akathisie en extrapiramidale symptomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de voor- en nadelen van atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties verschillen. Voor globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen is er een klein, maar statistisch significant voordeel t.o.v. placebo vastgesteld van aripiprazol, olanzapine en risperidon. Quetiapine had een voordeel voor de behandeling van een gegeneraliseerde angststoornis en risperidon voor de behandeling van OCD. Ongewenste effecten kwamen echter vaak voor.

Tabel. Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD met 95% BI) voor atypische antipsychotica versus placebo voor verbetering van globale gedragsstoornissen, psychose en agitatie.

	Globale gedragsstoornissen	Psychose	Agitatie
Aripiprazol	0,20 (0,04 - 0,35)*	0,20 (-0,02 - 0,42)	0,31 (0,10 - 0,52)*†
Olanzapine	0,12 (0 - 0,25)**	0,05 (-0,07 - 0,17)	0,19 (0,07 - 0,31)*†
Risperidon	0,19 (0 - 0,38)**	0,20 (0,05 - 0,36)*	0,22 (0,09 - 0,35)*†
Quetiapine	0,11 (-0,02 - 0,24)	-0,03 (-0,24 - 0,18)	0,05 (-0,14 - 0,25)

* significant ; ** randsignificant ; † cijfers afkomstig uit andere publicatie²

Financiering van de studie: The Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur ontving onderzoekssteun van twee farmaceutische firma's voor een eerdere studie en een opdracht als technisch expert.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse lijkt betrouwbaar. Er was een duidelijke maar ruime onderzoeksvraag met een systematische zoektocht in gevalideerde databanken en relevante externe bronnen. De einddatum voor het zoeken liep tot juni 2011 waardoor een recente gerandomiseerde studie van risperidon voor de indicatie posttraumatische stress en studies over drie nieuwere antipsychotica, waaronder paliperidon (reeds op de Belgische markt aanwezig) niet in de systematische review zijn opgenomen. Er waren strikte criteria voor de selectie van studies. De gegevensverwerking gebeurde door onafhankelijke onderzoekers. De methodologische kwaliteit van de interventiestudies werd beoordeeld aan de hand van de Jadad-schaal, alhoewel deze schaal meer en meer als onvolledig beschouwd wordt³. De interne validiteit van observationele studies werd beoordeeld aan de hand van de Newcastle-Ottawa Schaal. De auteurs deden ook een poging om de sterkte van de evidentie van de gepoolde resultaten uit te drukken door middel van GRADE⁴. Hierbij hielden ze ook rekening met mogelijke publicatiebias.

Deze systematische review heeft echter ook enkele beperkingen. De auteurs zochten niet naar studies die de doeltreffendheid van antipsychotica vergeleken met niet-farmacologische interventies. De auteurs noteerden vaak een grote heterogeniteit tussen de studies (zoals patiëntkenmerken, behandelingsomstandigheden en definities van agitatie in de studies over dementie) wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Veel studies waren gefinancierd door de betrokken farmaceutische bedrijven, maar omdat ook industrie-onafhankelijke studies (zoals de CATIE-AD-studie⁵) gelijkaardige resultaten toonden, hadden de auteurs uiteindelijk vertrouwen in de bekomen resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Voor globale dementiegerelateerde gedragsstoornissen werd een statistisch significante werkzaamheid t.o.v. placebo gevonden voor aripiprazol, olanzapine, en risperidon in lagere doses (ongeveer 50% minder) dan courant gebruikt voor de behandeling van schizofrenie. De gemiddelde verbetering in NPI-score met atypische antipsychotica bedroeg echter slechts 35% ten opzichte van de beginwaarde en het verschil met placebo bedroeg slechts 3,41 punten. Een minimale verbetering van 30% ten opzichte van de beginwaarde en een minimaal verschil van 4 punten met placebo wordt als klinisch relevant beschouwd. Er was geen verschil in doeltreffendheid tussen atypische en typische antipsychotica.

Het is evenmin zeker dat de betere resultaten van quetiapine versus placebo op de Hamilton Anxiety Rating Scale voor gegeneraliseerde angststoornis zich zullen vertalen in een klinisch relevant effect. Omwille van de grote heterogeniteit en het feit dat alle studies gesponsord waren, kenden de auteurs dit resultaat trouwens een matige graad van bewijskracht toe. Quetiapine vertoonde geen betere doeltreffendheid in vergelijking met antidepressiva (paroxetine of escitalopram) voor gegeneraliseerde angststoornis.

Risperidon is het enige atypische antipsychoticum dat werd geassocieerd met een significante werkzaamheid voor OCD. De auteurs ontdekten echter een belangrijke publicatiebias en risperidon leek niet doeltreffender dan andere behandelingen met uitzondering van betere resultaten versus SSRI's.

Er was geen bewijs voor het feit dat atypische antipsychotica werkzaam waren voor de behandeling van verslaving, eetstoornissen en insomnie.

De auteurs waarschuwen er tenslotte voor dat de minimale winst van atypische antipsychotica voor enkele niet-geregistreerde indicaties moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.

Andere studies

Atypische antipsychotica werden gepromoot omwille van hun beter bijwerkingenprofiel, in het bijzonder minder extrapiramidale effecten. Sinds 2005 zijn verschillende waarschuwingen geuit door geneesmiddelenagentschappen rond het gebruik van atypische antipsychotica voor niet-geregistreerde indicaties, vooral bij kwetsbare ouderen⁶⁻⁸. Een Cochrane review had al aangetoond dat een geselecteerde groep van atypische antipsychotica beperkt werkzaam is voor specifieke dementiegerelateerde gedragsstoornissen, maar dat de ernstige risico's deze werkzaamheid overschaduwden⁹. In Minerva wezen we reeds meermaals op de ongewenste effecten van atypische antipsychotica bij ouderen met dementiegerelateerde gedragsstoornissen¹⁰⁻¹³.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat sommige atypische antipsychotica t.o.v. placebo een statistisch significante werkzaamheid vertonen voor dementiegerelateerde gedragsstoornissen (aripiprazol, olanzapine en risperidon), gegeneraliseerde angststoornis (quetiapine) en OCD (risperidon). De klinische relevantie van deze werkzaamheid is echter onzeker en bovendien is er geen bewijs dat deze middelen doeltreffender zijn dan andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen. De baten van atypische antipsychotica dienen bovendien steeds afgewogen te worden tegen de potentiële risico's.

Voor de praktijk

NICE raadt het gebruik van atypische antipsychotica af voor dementiegerelateerde gedragsstoornissen bij personen met de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en gemengde dementie en met milde tot matige niet-cognitieve symptomen¹⁴. Ook voor de behandeling van (gegeneraliseerde) angststoornis wordt het gebruik in de eerste lijn afgeraden¹⁵. Bij ouderen met welbepaalde, ernstige dementiegerelateerde gedragsstoornissen kunnen atypische antipsychotica slechts na een grondige risicobaten/analyse opgestart worden in een lage dosis, met systematische opvolging en herevaluatie (na drie maanden gebruik), alsook tijdige afbouw.

Voor alle niet-geregistreerde indicaties geldt dat de baten van atypische antipsychotica steeds dienen afgewogen te worden tegen de potentiële risico's, gezien ongewenste effecten zeer frequent geassocieerd zijn met het gebruik van atypische antipsychotica, ongeacht de leeftijd.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Risico van bias gerelateerd aan de geheimhouding van de toewijzing

P. Chevalier

De risico's van bias

Bias in een studie wijst op een systematische fout of afwijking van de werkelijkheid in de resultaten of de besluiten, waardoor men de resultaten zowel kan overschatten als onderschatten. Het is dus correcter om te spreken van het 'risico van bias'.

In deze rubriek 'EBM-begrippen' had Minerva reeds kort aandacht voor de huidige aanpak van de Cochrane Collaboration in verband met de risico's van bias¹. Nu bieden we de lezer hierover een reeks artikelen aan. We baseren ons daarvoor op de CONSORT-richtlijnen² en op het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions³. We illustreren de theorie met voorbeelden uit Minervabesprekingen.

Risico van bias gerelateerd aan de geheimhouding van de toewijzing ('concealment of allocation')

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie wijst men de te evalueren behandeling (bv. het effect van een nieuwe medicamenteuze behandeling versus placebo) op een toevallige wijze toe aan de verschillende deelnemers. In het eerste artikel van deze reeks wezen we reeds op het belang van een correcte sequentie van toewijzing en op het risico van bias wanneer dat niet het geval is⁴. Als bij de sequentie van toewijzing de geheimhouding van de toewijzing niet gegarandeerd blijft, ontstaat er nog een andere vorm van bias tijdens de randomisatieprocedure. Iedere procedure waarbij de toewijzing voorspelbaar is, kan aanleiding geven tot een selectie van deelnemers bij de toekenning aan een interventie of tot het al of niet opnemen in de studie. Niet dichtgeplakte omslagen kan men bv. openen of bij doorzichtige omslagen kan men tegen het licht de toewijzingscodes lezen. Wanneer men niet goed let op de geheimhouding van de toewijzing kan dat de (effectgrootte van de) resultaten beïnvloeden, zeker wanneer de studie subjectieve uitkomstmaten hanteert⁵.

Voorbeeld

In 2007 verscheen een publicatie waarbij men de impact onderzocht van het geheimhouden van de toewijzing op de resultaten van meta-analyses en RCT's⁶. De auteurs voegden de resultaten van zeven meta-analyses samen en stelden vast dat de effectschatting 18% groter was in de studies met inadequate of onduidelijke procedure van geheimhouding vergeleken met de studies met een adequate geheimhouding van de toewijzing.

Geheimhouden van de toewijzing

De procedures die moeten toelaten om de geheimhouding van de toewijzing te respecteren hebben betrekking op de toepassing en niet op de uitwerking ervan. Men neemt evenwel aan dat een niet-adequate sequentie van toewijzing (bv. op basis van pare of onpare nummers van opeenvolgende dossiers) niet geheim kan blijven. In dat geval is het risico van bias dubbel, ook al is het theoretisch mogelijk dat wanneer de sequentie van toewijzing niet adequaat is, de geheimhouding van de toewijzing wel gegarandeerd is (bv. wanneer diegene die de interventie toekent niet weet dat de toewijzing van de sequentie niet correct gebeurde). De kans dat dit zich voordoet in de praktijk is echter onwaarschijnlijk. Het tegendeel is meer waarschijnlijk: een correcte sequentie van toewijzing die bij de onderzoekers terecht komt (via een 'toevallige' mail of via het internet). De geheimhouding van de toewijzing is beperkt tot de periode vóór en tijdens de

randomisatie. De blinding is van belang voor de periode na de toewijzing en beschermt op die manier de sequentie van toewijzing.

Geheimhouding van de toewijzing al of niet gegarandeerd of onduidelijk

Het gebruik van omslagen voor de toekenning van personen aan een behandelingsgroep is een procedure die een groter risico van bias inhoudt. Men kan de inhoud te weten komen door de omslag tegen het licht te houden of 'per ongeluk' te openen. Met deze kennis kan men de betrokken persoon bewust toewijzen aan een bepaalde behandeling. Centrale randomisatie door derden (buiten onderzoekers en patiënten om) lijkt de beste procedure om de geheimhouding van de toewijzing te garanderen, bv. een geautomatiseerd systeem dat toegankelijk is via telefoon of via een website. Blokrandomisatie door derden is ook een correcte procedure, indien deze persoon ervoor zorgt dat de betrokken onderzoekers op geen enkele manier toegang hebben tot deze informatie. In sommige publicaties beschikken we over onvoldoende gegevens om na te gaan of de geheimhouding van de toewijzing al of niet verzekerd is; in dat geval spreken we van een onduidelijke geheimhouding van de toewijzing.

• Voorbeeld waarbij de geheimhouding van de toewijzing (gestratificeerde randomisatie) gegarandeerd is

Albert et al.^{7,8} onderzochten het preventieve effect van azithromycine op exacerbaties bij COPD-patiënten (17 lokaties verbonden aan 12 academische centra). De sequentie van randomisatie gebeurde centraal (Data Coordinating Center – DCC), gestratificeerd per centrum. Elke aan een lokatie verbonden apotheek kreeg een lijst (samen met het corresponderende geneesmiddel) waarvan de inhoud alleen gekend was door één apotheker (verantwoordelijk voor een centrum) en door het DCC. De toewijzing gebeurde elektronisch en de patiënt die in de studie kwam kreeg een code die ook vermeld was op de lijst van de apotheker. De sequentie van de toewijzing gebeurde op toevallige wijze en de geheimhouding van de toewijzing bleef behouden.

• Voorbeeld waarbij de geheimhouding van de toewijzing niet behouden bleef

In 2010 besprak Minerva de meta-analyse van Gillespie et al. (2009)^{9,10}. Deze meta-analyse includeerde de studie van Assantachai (2002), een studie met clusterrandomisatie bij 1043 zestigplussers in elf verschillende stedelijke gemeenschappen. De toewijzing gebeurde op basis van de volgorde van het opnemen van de gemeenschappen in de studie (onpaar nummer toegewezen aan de interventiegroep en paar nummer aan de controlegroep). Deze sequentie van toewijzing was niet adequaat en de geheimhouding van de toewijzing was niet gegarandeerd, met het grote risico dat men een deelnemer bewust eerder aan de ene dan aan de andere behandeling toegewezen heeft.

• Voorbeeld van een onduidelijke geheimhouding van de toewijzing

Dezelfde meta-analyse van Gillespie⁹ includeerde ook een RCT met 40 65-plussers bij wie men twee valpreventieprogramma's met een verschillende duur evalueerde. In de studie-opzet is alleen vermeld: "toegewezen aan oefeningen- en controlegroep door middel van gestratificeerde randomisatie". De sequentie van toewijzing was niet duidelijk, evenmin als het respecteren van de geheimhouding van de toewijzing.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

95% betrouwbaarheidsinterval - BI (Eng: Confidence Interval - CI)

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt.

Allocation bias

Er is sprake van allocation bias wanneer de deelnemers aan een onderzoek niet aselekt over de onderzoeksgroepen werden verdeeld, bijvoorbeeld door een onjuiste randomisatieprocedure.

ARR - absolute risicoreductie

Het absolute risicoverschil is de absolute waarde van het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep (Ri-Rc).

Bias (Syn: vertekening, systematische fout)

Bias is een systematische fout waardoor de resultaten of de interpretatie van een onderzoek afwijken van de werkelijkheid.

Detection bias

Detection bias verwijst naar een vertekening bij het bepalen van de uitkomstmaat.

Gestandaardiseerd gemiddeld 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.

Intention to treat analyse

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

LOCF - analyse (Last Observation Carried Forward analysis)

Bij een LOCF-analyse beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als het eindpunt, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het einde van de studie.

NNT - Number Needed to Treat

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

NPI - Neuropsychiatric Inventory

De NPI is een vragenlijst om de frequentie en de ernst van gedragsproblemen te evalueren. De maximum score is 144. Hoe hoger de score, hoe belangrijker de gedragsproblemen.

OR - Odds Ratio

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.

PRISMA aanbevelingen

De PRISMA-groep (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)) gebruikte het eerdere werk van de QUORUM-groep (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) om een lijst op te stellen van items die moeten opgenomen worden bij de publicatie van een systematische review of meta-analyse bovenop de flow chart van de zoekings- en selectiefase met het aantal studies. De groep geeft aanwijzingen over titel, samenvatting, introductie, beschrijving van de methodologie, rapportering van de resultaten, discussie en financiering. Deze auteurs stellen eerder een PICOS-systeem voor dan het klassieke PICO-systeem: P voor patiënt, I voor interventie, C voor vergelijkingsproduct/controle, O voor uitkomst (resultaat voor een eindpunt) en S voor studie-opzet.

Bron: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DC; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.

p-waarde (Eng: p-value)

De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid (E: probability) dat het gevonden resultaat van een epidemiologisch onderzoek berust op toeval. Gewoonlijk hanteert men $p=0,05$ als grens van statistische significantie. Indien de p-waarde kleiner of gelijk is aan 0,05, dan is de kans dat het gevonden resultaat aan het toeval is te wijten (en we de nulhypothese ten onrechte verwerpen) kleiner of gelijk aan 5%, dit noemt men 'statistisch significant'.

RR – relatief risico

Het relatieve risico is het quotiënt van twee absolute risico's. In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ($RR>1$) of kleiner ($RR<1$) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR>1$) of kleiner ($RR<1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Bij het RR kan een 95%-betrouwbaarheidsinterval worden berekend.

Verbetering van de therapeutische waarde (Amélioration du service médical rendu (ASMR) van de Haute Autorité de Santé (HAS) in Frankrijk)

HAS classificeert geneesmiddelen in vijf groepen van I tot V, naar gelang de beoordeling van de vooruitgang van het geneesmiddel: zeer belangrijke (I), belangrijke (II), matige (III), geringe (IV) en geen (V) verbetering van de therapeutische waarde.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Nieuwe antidepressiva: is er een voorkeur?** P. Chevalier

Bespreking van: Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-85.

Besluit van Minerva: in tegenstelling tot een vroegere meta-analyse, kan deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit niet aantonen dat het ene tweedegeneratie antidepressivum een meerwaarde heeft ten opzichte van het andere op het vlak van werkzaamheid en veiligheid.

- **Bivalent HPV-vaccin en preventie van cervixkanker** P. Semaille

Bespreking van:

~ Lehtinen M, Paavonon J, Wheeler C, et al; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.

~ Wheeler C, Castellsagué X, Garland S, et al; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.

Besluit van Minerva: deze twee subgroepenanalyses van de PATRICIA-studie bevestigen het nut van HPV-vaccinatie tot vier jaar na de vaccinatie op het vlak van preventie van CIN 2 en CIN 3, vooral bij vrouwen die voordien nog niet in contact kwamen met HPV en vooral voor de letsels veroorzaakt door vaccinserotypes. De opvolging was te kort om de globale impact van een algemene vaccinatie op de incidentie van cervixkanker te kunnen evalueren; de kosten/batenverhouding voor België is ook niet gekend.

- **Zijn minimale interventies doeltreffend om chronisch gebruik van benzodiazepines te reduceren in de eerste lijn?** S. Anthierens

Bespreking van: Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8.

Besluit van Minerva: deze systematische review met meta-analyse toont aan dat een minimale interventie en in het bijzonder een stopbrief het gebruik van benzodiazepines kan reduceren in vergelijking met de gebruikelijke zorg bij patiënten die chronisch benzodiazepines gebruiken.

- **Veiligheid en ongewenste effecten van antidepressiva bij ouderen in de eerste lijn** T. De Clercq

Bespreking van: Coupland CA, Dhiman P, Barton G, et al. A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess* 2011;15:1-2002.

Besluit van Minerva: deze retrospectieve studie toont aan dat het gebruik van SSRI's of andere (recente) antidepressiva bij ouderen met meer ongewenste effecten geassocieerd zijn in vergelijking met klassieke TCA's (met uitzondering van meer ongewenste effecten met trazodon).

- **Relatieve effectiviteit van anti-osteoporose medicatie tegen fracturen bij post-menopauzale vrouwen** B. Michiels

Bespreking van: Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:209.

Besluit van Minerva: op basis van deze systematische review, met indirecte vergelijking van het preventieve effect van verschillende geneesmiddelen op fracturen bij post-menopauzale vrouwen, kunnen we omwille van methodologische beperkingen geen enkel valide besluit formuleren over de onderlinge effectgrootte van de verschillende geneesmiddelen.