



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Betekent het toepassen van richtlijnen ook winst voor de gezondheid? P. Chevalier	25
Minerva	Neuraminidaseremmers voor de behandeling en preventie van influenza bij kinderen B. Michiels	26
	Persistierend astma: LABA toevoegen aan inhalatiecorticosteroiden als initiële behandeling? P. Chevalier	28
	Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie P. De Cort	30
	Diclofenac bij artrose van de hand P. Chevalier, G. Laekeman	32
	Fysieke activiteit bij hartfalen: veilig en effectief? P. Van Royen	34
EBM- begrippen	Steekproefgrootte van een studie P. Chevalier	36

Woordenlijst

April 2010
volume 9 ~ nummer 3



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Creative Printing

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische 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.

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Van Royen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Errata

Maart 2010, volume 9, nummer 3, p. 14
Orale anticonceptiva voor functionele ovariumcysten?

Produktnamen: in tegenstelling tot wat er vermeld staat, is desogestrel wel beschikbaar in België

• desogestrel - EE (150 µg - 30 µg):

Deso 30®, Marvelon®

• desogestrel - EE (150 µg - 20 µg):

Deso 20®, Mercilon®

Richtlijnen en Minerva

Minerva wijdt nooit volledige besprekingen aan richtlijnen, de in België gebruikte term voor 'clinical practice guidelines'. Richtlijnen zijn systematisch ontwikkelde aanbevelingen om de huisarts en de patiënt te helpen bij het zoeken naar de beste zorg in de gegeven klinische omstandigheden. Het is de bedoeling om door het geven van expliciete aanbevelingen bewust de medische praktijk te beïnvloeden.

In België is het de taak van CEBAM (de Belgische afdeling van de Cochrane Collaboration) om richtlijnen al of niet te voorzien van een kwaliteitslabel na het evalueren van de methodologie op basis van de AGREE-score (AGREE Collaboration¹). In andere landen ontwikkelden nationale agentschappen een strikte methodologie voor het opstellen van richtlijnen, zoals bv. NICE in het V.K. Het internationale netwerk 'GIN' (Guidelines International Network)² is een betrouwbare bron van richtlijnen, voorzien van een kwaliteitslabel. La Revue Prescrire daarentegen besteedt meer aandacht aan het praktische nut van richtlijnen. Omdat de validiteit van richtlijnen al ruimschoots geëvalueerd wordt door andere instanties, koos Minerva er voor om dit werk niet nog eens opnieuw te doen. Na de bespreking van een interventie refereren we in de paragraaf 'Voor de praktijk' bijna altijd naar gevalideerde richtlijnen.

Nut van richtlijnen

Sinds het ontstaan van richtlijnen vragen velen, zowel in België als in andere landen, zich af welk nut ze hebben³. Dat nut kunnen we evalueren op de drie klassieke domeinen voor kwaliteitsbewaking: de structuur, het proces en de resultaten.

De structuur gaat over de kwaliteit en de kwantiteit van de beschikbare of gebruikte middelen. Het proces gaat over de manier waarop deze middelen aangewend worden (hoe werkt men op het terrein? worden richtlijnen toegepast?). De resultaten bestaan uit aspecten als morbiditeit, mortaliteit, genezing, niet-voorzien gebeurtenissen, complicaties, tevredenheid van de patiënt. Niettegenstaande het belangrijk is dat richtlijnen goed scoren op de eerste twee domeinen, zijn we toch vooral geïnteresseerd in hun resultaten: verbetert een richtlijn buiten de zorg ook de klinische evolutie van de patiënt? Kon men dit reeds aantonen?

Lugtenberg et al. onderzochten in 2009 het effect van de richtlijnen in Nederland (ontstaan in 1990) op de kwaliteit van de zorg⁴. Zij includeerden 20 studies (gecontroleerde continue studies of studies met een pre-postdesign). De resultaten toonden vooral een significante verbetering aan op het vlak van de zorgstructuur en het zorgproces (in 17 van de 19 studies die dat onderzochten) met een sterk variabele effectgrootte binnen één richtlijn. Negen studies onderzochten het effect op de gezondheid van de patiënt. In zes studies waren er significante, maar beperkte verbeteringen. De auteurs wijzen op het beperkte aantal studies dat het effect van richtlijnen on-

derzocht en op de noodzaak om te bepalen welke factoren het gebruik van richtlijnen beïnvloeden en de uitkomst bij de patiënt verbeteren.

In Zwitserland onderzochten Barben et al. in een pre-poststudie het effect van een nationale richtlijn over de behandeling van bronchiolitis⁵. Zij stelden een belangrijk effect vast op het gebruik van geneesmiddelen met een niet-bewezen werkzaamheid (procesindicator; voor bronchodilatoren verminderde het gebruik van 60% naar 23% en voor inhalatiecorticosteroiden van 34 naar 6%).

Arnold et al. en McCabe et al. onderzochten in 2009 het effect van twee Amerikaanse richtlijnen over 'community acquired' pneumonie (CAP)^{6,7}. De eerste publicatie was een secundaire analyse van gegevens uit een internationale databank (43 centra verspreid over de hele wereld)⁶. De auteurs includeerden de gegevens van 1 649 vijftenzestigplussers, gehospitaliseerd voor CAP, waarvan 59% een behandeling kreeg conform aan de richtlijn. Het opvolgen van de richtlijn resulteerde in een betere klinische stabiliteit op dag zeven (overgang naar orale behandeling), een significante verkorting van de hospitalisatieduur en een lagere mortaliteit in het ziekenhuis (8% versus 17%, $p < 0,01$).

McCabe et al. onderzochten de gegevens van 113 ziekenhuizen verspreid over 15 Amerikaanse staten⁷. Ze analyseerden de gegevens van 54 619 patiënten met CAP die niet opgenomen waren op intensieve zorgen. 65% van hen kreeg een behandeling in overeenstemming met de richtlijnen. Na correctie voor de ernst van de ziekte en voor andere mogelijke versturende factoren, daalden door het volgen van de richtlijn significant de mortaliteit tijdens hospitalisatie (OR 0,70; 95% BI van 0,63 tot 0,77), het risico van sepsis en nierinsufficiëntie en de hospitalisatieduur, en konden patiënten sneller overgaan van parenterale naar orale behandeling.

In het domein van de huisartsgeneeskunde beschikken we momenteel niet over studies die het effect onderzoeken van richtlijnen op de gezondheid van de patiënt, een evaluatie die nochtans onontbeerlijk is.

Besluit

De resultaten van verschillende studies tonen aan dat het nuttig is om de aanbevelingen van methodologisch goed opgestelde richtlijnen toe te passen. Het nut op het vlak van zorgstructuur en zorgproces is goed aangetoond. Voor klinische uitkomsten is de onderbouwing minder sterk. Het zou juist een uitdaging moeten zijn om hun effect op klinische uitkomsten door weliswaar complex onderzoek beter te onderbouwen. Dat is een uitdaging voor de huisartsgeneeskunde en tevens een aansporing om richtlijnen te implementeren en deze te evalueren op hun uiteindelijke doelstelling, namelijk de verbetering van de gezondheidstoestand van de patiënt.

1. AGREE Collaboration. Appraisal of individual recommendations. <http://www.agreecollaboration.org/appraisal/> (geraadpleegd 11 maart 2010).
 2. Guidelines International Network (G-I-N). <http://www.g-i-n.net/> (geraadpleegd 11 maart 2010).
 3. Paulus D, Chevalier P, Bruwier G. Recommandations de bonne pratique: outils pertinents ? *Revue Médecine Générale* 2001;186:352-6.
 4. Lugtenberg M, Burgers JS, Wetert GP. Effects of evidence-based clinical practice guidelines on quality of care: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2009;18:385-92.

5. Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, Hammer J; Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Management of acute bronchiolitis: can evidence-based guidelines alter clinical practice? *Thorax* 2008;63:1103-9.
 6. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, et al; Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines. *Arch Intern Med* 2009;169:1515-24.
 7. McCabe C, Kirchner C, Zhang H, et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 2009;169:1525-31.

Neuraminidaseremmers voor de behandeling en preventie van influenza bij kinderen

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van oseltamivir en zanamivir bij kinderen voor de behandeling van seizoensgriep en voor de preventie van overdracht van het griepvirus in huisgezinnen?
- **Achtergrond** De neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) hebben de oudere antivirale middelen amantadine en rimantidine vervangen voor de behandeling en de profylaxe van influenza. De klinische relevantie van hun effect blijft voor veel discussie zorgen, a fortiori bij kinderen. De review van de Cochrane Collaboration (2007)¹, gebaseerd op drie behandelingsstudies en één profylactische studie, was aan herziening toe.

Analyse
B. Michiels

Referentie
Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central register of Controlled Trials, Medline, Embase (tot half 2009), Clinical trial registers van Glaxo-SmithKline (oseltamivir) en Roche Pharmaceuticals (zanamivir), www.controlled-trials.com
- ongepubliceerde data van de farmaceutische industrie
- literatuurlijsten van gevonden publicaties
- richtlijnen van NICE en technische rapporten van het U.K. Health Technology Assessment Programme.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's over het effect van neuraminidaseremmers voor de behandeling en de profylaxe van klinische en microbiologisch bewezen influenza buiten het hospitaal, geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: verhoogd risico van **bias**
- inclusie van vier RCT's (n=1 766) over behandeling: twee met oseltamivir, twee met zanamivir; influenza bevestigd in 1 243 gevallen
- inclusie van drie RCT's (n=863) over profylaxe: één met oseltamivir en twee met zanamivir.

Bestudeerde populatie

- kinderen tot en met twaalf jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - voor behandelingsstudies: tijd tot genezing
 - voor profylactische studies: incidentie van klinische en/of microbiologisch bevestigde influenza bij kinderen van gezinnen waar influenza bij een ander gezinslid werd vastgesteld
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot verdwijnen van symptomen; tijd tot hervatting van school, dagopvang en normale activiteiten; effect op respiratoire functie bij astma; ongewenste effecten.

Resultaten

Behandeling van influenza

- winst in aantal ziektedagen: 1,5 (0,3 tot 2,5) dagen voor microbiologisch bewezen influenza (significant in één studie met oseltamivir); 0,9 (0,2 tot 1,9) dagen voor klinische influenza (significant in één studie met oseltamivir)
- geen daling van het antibioticagebruik en van het aantal astma-aanvallen (telkens één studie met oseltamivir)
- geen daling van het aantal gevallen van otitis media in de leeftijdsgroep van vijf tot twaalf jaar (N=2); wel bij kinderen jonger dan vijf jaar (van 31% naar 15%; p=0,009) (N=1 studie met oseltamivir)
- geen significant verschil in studie-uitval omwille van ongewenste effecten tussen oseltamivir of zanamivir versus placebo; significant hogere kans op braken met oseltamivir (NNH=20 (11-50)).

Preventie van influenza: risicoreductie van 8% (5 tot 12%) (NNT=13 (9-20); p<0,001) op ontwikkeling van microbiologisch bevestigde influenza door een profylactische behandeling van tien dagen nadat bij één gezinslid influenza werd vastgesteld.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van neuraminidaseremmers bij kinderen met seizoensgriep de ziekteduur minimaal verkort en de overdracht van influenza binnen gezinnen vermindert. Er is weinig effect op het aantal astma-aanvallen en het antibioticagebruik. Het effect op A/H1N1 en het risico voor het ontwikkelen van ernstige ongewenste effecten moet nog verder onderzocht worden.

Financiering: geen financiering uit de commerciële of non-profit sector; de studiegroep was lid van de NIHR School of Primary Care Research.

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Matheson NJ, Hamden AR, Perera R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
2. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
3. Michiels B. Antivirale middelen tegen influenza bij gezonde volwassenen. *Minerva* 2007;6(1):2-4.
4. Oseltamivir: troubles neuropsychiatriques. *Rev Prescr* 2007;27:435.
5. Oseltamivir. Prévention de la grippe chez les enfants à risque: la vaccination avant tout. *Rev Prescr* 2006;26:649.

6. Oseltamivir: troubles visuels et cardiaques. *Rev Prescr* 2009; 29:107.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antivirals and Antiviral Resistant Influenza - Resistance to Oseltamivir. September 2008.
8. Van de Vyver N, De Sutter A, Michiels B, et al. Antivirale middelen bij seizoensgriep en griepandemie. Literatuurstudie en ontwikkeling van praktijkrichtlijnen. Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE): Brussel, 2006. KCE reports 49 A.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review werd nauwkeurig uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration: twee onafhankelijke beoordelaars, zoeken naar niet-gepubliceerde data om publicatiebias te vermijden, kwaliteitsbeoordeling op basis van de 'risk of bias'-methode van de Cochrane Collaboration, bepaling van de statistische heterogeniteit, meta-analyse volgens het random-effects model bij afwezigheid van heterogeniteit, subgroepanalyse. De kwaliteit van de geïncludeerde studies was matig: voor behandeling was er slechts één studie op vier van hoge kwaliteit en voor profylaxe waren er drie studies van matige kwaliteit. Een meta-analyse voor 'behandeling' was jammer genoeg niet mogelijk wegens klinische heterogeniteit van de uitkomsten en onvolledige rapportering van de resultaten.

Resultaten in perspectief

Omwille van de wisselende, niet altijd significante resultaten in de behandelingsstudies blijft er onzekerheid bestaan over de **effectgrootte** en de overeenkomstige betrouwbaarheidsintervallen. Het effect op griepcomplicaties zoals astma-exacerbaties en otitis media is inconsistent, waardoor we geen eenduidige conclusies kunnen trekken. Tot op heden zijn er geen studies uitgevoerd bij kinderen met co-morbiditeit, zoals o.a. immunosuppressie, mucoviscidose en hartafwijkingen. Er zijn evenmin studies beschikbaar bij kinderen jonger dan één jaar. De auteurs van deze review vermelden dat er momenteel nog zeven lopende studies zijn bij kinderen (zes behandelingsstudies, waarvan drie bij kinderen met immunosuppressie en één in een ontwikkelingsland, en één profylactische studie).

Geen enkele studie van de besproken review had voldoende power om een effect te kunnen aantonen op relevante klinische uitkomsten zoals pneumonie en hospitalisatie. De effecten op microbiologisch bewezen influenza blijken steeds groter te zijn dan op klinisch vastgestelde influenza. Dit bemoeilijkt de toepasbaarheid van de resultaten in de eerste lijn, vooral wanneer er geen duidelijke epidemie aanwezig is. Bovendien eist de behandeling een snelle start (binnen de 48 uur na het begin van de symptomen) om de beschreven resultaten te bekomen.

De Cochrane review van 2007 concludeerde dat neuraminidaseremmers effectief zijn voor het verkorten van de ziekteduur, maar dat een significant effect van profylaxe niet kan aangetoond worden¹. De hier besproken review inclueerde twee nieuwe post-exposure profylactische studies en kan wel een effect aantonen van neuraminidaseremmers bij post-exposure profylaxe: dertien kinderen moeten gedurende tien dagen zanamivir of oseltamivir krijgen om één nieuwe infectie met influenza binnen een huisgezin te

voorkomen. De klinische relevantie van profylaxe bij gezonde kinderen blijft echter onduidelijk. Er zijn geen studies uitgevoerd bij kinderen jonger dan twaalf jaar waarbij het effect van langdurige profylaxe met neuraminidaseremmers (langer dan vier weken) is onderzocht.

Een andere systematische review die het effect van behandeling en profylaxe met antivirale middelen beschrijft bij volwassenen is reeds besproken in Minerva en concludeerde dat de effectiviteit van neuraminidaseremmers te laag is om nuttig te zijn bij seizoensgriep^{2,3}. De rol van deze medicatie bij een nieuw virustype met een ernstiger ziektebeeld is onduidelijk.

Ongewenste effecten

Vooral oseltamivir wordt meer en meer in verband gebracht met ernstige ongewenste effecten. Specifiek bij kinderen zijn er belangrijke psychische neveneffecten vastgesteld, zoals verhoogd suïcidaal gedrag, hallucinaties, convulsies, delirium en extrapiramidale verschijnselen⁴. Er bestaat ook een verhoogde kans op angio-oedeem en toxische epidermolymolyse⁵. Tevens komen er met deze medicatie meer visuele stoornissen (diplopie) en cardiale problemen (tachycardie en voorkamerfibrillatie) voor⁶. Deze postmarketinggegevens staan in schril contrast met de resultaten van RCT's, waarbij alleen de verhoogde kans op braken als ongewenst effect van oseltamivir naar voor is gekomen.

Daarnaast bestaat er een toenemend probleem van resistentievorming door het gebruik van neuraminidaseremmers: in 2007-2008 werd in België 53% van de circulerende A/H1N1virussen resistent bevonden voor oseltamivir⁷.

Voor de praktijk

Het KCE-rapport van 2006 over het gebruik van antivirale middelen bij seizoensgriep beveelt aan om neuraminidaseremmers niet systematisch te gebruiken voor de behandeling van influenza bij kinderen, al of niet met co-morbiditeit, omwille van een gebrek aan bewijzen voor klinisch relevante uitkomsten zoals verwickelingen, hospitalisatie en mortaliteit en een te grote kans op ongewenste effecten en ontwikkeling van resistentie. Dit KCE-rapport beschikt evenmin over voldoende studies om een uitspraak te doen over post-exposure of langdurige primaire profylaxe bij kinderen. Vaccinatie en hygiënische maatregelen blijven de voornaamste preventiestrategie⁸.

Het is niet zinvol om op grote schaal neuraminidaseremmers in te zetten (profylactisch en therapeutisch) tijdens een seizoensgriep, gezien het risico van overbehandeling en resistentievorming, de hoge kostprijs en de ongewenste effecten. De plaats van neuraminidaseremmers tijdens een pandemie moet nog bepaald worden.

Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat bij kinderen jonger dan twaalf jaar neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) een positief effect hebben op de ziekteduur van influenza en op het verminderen van de transmissie van influenza binnen gezinnen, indien snel wordt gestart (binnen de 48 uur na het verschijnen van de eerste symptomen). Op basis van deze review kan geen uitspraak gedaan worden over het nut van antivirale middelen bij kinderen met co-morbiditeit.

Persisterend astma: LABA toevoegen aan ICS als initiële behandeling?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie van inhalatiecorticosteroiden (ICS) met langwerkende β_2 -mimetica (LABA) in vergelijking met ICS alleen (aan eenzelfde of hogere dosis) voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen die nog geen ICS kregen?
- **Achtergrond** Het is algemeen aanvaard dat ICS de onderhoudsbehandeling zijn van astma voor de preventie van exacerbaties¹. Wanneer het astma onvoldoende onder controle is met ICS, kan men overwegen om een LABA toe te voegen. Het nut om meteen te starten met deze twee geneesmiddelen is nog niet geëvalueerd in een systematisch literatuuroverzicht.

Analyse
P. Chevalier

Referentie

Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO (tot mei 2008); handmatig opzoeken van artikelen in tijdschriften voor pneumologie en van abstracts bij congressen; raadplegen van de referenties van de geïncludeerde studies, van auteurs en van farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- inclusie van 27 RCT's (n= 8050) die de associatie ICS-LABA als onderhoudsbehandeling (dus geen aanvalsbehandeling) vergelijken met ICS alleen, met dezelfde of een hogere dosis, al of niet in vergelijking met placebo
- exclusie van cross-overstudies.

Bestudeerde populatie

- 22 studies bij volwassenen
- vijf studies bij kinderen \geq twee jaar
- patiënten met milde tot matige astma (éénsecondewaarde (ESW) \geq 65% van de voorspelde waarde), symptomatisch, zonder behandeling met ICS gedurende de voorbije maand.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met minstens één astma-exacerbatie waarvoor systemische toediening van corticosteroiden (vijf tot tien dagen) vereist is
- secundaire uitkomstmaten: hospitalisatie, longfunctie (ESW), kwaliteit van leven, nood aan kortwerkende β_2 -mimetica, stopzetten van de behandeling, ongewenste effecten
- resultaten uitgedrukt in relatief risico voor dichotome variabelen en in gemiddeld verschil of in gemiddeld gewogen verschil voor continue variabelen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat
 - ICS + LABA versus ICS aan dezelfde dosis: RR 1,04; 95% BI van 0,73 tot 1,47, niet significant
 - ICS + LABA versus ICS aan een hogere dosis: meer orale corticosteroiden vereist bij de associatie (RR 1,24; 95% BI

van 1 tot 1,53); over 43 weken hadden 9/100 patiënten met ICS aan hogere dosis en 11/100 patiënten (95% BI van 9 tot 14) met de associatie minstens één astma-exacerbatie

• secundaire uitkomstmaten

- ICS + LABA versus ICS aan dezelfde dosis: geen significant verschil voor astma-exacerbaties die hospitalisatie vereisen; ten opzichte van de aanvangswaarden verbeterden LABA wel de ESW en de symptomen (SMD -0,26; 95% BI van -0,37 tot -0,14) en verminderden ze het gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica als rescuemedicatie; geen significant verschil voor ernstige of alle ongewenste effecten en voor het stopzetten van de behandeling in het algemeen of omwille van onvoldoende astmacontrole
- ICS + LABA versus ICS aan hogere dosis: studie-uitval om eender welke reden kwam meer voor met de associatie (RR 1,31; 95% BI van 1,07 tot 1,59); geen statistisch significant verschil voor ongewenste effecten (alle of ernstige); onvoldoende andere gegevens over veiligheid.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met milde of matige astma die nog geen ICS kregen, de associatie van ICS met LABA, in vergelijking met ICS alleen, het aantal patiënten dat nood heeft aan orale corticosteroiden niet significant verminderde. De associatie gaf wel meer verbetering van de longfunctie, verminderde de symptomen en in beperkte mate de nood aan rescuemedicatie met β_2 -mimetica. In vergelijking met de associatie was het starten met een hogere dosis ICS effectiever voor het verminderen van het aantal astma-exacerbaties waarvoor systemische corticosteroiden vereist zijn en was er eveneens minder uitval. Ook al reageerden kinderen waarschijnlijk gelijkaardig op de therapie als volwassenen, toch kunnen we voor deze leeftijdsgroep wegens onvoldoende gegevens geen besluiten trekken.

Financiering: intern: Canadian Cochrane Network, McGill University Canada; extern: FD kreeg een prijs vanwege het 'Fonds de la Santé du Québec'.

Belangenconflicten: twee auteurs kregen verschillende vergoedingen van firma's die geneesmiddelen voor astma op de markt brengen.

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. www.ginasthma.com
2. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
3. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
4. Chevalier P. Astma en langwerkende β_2 -mimetica. *Minerva* 2007;6(5):74-6.

5. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
6. Walters EH, Gibson PC, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.
7. Lemeire C, Bai T, Balter M, et al; Canadian Adult Consensus Group of the Canadian Thoracic Society. Adult asthma guidelines update 2003. *Can Respir J* 2004;11(suppl A):9A-18A.

Methodologische beschouwingen

Deze update van een vroegere meta-analyse is methodologisch zeer goed opgezet, met een uitgebreide zoektocht in de literatuur, een nauwkeurige selectie van studies volgens welomschreven inclusie- en exclusiecriteria en het opsporen van het risico van bias. Zo evalueerde men de manier van toewijzing, blinding en verwerking van ontbrekende gegevens (indien nodig contactname met auteurs en firma's). De auteurs zochten publicatiebias op. In het geval van heterogeniteit (I^2 test $\geq 25\%$) gebruikten ze het random effects model voor hun analyses. Als equivalente doses voor inhalatiecorticosteroiden kozen ze correct voor 1 μg beclometasondipropionaat = 1 μg budesonide = 0,5 μg fluticasonpropionaat. Ze voerden ook sensitiviteitsanalyses uit om het eventuele effect op te sporen van het risico van bias, publicatiestatus, financieringsbron en keuze van het ICS.

Resultaten in perspectief

De werkzaamheid van ICS voor de onderhoudsbehandeling van astma is goed aangetoond² en alle richtlijnen bevelen deze behandeling aan als eerste stap.

De werkzaamheid van LABA als onderhoudsbehandeling van astma is eveneens goed aangetoond, maar dan als toevoeging aan ICS, indien het astma onvoldoende onder controle is met ICS alleen. Een systematisch literatuuronderzoek van de Cochrane Collaboration toonde de meerwaarde aan van deze associatie versus een verhoogde dosis ICS voor longfunctie (significante verbetering van ESW en van dagen zonder symptomen (WMD 11,90%; 95% BI van 7,37 tot 16,44), met minder nood aan kortwerkende β_2 -mimetica³. Er was verder geen significant verschil voor ongewenste effecten, maar de associatie leidde tot minder studie-uitval omwille van onvoldoende astmacontrole. De gebruikte uitkomstmaten waren over het algemeen wel minder relevant dan deze in het hier besproken onderzoek.

Minerva besprak reeds eerder een meta-analyse waarbij de veiligheid van LABA in vraag werd gesteld^{4,5}. Deze meta-analyse includeerde de gegevens van 33 826 patiënten met astma, die weinig ernstige gebeurtenissen (ernstige exacerbaties, overlijden) doormaakten. In een latere meta-analyse van de Cochrane Collaboration groepeerden de auteurs gegevens van 42 333 patiënten⁶. Uit de resultaten bleek dat het veiligheidsrisico zich vooral voordeed bij patiënten die hun ICS niet namen en dat bij Afro-Amerikanen de resultaten nog nader onderzocht moesten worden. Op basis van deze gegevens geeft een Canadese richtlijn duidelijk aan om bij de behandeling van astma geen LABA te gebruiken zonder ICS⁷.

De hier besproken meta-analyse beoogde een alternatieve aanpak, die volgens de auteurs reeds frequent voorkomt in de praktijk, nl. bij patiënten met milde tot matige astma zonder onderhoudsbehandeling met ICS, meteen starten met de associatie van LABA en ICS. De auteurs kozen voor een zeer relevante primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten met minstens één astma-exacerbatie die systemische corticosteroiden vereist gedurende vijf tot tien dagen. In vergelijking met ICS alleen, levert de associatie voor dit eindpunt geen voordeel op. Voor enkele minder belangrijke eindpunten waren er wel een aantal voordelen. In vergelijking met hogere doses ICS verhoogde de associatie lichtjes (statistisch randsignificant) het risico van het primaire eindpunt en het aantal patiënten dat de studie stopzette. Zoals de auteurs zelf aangeven, is er dus niet aangetoond dat de combinatietherapie werkzamer is. Wat is de relatieve veiligheid van deze associatie? De hier besproken meta-analyse toont aan dat de associatie van LABA + ICS op het vlak van veiligheid niet méér problemen geeft dan ICS alleen. Toch moeten we erop wijzen dat er met LABA (zeldzame) ernstige ongewenste effecten beschreven zijn in meta-analyses met zeer veel patiënten (zie hoger). De hier besproken meta-analyse bevat gegevens van slechts 8 050 patiënten, wat een belangrijke beperking kan zijn voor het opsporen van (zeer) zeldzame ongewenste effecten.

Voor de praktijk

Voor de onderhoudsbehandeling van astma raden de huidige richtlijnen in de eerste plaats aan om een ICS voor te schrijven. Bij falen van deze behandeling wordt een LABA toegevoegd. Voor de meer en meer courante aanpak om onmiddellijk te starten met de associatie van LABA en ICS, is er geen enkel hard bewijs voor de superioriteit van de associatie tegenover ICS alleen. De auteurs van deze meta-analyse raden dan ook aan om deze optie niet te volgen. De mogelijk ernstige, maar zeldzame ongewenste effecten van LABA bij patiënten met astma, moeten aanzetten om de associatie van LABA en ICS te behouden als tweede stap in de behandeling. De gegevens bij kinderen zijn veruit onvoldoende om voor deze leeftijdsgroep besluiten te kunnen trekken.

● Besluit Minerva

Deze methodologisch goed opgezette meta-analyse toont aan dat er geen bewijs is om bij milde tot matige astma bij volwassenen het starten van een onderhoudsbehandeling met langwerkende β_2 -mimetica + inhalatiecorticosteroiden te verkiezen boven inhalatiecorticosteroiden alleen. Er bestaan onvoldoende gegevens bij kinderen. De aanbeveling om te starten met een inhalatiecorticosteroid als onderhoudsbehandeling blijft dus geldig.

Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie

- **Klinische vraag** Wat is na twintig jaar het effect van zes jaar volgehouden begeleide leefstijlaanpassingen op het ontstaan van type 2-diabetes, cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit bij personen met gestoorde glucosetolerantie?
- **Achtergrond** Interventiestudies met een follow-up tot vier jaar besluiten dat leefstijlaanpassingen het ontstaan van type 2-diabetes tijdelijk kunnen uitstellen^{1,2}. Al deze studies zijn echter van te korte duur om een effect te kunnen aantonen op harde eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en totale mortaliteit).

Analyse
P. De Cort

Referentie

Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.

Bestudeerde populatie

- screening in 33 gezondheidscentra van 110 660 personen afkomstig uit de Chinese stad Da Qing op diabetes mellitus type 2 door middel van een orale glucosetolerantietest (OGTT)
- inclusie van 577 personen met een gestoorde orale glucosetolerantietest (volgens de WHO-criteria, 1985); gemiddelde leeftijd 44 tot 47 jaar; 53 tot 57% mannen; gemiddelde BMI 26 kg/m²
- exclusiecriteria: niet vermeld, noch in deze publicatie, noch in de eerste publicatie van deze studie³.

Onderzoeksofzet

- prospectief cohortonderzoek met 'normale medische zorg' gedurende veertien jaar (van 1992 tot 2006)
- voorafgegaan door een multicenter (33), open-label, gerandomiseerd onderzoek gedurende zes jaar (van 1986 tot 1992) met drie interventiegroepen: dieet (beperking van suiker- en alcoholinname, verhoogde consumptie van groenten, beperking van calorie-inname bij overgewicht), méér lichaamsbeweging, combinatie van dieet en méér lichaamsbeweging (n=438) versus een controlegroep (n=138)
- gegevensverzameling om de twee jaar gedurende twintig jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: incidentie van diabetes en cardiovasculaire ziekten, overlijden (gerelateerd aan diabetes en aan cardiovasculaire ziekten), totale mortaliteit en micro- en macrovasculaire complicaties als gevolg van diabetes
- secundaire uitkomstmaten: specifieke micro- en macrovasculaire ziekten, risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten, levenskwaliteit en gebruik van gezondheidsvoorzieningen
- definities voor type 2-diabetes: zelfgerapporteerde diagnose door de patiënt, aangevuld met gestoorde glykemiewaarden in het medische dossier; gebruik van antidiabetica; diabetes volgens de WHO-criteria voor diabetes van 1985 op basis van een nuchtere glykemie of een OGTT tweejaarlijks uitgevoerd tijdens de interventiestudie en op het einde van de cohortstudie

- follow-up gegevens uit overlijdenscertificaten, getuigenissen van familieleden, medische dossiers voor overleden personen en (telefonische) interviews, klinisch en technisch onderzoek voor levende personen; twee onafhankelijke onderzoekers stelden de doodsoorzaak vast en een derde onderzoeker loste de disconcordanties op; zij waren blind voor de toegewezen interventie
- vergelijking van de uitkomsten van de drie oorspronkelijke interventiegroepen samen versus de controlegroep.

Resultaten

- na 20 jaar waren er geen follow-up gegevens beschikbaar van 34 patiënten (hiervan waren er 26 nog in leven), en waren er voldoende follow-up gegevens beschikbaar voor 94% van de geïncludeerde populatie (142 overlijdens en 400 nog in leven)
- cumulatieve incidentie van type 2-diabetes na 20 jaar follow-up: 80% in de interventiegroep versus 93% in de controlegroep; de incidentie was 43% lager (HRR 0,57; 95% BI van 0,41 tot 0,81) in de interventie- versus de controlegroep
- na 20 jaar follow-up was er geen significant verschil in cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit en totale mortaliteit tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat leefstijlaanpassingen gedurende zes jaar resulteren in de preventie of het uitstel van type 2-diabetes tot veertien jaar na de oorspronkelijke interventie. Of leefstijlaanpassingen ook leiden tot een daling van cardiovasculaire ziekte of mortaliteit blijft onduidelijk.

Financiering: Centers for disease control and prevention, WHO, the China-Japan friendship Hospital, Da Qing First Hospital

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JC, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
2. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva* 2002;31(1):45-7.
3. Pan XR, Hu YH, Li CW, et al. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECC-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. *Diabetes Care* 1993;16:150-6.

4. De Cort P. Kan gewichtsverlies de bloeddruk doen dalen? *Minerva* 2003;2(3):47-8.
5. Goderis C. Gestructureerde groepseducatie bij recent vastgestelde type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(9):136-7.
6. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-306.

Methodologische beschouwingen

De sterkte van deze studie schuilt in de duur: een interventie op basis van leefstijlaanpassingen gedurende zes jaar, gevolgd door veertien jaar follow-up van de onderzoeks- en controlegroep is een primeur. Er valt niets op te merken over het studiedesign. Een inclusie van 100% van de gescreende personen met gestoorde OGTT in de RCT en een follow-up ratio van 94% in de opvolgstudie is onwaarschijnlijk hoog. De grootte van de onderzoekspopulatie van de oorspronkelijke interventiestudie was berekend op basis van de incidentie van type 2-diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie. De onderzoekers hadden wel pech met het feit dat de grootte van de onderzoekspopulatie onvoldoende was om een verschil te vinden in harde eindpunten op het einde van de observationele studie. De helft van de primaire onderzoeksvragen kan men daardoor niet beantwoorden. Bovendien brachten ze de verschillende interventiegroepen samen met als gevolg dat ze evenmin iets kunnen zeggen over de mogelijke impact van elke behandelingsstrategie afzonderlijk. De auteurs deden bovendien geen enkele poging om de secundaire onderzoeksvragen aan bod te laten komen.

Er gebeurde geen monitoring van HbA1c. De auteurs gebruikten in plaats hiervan vier definities van diabetes mellitus die in de loop van het onderzoek zijn aangepast. Soms werd de diagnose door de patiënt zelf gerapporteerd en onduidelijk gecontroleerd door de onderzoekers. Dat komt niet overeen met de klinische praktijk en kan geleid hebben tot overdiagnostiek in de studie. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we hiermee rekening houden. Omwille van de verschillen tussen de centra betreffende de groepsessies over beweging en dieet moesten de onderzoekers randomiseren volgens gezondheidscentrum. Deze blokrandomisatie kan verklaren waarom de mensen in de controlegroep gemiddeld twee jaar jonger waren. Het verschil in patiëntkarakteristieken werd weggewerkt door de resultaten te controleren voor leeftijd.

Resultaten in perspectief

Het is eigenaardig dat er in de interventiegroep versus de controlegroep geen verbetering optrad van bloeddrukcontrole, serumcholesterol en BMI. De auteurs vragen zich af of diabetespreventie zonder gewichts- en cholesterolvermindering geen metabool kenmerk is van Aziaten. Het niet dalen van de bloeddruk⁴, kan eveneens wijzen op een minder doorgevoerde interventie. Er worden trouwens weinig of geen beschrijvingen gegeven van de in groep uitgevoerde interventies (aard, duur, frequentie, intensiteit, participatie,

kostprijs). In het perspectief van de klinische toepasbaarheid in de eerste lijn is dit nochtans van zeer groot belang, gezien de beperkingen in tijd en deskundigheid, en het niet ter beschikking zijn van bewegingstherapeuten, diëtisten, psychologen⁵. Wanneer het resultaat van deze studie - het voorkomen of uitstellen van type 2-diabetes door leefstijl-interventies - bevestigd wordt door andere studies, kan dit een belangrijk argument zijn om leefstijlinterventies, zowel op het individuele als op het gemeenschappelijke vlak, te ondersteunen. Andere elementen die van belang zijn voor de interpretatie van deze studie zijn: het gaat om Chinese patiënten en de manier waarop diabetes gediagnosticeerd wordt komt niet overeen met de klinische praktijk (zie hoger).

Dat leefstijlaanpassingen op kortere termijn reeds succesvol zijn voor de preventie van diabetes is bekend^{6,7}. In de huidige studie is de NNT voor de preventie van diabetes gedurende zes jaar gelijk aan 5 (ARV 23%) en gedurende 20 jaar gelijk aan 8 (ARV 13,1%). Tuomilehto et al. vonden door middel van het toepassen van een gezonde leefstijl bij obese Finse mensen met een gestoorde OGTT voor dit eindpunt een NNT van 9 gedurende vier jaar¹. Een Amerikaanse studie bij patiënten met een gestoorde OGTT vergeleek een controlegroep met een groep die tweemaal per dag 850 mg metformine kreeg en een groep met intensieve leefstijlinterventie (7% gewichtsverlies en 150 minuten oefenen per week). De NNT om na drie jaar diabetes mellitus type 2 te voorkomen bedroeg 14 (95% BI van 8,7 tot 33,9) in de metforminegroep en 7 (95% BI van 5,4 tot 9,5) in de groep met leefstijlinterventie⁸. Tien jaar na inclusie zag men echter geen verschil meer in de incidentie van diabetes tussen de metformine- en de leefstijlinterventiegroep⁹.

Voor de praktijk

In deze studie werd in de interventiegroep de ontwikkeling van type 2-diabetes met gemiddeld 3,6 jaar uitgesteld. Deze bevindingen moeten huisartsen stimuleren om, in het kader van globale cardiovasculaire risicopreventie, risicopatiënten voor diabetes mellitus type 2 systematischer op te sporen en te coachen bij planmatige en intensieve leefstijlverbeteringen.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij Chinese personen met een gestoorde glucosetolerantietest het ontstaan van diabetes mellitus type 2, op basis van weinig objectieve criteria, kan uitgesteld worden door aanpassing van dieet en toename van beweging. Of er een gunstig effect is op harde eindpunten, staat nog steeds niet vast.

7. Yates T, Davies M, Corely T, et al. Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:1404-10.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

9. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes studie. *Lancet* 2009;374:1677-86.

Diclofenac bij artrose van de hand

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van natriumdiclofenac in gelvorm vergeleken met placebo bij 40-plussers met artrose ter hoogte van de dominante hand?
- **Achtergrond** Symptomatische artrose van de hand (proximale en distale interfalangeale gewricht van de vingers, carpometacarpale gewricht van de duim) komt voor bij ongeveer één op vier vrouwen en bij één op acht mannen¹. Een systematisch literatuuroverzicht (2005) vond onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid/veiligheid van een behandeling voor deze aandoening². Een RCT over het effect van een a priori lokale behandeling was dus zeker welkom.

Analyse

P. Chevalier,
G. Laekeman

Referentie

Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:1991-9.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten ≥ 40 jaar; primaire artrose van de dominante hand (nodulaire verdikking in minstens twee op tien gewrichten); pijn gedurende minstens twaalf maanden; gebruik van NSAID's gedurende minstens één episode; pijn van minstens 40 mm op een **visuele analoge schaal** (VAS) van 100 mm tijdens de dag vóór aanvang van de studie; **Kellgren-Lawrence graad 1, 2 of 3**
- exclusiecriteria: Kellgren-Lawrence graad 4, secundaire artrose, andere reumatische aandoening, andere pijnlijke niet-reumatische aandoening van de dominante hand of arm, symptomatische artrose op andere plaatsen, biologische tekenen van reumatoïde artritis, voorgeschiedenis van andere inflammatoire pathologie, fibromyalgie, links- én rechtshandigheid
- inclusie van 385 patiënten uit 65 centra (V.S.); 77% vrouwen; 63% van de patiënten tussen 51 en 70 jaar; 91% rechtshandig; 52% gebruikte NSAID's bij rekrutering; 53% had Kellgren-Lawrence graad 3.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- washoutperiode van minstens zeven dagen voor elke medicamenteuze behandeling van artrose
- aanleren om gel aan te brengen
- zelf aanbrengen van gel, viermaal per dag, twee gram per hand bij iedere toepassing gedurende acht weken
- ofwel natriumdiclofenac 1% in gelvorm (n=198)
- ofwel gel zonder diclofenac (alleen het vehikel) (n=187)
- paracetamol (comprimés van 500 mg, maximaal vier gram per dag) toegelaten behalve tijdens de 36 uur vóór evaluatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnintensiteit (0 mm op VAS-schaal voor geen pijn tot 100 mm voor ondraaglijke pijn) in de dominante hand tijdens de 24 voorbije uren, score op de totale Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index (**AUSCAN**) voor de dominante hand, globale score van morbiditeit (VAS van 0 mm voor zeer goed tot 100 mm voor zeer slecht) na vier en zes weken

- secundaire uitkomstmaten: werkzaamheid na één en twee weken, blijvende werkzaamheid na acht weken, score van morbiditeit in de dominante hand, pijnintensiteit in de niet-dominante hand, subscores van de AUSCAN-index, werkzaamheid op het einde van de studie, respons op de **OARSI** (Osteoarthritis Research Society International)
- gemodificeerde intention to treat analyse (aanbrengen van minstens één dosis gel).

Resultaten

- 87% van de patiënten bleef tot het einde in de studie
- primaire uitkomstmaten (*tabel op www.minerva-ebm.be*):
 - significant minder pijn op week vier en zes met diclofenac
 - totale AUSCAN-score: significant lager met diclofenac op week vier en week zes; op week acht randsignificant lager met diclofenac
 - morbiditeit: tendens tot verbetering in de vierde week en significant beter op week zes, maar geen effect meer na acht weken met diclofenac
- secundaire uitkomstmaten:
 - globale verbetering, onder meer van de OARSI-score
 - op week acht alleen significant verschil in totale AUSCAN-score (maar niet in de AUSCAN-subscore voor pijn ($p=0,09$))
- ongewenste effecten waren over het algemeen mild; medicatiegerelateerde ongewenste effecten: in de meeste gevallen paresthesie op de aangebrachte plaats, geen cardiale gebeurtenissen en geen gastro-intestinale bloedingen of ulcera.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat diclofenacgel over het algemeen goed verdragen wordt en effectief is voor de behandeling van primaire artrose van de hand.

Financiering: Endo Pharmaceuticals en Novartis Consumer Health (Zwitserland en NJ - USA) stonden in voor het coördineren van de klinische fase van de studie en hielpen mee met de statistische verwerking van de resultaten; Complete Healthcare Communication, USA, gaf redactionele ondersteuning bij de voorbereiding van het rapport.

Belangenconflicten: één van de auteurs is 'consultant' voor Novartis.

1. Zangh Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-7.
2. Towheed TE. Systematic review of the therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:455-62.
3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.
4. Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.
5. Zacher J, Burger KJ, Farber L, et al. Topical diclofenac versus oral

- ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Aktuel Rheumatol* 2001;26:7-14.
6. Zacher J, Altman R, Bellamy N, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin* 2008;24:925-50.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.

Methodologische beschouwingen

Op het eerste gezicht lijkt deze RCT van goede methodologische kwaliteit. Op basis van vroeger onderzoek kozen de auteurs voor een power van 90% om een statistisch significant verschil te bekomen voor pijn van 7 mm (SD 20,5 mm) op een VAS-schaal van 100 mm. Met een geschatte correlatie van 0,6 zou de power 80% bedragen om voor de drie primaire uitkomstmaten een statistisch significant resultaat te vinden. De klinische relevantie van de gekozen drempel van 7 mm moet echter nog aangetoond worden. Het gaat om een gerandomiseerde en gecontroleerde studie. Hoe de randomisatie gebeurde (sequentiële toewijzing, concealment of allocation) is niet beschreven. Het merkwaardige aan het protocol is dat het een behandeling van acht weken voorziet met reeds een (initieel) beperkte evaluatie van de primaire uitkomstmaten na vier en zes weken. Het is op vraag van de FDA dat een evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid plaatsvond na acht weken. Dit terwijl de OARSI-richtlijnen slechts vier weken opvolging vragen om de werkzaamheid van NSAID's te kunnen evalueren bij artrose van de hand. De auteurs verdedigen hun evaluatie na zes weken met het feit dat artrose een cyclisch verloop kent. Zij vermelden niet welk criterium (bv. minstens 80%) ze gebruikten om de therapietrouw in de loop van de studie te beoordelen.

Interpretatie van de resultaten

De therapietrouw in beide onderzoeksgroepen was dezelfde: 58,6% na acht weken diclofenac en 57,8% na acht weken 'placebo'. Niettegenstaande de deelnemers gratis de gel ter beschikking kregen, stopte bijna de helft met de behandeling tijdens de studie. Omdat het hier gaat om een relatief dure gel aan hoge doses, zal de therapietrouw in de praktijk ongetwijfeld nog veel lager liggen. Voor de controlegroep gebruikten de auteurs de term 'placebo'. Dat is niet correct, aangezien de gel zonder diclofenac ook een branderig gevoel veroorzaakt. Voor gel met versus gel zonder diclofenac was er snel een voordeel voor twee van de drie primaire eindpunten, een voordeel voor alle primaire eindpunten op week drie en zes en voor slechts één primair eindpunt op week acht. Het resultaat van de OARSI-score (secundaire uitkomstmaat) toonde een effect aan van diclofenacgel na acht weken. Dit illustreert zeer goed dat men door scores bijeen te voegen, steeds wel één score met een gunstig resultaat zal vinden. Volgens de auteurs is het ontbreken van een duidelijk verschil na acht weken te verklaren door de normale (gunstige) evolutie van pijn bij inflammatoire opstoten van artrose van de hand. Ze vermelden hierbij ook dat het analgetische effect over langere termijn of bij herhaalde opstoten nog niet vaststaat. Niettegenstaande de gunstige resultaten van diclofenacgel

tijdens de eerste weken van de toediening, was er geen verschil tussen de groepen op het vlak van gebruik van andere analgetica. In beide groepen nam 70% van de patiënten de eerste week bijkomend paracetamol en in de achtste week daalde dit gebruik in beide groepen tot 50%. De resultaten uitgedrukt in procentueel verschil lijken belangrijk, maar zijn slechts relatieve waarden. Zo komt 30,1% vermindering van pijn overeen met een absoluut verschil van 9,8 mm op een schaal van 100 mm. De ongewenste effecten beperkten zich tot lokale reacties. Ernstige systemische ongewenste effecten zijn echter ook mogelijk, zelfs al zijn ze zeer zeldzaam³.

Resultaten in perspectief

Minerva besprak in 2005 een meta-analyse die het effect onderzocht van lokale NSAID's op de klachten van artrose^{3,4}. Deze meta-analyse kon slechts twee studies includeren over artrose van de hand, waarvan één dateerde uit 2001⁵ zonder vergelijking met placebo (diclofenac lokaal versus ibuprofen oraal). Een recentere meta-analyse over het nut van topisch diclofenac includeert alleen de studie uit 2001 met vermelding van de methodologische beperkingen⁶. Een recente richtlijn stelt voor om enerzijds topische NSAID's te overwegen voor de behandeling van pijn bij artrose van de hand (alleen gebaseerd op de studie van Zacher et al. uit 2001) en anderzijds topische NSAID's en/of paracetamol te verkiezen boven elke andere analgetische behandeling (NSAID's, COXIBS, opioïden)⁷. Topische NSAID's en paracetamol zijn overigens nog niet met elkaar vergeleken. Een systematisch literatuuroverzicht over alle behandelingen voor artrose van de hand liet geen enkele meta-analyse toe en besluit dat er onvoldoende bewijs is om betrouwbare aanbevelingen te formuleren voor de behandeling van deze aandoening².

Voor de praktijk

Een aanbeveling doen voor een behandeling van artrose van de hand, is op basis van betrouwbaar bewijs niet mogelijk. De optie om topische NSAID's te overwegen voor de behandeling van de pijn en deze topische NSAID's en/of paracetamol te verkiezen boven elke andere analgetische behandeling, is een beleid waarbij men kiest om zo weinig mogelijk risico's te nemen. De hier besproken studie geeft ons geen argumenten om deze consensus te veranderen: er is een (beperkt) effect van diclofenacgel 1% op de pijn; het effect is tijdelijk (geen verschil meer na acht weken); er zijn geen gegevens op langere termijn en evenmin over recidieven van pijnlijke opstoten. Deze studie maakt net zoals andere studies geen vergelijking tussen een lokaal NSAID en paracetamol via algemene weg.

● Besluit Minerva

Deze RCT toont een tijdelijk effect aan (op week zes) van diclofenacgel versus gel zonder diclofenac voor de behandeling van pijn bij artrose van de hand. Ook stijfheid en functionaliteit verbeteren. Het voordeel na méér dan zes weken behandeling of bij recidieven moet nog aangetoond worden. Het lokale gebruik viermaal per dag aan de in deze studie voorgestelde dosis (met bijhorende kostprijs), zal misschien leiden tot enige reserve om deze behandeling voor te schrijven.



Fysieke activiteit bij hartfalen: veilig en effectief?

- **Klinische vraag** Is fysieke training veilig en effectief op het vlak van sterfte en aantal hospitalisaties bij patiënten met chronisch hartfalen?
- **Achtergrond** Eerder gepubliceerde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies hadden onvoldoende statistische power en rapporteerden inconsistente resultaten over het effect van fysieke activiteit bij patiënten met hartfalen. Een recente meta-analyse suggereerde een langere overleving en een afname van het aantal hospitalisaties¹. Een grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studie zou dus meer duidelijkheid moeten brengen.

Analyse
P. Van Royen

Referentie
O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.

Bestudeerde populatie

- 2331 patiënten, mediane leeftijd 59 jaar, 28% vrouwen, met stabiel hartfalen **NYHA-klasse II tot IV** en ejection fractie $\leq 35\%$, 37% NYHA-klasse III of IV, 51% ischemie als etiologie
- exclusiecriteria: ernstige co-morbiditeit of beperkingen die fysieke training onmogelijk maken, recente of geplande majeure cardiovasculaire gebeurtenissen of ingrepen, reeds gestart met fysieke training, drager van een apparaat dat verhoging van de hartslag onmogelijk maakt.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter (82), multinationale (3) studie
- stratificatie volgens onderzoekscentrum en etiologie van hartfalen (ischemisch versus niet-ischemisch)
- interventie (n=1 172): fysieke training bestaande uit 36 sessies onder supervisie (drie sessies per week, eerst 15 tot 30 minuten per sessie aan 60% van de HFR*, daarna 30 tot 35 minuten per sessie aan 70% van de HFR) met oefeningen thuis na achttien sessies onder supervisie (vijf maal per week, gedurende 40 minuten aan 60 tot 70% van de HFR), patiënten kregen trainingstoestel en toestel voor hartmonitoring
- controle (n=1 159): usual care (zonder formeel trainingsprogramma)
- alle patiënten kregen een educatief boekje met onder meer de aanbeveling om dagelijks gedurende dertig minuten matig intensieve activiteiten te doen
- opvolging om de drie maanden gedurende de eerste twee jaar, daarna jaarlijks tot vier jaar
- mediane follow-up: 30 maanden
- analyse volgens intention to treat.

* HFR (hartfrequentiereserve) is gelijk aan de maximale frequentie bij inspanning min de frequentie bij rust.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van globale mortaliteit of hospitalisatie
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen.

Resultaten

- globale mortaliteit of hospitalisatie: 759 patiënten (65%) in de groep met fysieke training versus 796 (68%) in de controlegroep: HR 0,93 (95% BI van 0,84 tot 1,02; p=0,13); na correctie voor basiskarakteristieken met slechtere prognose: HR 0,89 (95% BI van 0,81 tot 0,99; p=0,03)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil tussen beide groepen; na correctie voor basiskarakteristieken met slechtere prognose: HR voor cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie: 0,91 (95% BI van 0,82 tot 1,01; p=0,09) en HR voor cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen: 0,85 (95% BI van 0,74 tot 0,99; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na primaire analyse fysieke training resulteerde in een niet-significante daling van de primaire uitkomstmaat (mortaliteit of hospitalisatie) en van de secundaire uitkomstmaten. Na correctie voor de basiskarakteristieken die een slechte prognose van de primaire uitkomstmaat voorspellen, ging fysieke training gepaard met een matige maar significante reductie van mortaliteit of hospitalisatie en van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen.

Financiering: National Heart, Lung and Blood Institute

Belangenconflicten: zeven van de zeventien auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven voor diverse redenen; de overigen kregen vergoedingen van de National Institutes of Health of vermelden geen belangenconflicten.

1. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-96.
2. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-9.
3. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706.
4. Rees K, Taylor RS, Singh S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
5. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1173-82.
6. Rutten FH, Walma EP, Kruijzinga CI, et al. NHC-Standaard Hartfalen. *Huisarts Wet* 2005;48:64-76.
7. Siscovick DS, Weis NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;311:874-7.
8. Rossi P. Physical training in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992;101:350S-3S.

Methodologische beschouwingen

De HF-ACTION-studie is tot op heden de grootste studie die het effect onderzocht van fysieke training bij patiënten met stabiel hartfalen. Het is ongewoon voor dergelijke grootschalige studie dat een primair niet-significant resultaat na correctie voor enkele basiskarakteristieken, verandert in een significant resultaat. De verschillen blijven echter dicht bij de significantiedrempel liggen, wat de klinische relevantie minder zeker maakt. Men dient er ook rekening mee te houden dat alle patiënten, zowel in de interventie als de controlegroep, reeds een optimale medicamenteuze behandeling en opvolging kregen. Vermits de studie niet geblindeerd verliep, wat logisch is voor dergelijke interventie, kregen de onderzoekers bovendien te maken met veel cross-over in de 'usual care' groep. Een belangrijk percentage patiënten van de 'usual care' groep, ontevreden met de toewijzing, begon immers na randomisatie met niet-gesuperviseerde fysieke activiteiten. Daarentegen haalde de interventiegroep het streefdoel voor mediane oefentijd niet. Door deze cross-over is het mogelijk dat de relatieve risicoreductie van 15% voor het eindpunt cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie onderschat is.

De opvolgingsduur was even lang in beide groepen. Er werd slechts één regime van fysieke training toegepast zonder rekening te houden met de mogelijkheden en beperkingen van elke patiënt.

Interpretatie van de resultaten

Na correctie voor enkele basiskarakteristieken toont deze studie aan dat fysieke training waarschijnlijk een gunstig effect heeft op mortaliteit en op aantal hospitalisaties bij patiënten met stabiel hartfalen. Tussen de twee groepen kon men geen grote verschillen aantonen in ongewenste effecten. De HF-ACTION-studie is één van de weinige studies die ook het effect van fysieke training naging op de gezondheidstoestand en op de kwaliteit van leven bij patiënten met hartfalen². De snelle verbetering van de **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)**-score is opmerkelijk. Volgens de auteurs bedraagt de NNT voor significante verbetering van de zelfgerapporteerde gezondheidstoestand 4 (na drie maanden fysieke training) tot 5 (na twaalf maanden training). De betere score met gesuperviseerde training bleef na één jaar bestaan, ondanks verdere training thuis, die mogelijk minder goed werd volgehouden.

De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten bedroeg 59 jaar. In de huisartsenpraktijk zijn de meeste patiënten met hartfalen echter ouder dan 70 jaar. Bovendien zou het in 40 tot 60% van de gevallen gaan om diastolisch hartfalen (of bewaarde linkerventrikelfunctie)². We kunnen de resultaten van deze studie dus niet extrapoleren naar alle patiënten met hartfalen in de huisartsenpraktijk. Zo kunnen we ons afvragen of de positieve effecten ook gelden voor oudere patiënten (boven de 70 jaar), voor patiënten met

bewaarde systolische ejectiefractie of zogenaamd diastolisch hartfalen of voor patiënten met co-morbiditeit zoals cachexie. Momenteel is er echter geen evidentie dat fysieke training moet beperkt worden tot bepaalde subgroepen (volgens etiologie, NYHA-klasse, LVEF of medicatie).

Andere studies

Twee eerder gepubliceerde meta-analyses^{1,3} en een review van de Cochrane Collaboration⁴ suggereerden een betere overleving en minder hospitalisaties bij patiënten met hartfalen door het volgen van een fysiek trainingsprogramma. De meeste studies die het effect van fysieke activiteit bij hartfalen onderzochten waren echter van korte duur of hadden onvoldoende statistische power. Slechts één studie (Belardinelli et al.) evalueerde het langetermijneffect van fysieke training en vond een daling van het aantal hospitalisaties en van de mortaliteit⁵. De huidige HF-ACTION-studie is veel omvangrijker en de combinatie van gesuperviseerde sessies met oefeningen thuis is in de praktijk wellicht haalbaarder dan de zuiver medisch gesuperviseerde training in de studie van Belardinelli et al.

Voor de praktijk

Het resultaat van de HF-ACTION-studie bevestigt de aanbeveling om fysieke training te stimuleren bij patiënten met stabiel hartfalen⁶. Vermindering van fysieke activiteit draagt immers bij tot een status van fysieke deconditionering en een intolerantie voor fysieke inspanningen met finaal meer symptomen tot gevolg. Adviezen over bewegen dienen dus een onderdeel te vormen van interventieprogramma's voor patiënten met stabiel hartfalen. Als eerste stap is een gesuperviseerd trainingsprogramma obligatoir. Om voldoende rendement uit een trainingsprogramma te halen, dient de trainingsfrequentie minstens twee- tot driemaal per week te bedragen gedurende een periode van twaalf weken. De tweede stap bestaat uit een onderhoudsprogramma, dat ook thuis kan verdergezet worden.

Er zijn publicaties die wijzen op het risico van myocardinfarct en plotse dood, als men vanuit een sedentair leven ineens start met fysieke training⁷. De intensiteit van een trainingsprogramma moet daarom worden aangepast aan de individuele mogelijkheden, doelen en wensen van de patiënt. Een rustig opbouwschema verdient de voorkeur. Men dient ook rekening te houden met relatieve (zoals NYHA-klasse IV, hartritme in rust ≥ 100 /min, co-morbiditeit) en absolute contra-indicaties (instabiele angor, recent myocardinfarct, trombo-embolie, ongecontroleerde ritmestoornissen)⁸.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat fysieke training bij patiënten van zestig jaar met hartfalen leidt tot een betere overleving en minder hospitalisaties (zwak bewijs) en tot een verbetering van de zelfgerapporteerde gezondheidstoestand (sterk bewijs). Dergelijk oefenprogramma moet geïndividualiseerd en gesuperviseerd verlopen.



Steekproefgrootte van een studie

Rapportering van de steekproefgrootte in gepubliceerde studies

P. Chevalier

Het doel van een interventiestudie is na te gaan of een gegeven behandeling een klinisch relevant effect heeft in vergelijking met een referentiebehandeling of met placebo. Om statistisch betrouwbare resultaten te bekomen, moet de steekproef van de studie bestaan uit voldoende personen die de interventie ondergaan.

Steekproefberekening van een studie

De conventionele aanpak voor de berekening van de nodige steekproefgrootte berust op vier elementen¹: type-I-fout, power van de studie (type-II-fout), verwachte respons (met standaarddeviatie) in de controlegroep en tenslotte het te verwachten effect van de behandeling.

Een type-I-fout (α -fout) in een studie waarbij men de superioriteit van één behandeling ten opzichte van een andere wil aantonen, is het onterecht verwerpen van de nulhypothese, m.a.w. besluiten dat er een verschil is tussen de twee behandelingen, terwijl er toch geen verschil is. Algemeen wordt een risico van 5% geaccepteerd, wat overeenkomt met een p-waarde van 0,05. Een type-II-fout (β -fout) is binnen dezelfde context onterecht de nulhypothese accepteren, m.a.w. besluiten dat er geen verschil bestaat tussen twee behandelingen, terwijl dit in werkelijkheid wel het geval is. De term 'power' geeft aan hoeveel patiënten er moeten geïncludeerd worden om een type-II-fout te vermijden. Over het algemeen wordt een power gekozen van minstens 80%. De schatting van het aantal gebeurtenissen in de controlegroep berust vaak op een schatting in een pilootstudie bij de beoogde patiëntenpopulatie. Voor de berekening van de steekproef gebruikt men de variantie van de resultaten als aanwijzing voor de spreiding van de resultaten. Zich baseren op een pilootstudie staat momenteel ter discussie, omdat deze methode minder betrouwbaar is. Verschillende alternatieven zijn mogelijk. Men kan zich baseren op het minimale klinische belangrijke verschil of men kan de steekproefgrootte zodanig berekenen dat de verwachte breedte van het betrouwbaarheidsinterval een bepaalde vooraf vastgelegde waarde niet overschrijdt². Het te verwachten effect van een behandeling is het minimale detecteerbare effect tussen twee behandelingen dat klinisch voldoende groot en relevant is. Beide laatste elementen zijn het moeilijkst vast te leggen en kunnen voor gevolg hebben dat de studie onvoldoende power heeft. Op basis van deze vier elementen kan de steekproefgrootte berekend worden met behulp van een wiskundige formule² of van een nomogram, ontwikkeld door Core en Altman³.

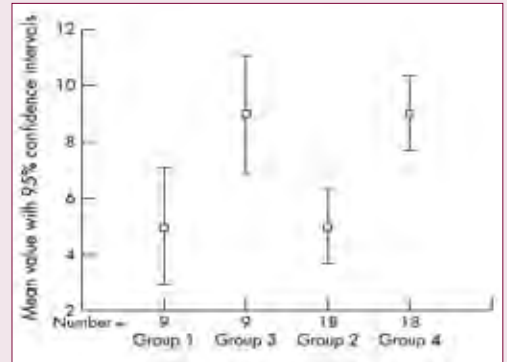
Een steekproefgrootte post-hoc berekenen is voor de kliniek niet nuttig. Na het uitvoeren van de studie geven de betrouwbaarheidsintervallen de meest relevante informatie². De breedte van het betrouwbaarheidsinterval is omgekeerd evenredig aan het aantal geïncludeerde patiënten. Een kleiner betrouwbaarheidsinterval verhoogt de nauwkeurigheid van het resultaat, wat soms bepalend is om een significant verschil aan te tonen, dat niet kan aangetoond worden bij een te kleine steekproef.

Illustratie (herwerkt op basis van referentie 3)

Resultaten van de evaluatie van een behandeling in vier verschillende groepen

Groepen 1 en 3: negen deelnemers in elke groep, met gedeeltelijk verschillende resultaten in de twee groepen, dus verschillende gemiddelden, maar met overlapping van de betrouwbaarheidsintervallen, wat betekent dat het verschil tussen beide groepen statistisch niet significant is. Groepen 2 en 4: 18 deelnemers in elke groep; de deelnemers behalen dezelfde gemiddelden in groep 2 versus groep 1 en in groep 4 versus groep 3, maar de betrouwbaarheidsintervallen tussen groepen 2 en 4 overlappen niet meer, wat wijst op een statistisch significant verschil tussen beide groepen.

Dit voorbeeld toont aan dat door het steekproefaantal te verhogen, de overlapping (= verschil kan aan toeval te wijten zijn) van de betrouwbaarheidsintervallen in de 2 groepen verdwijnt en dat er een statistisch significant verschil kan aangetoond worden.



Rapportering van de steekproefberekening in gepubliceerde studies

Is het mogelijk om in de publicatie van een studie na te gaan of de steekproefgrootte correct werd berekend bij het uitwerken van het protocol? Charles et al. onderzochten in 2009 de kwaliteit van de rapportering van de steekproefberekening in gerandomiseerde studies met een superioriteitsprotocol¹. De auteurs includeerden RCT's met één enkele primaire uitkomstmaat, gepubliceerd in zes medische tijdschriften (2005-2006) met hoge impactfactor. De resultaten waren niet erg geruststellend. Van de 215 geselecteerde publicaties vermeldde 5% geen enkele steekproefberekening en 43% gaf geen informatie over alle vereiste parameters. Charles et al. hadden voor 157 studies (70%) voldoende gegevens om opnieuw de steekproefgrootte te berekenen. Het verschil tussen de steekproefgrootte vermeld in het artikel en de herberekende steekproefgrootte was groter dan 10% in 47 studies (30%). Het verschil tussen de vooronderstellingen voor de controlegroep en de geobserveerde data was groter dan 30% in 45 publicaties (31%) en meer dan 50% in 24 publicaties (17%). Slechts 34% van de studies vermeldde alle gegevens die nodig zijn voor het berekenen van de steekproef, voerde een accurate berekening uit van de steekproef en schatte exact het verloop in van de beoogde uitkomst in de controlegroep. De auteurs besluiten dat er vragen gesteld kunnen worden bij de manier waarop men in RCT's steekproeven berekent.

Besluit

Er bestaan duidelijke regels voor het berekenen van de steekproefgrootte in een studie. Het is echter onmogelijk om voor de meeste RCT's, gepubliceerd in gerenommeerde tijdschriften, na te gaan of deze regels goed zijn toegepast.

Referenties

1. Charles P, Giraudeau B, Dechartres A, et al. Reporting of sample size calculation in randomised controlled trials: review. *BMJ* 2009;338:b1732.
2. Brasher PMA, Brant FB. Sample size calculations in randomized trials: common pitfalls. *Can J Anesth* 2007;54:103-6.
3. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J* 2003;20:453-8.



ARV - absolute risicoverschil

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

AUSCAN totaalscore

Gemiddelde score op 15 vragen over pijn, stijfheid en functionele aspecten met een quotering van 0 (afwezigheid van klachten) tot 100 (klachten maximaal).

Bias (Syn: systematic error - Nl: vertekening, systematische fout)

Bias kan een systematische fout veroorzaken waardoor de resultaten of de interpretatie van een onderzoek afwijken van de werkelijkheid. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek zoals bij de opzet van een studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren.

Criteria van Kellgren en Lawrence

De criteria van Kellgren en Lawrence zijn een radiologische classificatie van artrose, ongeacht de aanwezigheid van klachten. De graad van radiologische artrose wordt aangegeven op een vijf-puntsschaal aan de hand van gewrichtspleetversmalling en osteofytvorming. Classificatie: diagnose van artrose twijfelachtig (klasse 1), minimaal (klasse 2), zeker (klasse 3), gevorderde vorm (klasse 4).

Effectgrootte (Eng: effect size)

De effectgrootte is een effectmaat die gebruikt wordt bij het poolen van de resultaten van verschillende studies in een meta-analyse.

HR - Hazard Ratio

Duidt op de verhouding tussen twee risico's; het risico is hier het risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel; de hazard ratio is een uitdrukking van het relatief risico van een uitkomstmaat op ieder moment.

HRR - Hazard Rate Ratio

De HRR geeft de verhouding aan tussen de frequentie van twee risico's; het risico is hier het risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een berekening in functie van de overleving in een studie, met correctie voor sommige variabelen (bv. leeftijd en clusterrandomisatie).

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Deze vragenlijst wordt door de patiënt ingevuld en bestaat uit 23 items onderverdeeld in vier domeinen: fysieke beperkingen, symptomen, levenskwaliteit en sociale beperkingen. De score varieert van 0 tot 100; hoe hoger de score, hoe beter de gezondheidstoestand.

New York Heart Association (NYHA) classificatie voor hartfalen

- NYHA-klasse I

Geen symptomen of beperkingen: geen vermoeidheid, kortademigheid of pijn op de borst bij normale fysieke inspanning.

- NYHA-klasse II

Enige beperking van de fysieke activiteiten: bij rust geen symptomen, maar normale activiteiten veroorzaken kortademigheid, vermoeidheid of pijn op de borst.

- NYHA-klasse III:

Belangrijke beperking van de inspanningscapaciteit: geen symptomen bij rust, maar een minieme inspanning kan reeds symptomen uitlokken.

- NYHA-klasse IV

De patiënt kan geen enkele inspanning uitvoeren zonder symptomen. De symptomen zijn reeds aanwezig bij rust en bij de minste inspanning nemen deze toe in ernst.

NNT - Number needed to treat

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

NNH - Number Needed to Harm

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (d.w.z. een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie of behandeling.

OARSI responscriteria (Osteoarthritis Research Society International)

Verbetering van minstens 50% en in absolute waarde minstens 20 mm voor pijn of functionele aspecten, of een verbetering van minstens 20% en in absolute waarde minstens 10 mm voor minstens twee van de volgende criteria: pijn, evaluatie van de aandoening door de patiënt, functionele aspecten.

SMD - gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference - SMD)

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

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

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

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

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