

Patiënten informeren: relevant en onafhankelijk

Betrouwbare informatie?

Wanneer een patiënt van 50 jaar consulteert voor keelpijn en je toevallig ook een verhoogde bloeddruk meet, spoor je de patiënt aan om zijn bloeddruk onder controle te houden. Je volgt hem op en stelt samen een profiel op van het geheel van cardiovasculaire risicofactoren op maat van je patiënt. Op die manier kom je tot een risicoscore voor deze patiënt. Bij een dergelijke aanpak moet je hem onder andere uitleggen wat zo'n risicofactor betekent voor zijn gezondheid. Deze informatie moet betrouwbaar zijn, dat wil zeggen wetenschappelijk onderbouwd (EBM) en aangepast aan de persoon (rekening houden met zijn sociale context, zijn taal en culturele achtergrond). Het overbrengen van informatie aan patiënten blijft een belangrijk onderwerp van wetenschappelijke studies: wat houdt bijvoorbeeld een cardiovasculair risico van x% in, wat zijn de risico's van verhoogde glykemie, wat betekent een voordeel van x% door een risicoverlagende behandeling.

Begrijpelijke informatie?

Woloshin et al.¹ onderzochten of het nuttig is om patiënten een brochure te geven, waarin wordt uitgelegd wat een gezondheidsrisico betekent en waarin de begrippen 'kans' en 'wijziging van kans' worden toegelicht. Zij stelden vast dat de groep die deze brochure kreeg, een beter begrip van risico had dan de groep die een folder kreeg met algemene gezondheidsadviezen. De slaagpercentages (score $\geq 75\%$) waren bij patiënten uit de hogere sociaal-economische klasse respectievelijk 81% in de interventiegroep en 75% in de controlegroep. Bij patiënten in de lagere sociaal-economische klasse was dit respectievelijk 44% en 26%. Enerzijds toont deze studie aan dat een dergelijke brochure nuttig kan zijn, anderzijds wijst zij ook op een belangrijke kloof tussen verschillende sociaal-economische groepen, die zeker niet wordt overbrugd met deze interventie. Het onderlijnt opnieuw hoe belangrijk het is om informatie aan te passen aan zowel de verstrekker als de ontvanger. Deze communicatie dient te gebeuren binnen een vertrouwensrelatie zoals die met een hulpverlener, binnen onafhankelijke patiëntengroepen of in de omgeving van de patiënt. De studie wijst ons tevens op de beper-

kingen van informatie gericht op het 'grote publiek'. Sommigen beweren evenwel dat er momenteel onvoldoende van dergelijke informatie beschikbaar is in Europa en dat deze ontwikkeld moet worden in nauwe samenwerking met de farmaceutische industrie.

Onafhankelijke informatie?

Het Farmaceutisch Forum, opgericht door de Europese Commissie, en in het bijzonder de werkgroep voor patiënteninformatie, pleit er voor dat elke belemmering van een rechtstreekse communicatie van farmaceutische firma's naar patiënten toe uit de weg geruimd moet worden. Vijf organisaties (Health Action International Europe, Association Internationale de la Mutualité, Europese consumentenorganisatie, Essential Drugs en de International Society of Drug Bulletins ISDB) verzetten zich samen tegen dit initiatief^{2,3}. Rechtstreekse communicatie van farmaceutische firma's met de patiënt verhoogt immers het risico van onvolledige, niet-onderbouwde of onevenwichtige informatie. De kans is groot dat farmaceutische firma's de nieuwe behandeling niet zullen vergelijken met andere medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandelingen of met de optie om niet te behandelen en de natuurlijke evolutie van de ziekte af te wachten. Bovendien vreest men dat de interventie niet gekaderd zal worden in een preventieve strategie en dat de informatie niet aangepast zal zijn aan de gebruiker². De vijf organisaties analyseerden een eerste project van de Europese werkgroep. Hun analyse toont aan hoe mager en ver verwijderd dit project is van documenten die eerder volgens strikte en transparante criteria zijn uitgewerkt door hulpverleners in samenwerking met vertegenwoordigers van patiëntengroeperingen. Minerva sluit zich aan bij hun oproep dat patiënteninformatie vrij moet zijn van commerciële doelen en relevant moet blijven voor de patiënt³. Wij onderschrijven tevens de essentiële rol van hulpverleners hierbij. In communicatie met individuele patiënten kunnen zij immers de informatie aanpassen aan de patiënt en gebruik maken van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek.

P. Chevalier

Literatuur

1. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The effectiveness of a primer to help people understand risk. *Ann Intern Med* 2007;146:256-65.
2. Mainmise des firmes sur l'information-santé: une mascarade européenne. <http://www.prescrire.org/>
3. ISDB. <http://www.isdbweb.org/pag/index.php>

Opioïden bij chronische lage rugpijn

Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic Review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.

Duiding: P. Chevalier en B. Le Polain

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat zijn de prevalentie, de werkzaamheid en het risico van verslaving van een behandeling met opioïden bij personen met chronische lage rugpijn?

Achtergrond

De WHO richtlijn voor behandeling van pijn wordt vooral gebruikt in de palliatieve zorg. Over het vertalen van deze 'pijnladder' naar de aanpak van chronische pijn is geen consensus. Men is vooral terughoudend bij de stap naar opioïden vanwege vragen over de werkzaamheid en de mogelijkheid van misbruik en afhankelijkheid. Een meta-analyse die naast de werkzaamheid ook de risico's van een behandeling met opioïden onderzoekt voor één van de meest frequente chronische pijnsyndromen, namelijk chronische lage rugpijn, is daarom nuttig.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials, PsychInfo en experten. De auteurs beperkten zich tot Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

Studies met gegevens over opioïden die via orale, lokale of transdermale weg worden toegediend, voor één van de drie onderzoeksvragen: prevalentie van behandeling met opioïden, werkzaamheid en misbruik bij chronische lage rugpijn. Exclusiecriteria: personen ≤ 18 jaar, zwangerschap en voorgeschiedenis van opioïden-afhankelijkheid. De meeste studies over prevalentie en misbruik waren **dwarsdoorsnede-onderzoeken**. Studies over werkzaamheid waren dubbelblinde (53% van de studies) of open-label RCT's, of observatieve studies. Elf studies rapporteren over prevalentie, vijftien over werkzaamheid en in negen studies kon misbruik worden geëvalueerd.

Bestudeerde populatie

De patiënten hadden minstens drie maanden lumbalgie. De context van de prevalentiestudies varieerde van gespecialiseerde multidisciplinaire centra, pijncentra, extramurale centra voor ouderen tot eerstelijnszorgcentra. De studies over werkzaamheid includeerden 1 008 patiënten, die werden behandeld met dextropropoxyfeen (30 mg met 500 mg paracetamol), oxymorfine met vertraagde vrijstelling, oxycodon, oxycodon

met gecontroleerde vrijstelling, tramadol, topische morfine, morfine met verlengde vrijstelling, codeïne, transdermaal fentanyl, dihydrocodeïne met vertraagde vrijstelling, buprenorfine en morfine (methadon bij één persoon). De actieve niet-opioïde behandelingen waren paracetamol 500 mg + coffeïne 50 mg, paracetamol + codeïne, en naproxen. Men vergeleek opioïden met placebo of met niet-opioïden (zes studies, waarvan vier opgenomen in de meta-analyse) of opioïden met opioïden (negen studies, waarvan vijf opgenomen in de meta-analyse).

Uitkomstmeting

Uitkomstmaten voor pijn: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** voor elke vergelijkende studie die in de twee meta-analyses is geïncludeerd. Methodologische beoordeling gebeurde met de Downs en Jadad scores.

Resultaten

Het percentage patiënten dat opioïden kreeg voor chronische lage rugpijn was 3 tot 66% (lager in de eerstelijnszorg dan in een gespecialiseerd centrum). Voor de werkzaamheid van opioïden versus placebo of niet-opioïden was de SMD -0,199 (95% BI -0,49 tot 0,11; $p=0,136$). Voor de onderlinge vergelijking tussen opioïden, rapporteren de auteurs alleen een SMD versus initiële waarden: -0,93 (-1,89 tot -0,03; $p=0,055$); een niet-significante reductie van pijn onder opioïden versus start van de behandeling. De prevalentie van analgeticamisbruik (vermeld in drie van de negen studies) was 36 tot 56% over de ganse levensloop en 3 tot 43% tijdens gebruik. Afwijkend medicatiegebruik werd vastgesteld bij 5 tot 24% van de patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat opioïden vaak worden voorgeschreven bij chronische lumbalgie en dat ze op korte termijn werkzaam zijn. Werkzaamheid op lange termijn (≥ 16 maanden) is echter niet duidelijk. Misbruik en afwijkend medicatiegebruik komen vaak voor.

Financiering

De eerste auteur werd ondersteund door een Veterans Administration Career Development Award.

Belangenvermenging

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.



BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De auteurs vermelden zelf de mogelijke bronnen van vertekening van hun literatuuronderzoek: alleen Engelstalige publicaties, publicatiebias en zwakke methodologische kwaliteit van studies met uiteenlopende opzet. Vooral de studies over opioïdenmisbruik bij deze indicatie zijn methodologisch zwak; slechts één studie heeft een aanvaardbare score. Bovendien is de studieduur zeer kort. Ook al stelt men momenteel dat een studie voor chronische pijn minstens twaalf weken moet duren¹ (vijf op vijftien studies), toch lijkt dit nog te kort voor een chronische aandoening. Het aantal geïncludeerde patiënten is over het algemeen klein (<100 per groep) en de studie-uitval is aanzienlijk (in tien van de vijftien studies (67%) beëindigen maximaal 55 personen de studie). De vóór de studie gebruikte analgetica worden vaak inadequaet beschreven. Er is bovendien grote klinische heterogeniteit: patiënten die al dan niet vertrouwd waren met opioïden, diverse soorten lumbalgie (nociceptieve of mechanische, met of zonder radiculopathie), andere medicatie dan de studiemedicatie, verschillende primaire uitkomstmaten. In de literatuur worden lumbalgie en lumbo-ischialgie vaak samengevoegd, wat problemen stelt voor de interpretatie en de vergelijking. Van de vijftien effectstudies waren er elf gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Interpretatie van de resultaten

De schatting van de prevalentie van opioïdengebruik bij chronische lumbalgie lijkt nogal willekeurig en brengt niets bij. De twee meta-analyses over werkzaamheid tonen geen voordeel van een behandeling met opioïden versus placebo of niet-opioïden (drie dubbelblinde studies op vier), en geen beter pijnstillend effect van opioïden vergeleken met de pijn bij aanvang van de studie (slechts één dubbelblinde studie). Het aantal studies is echter klein. Bovendien leidt een vermindering van de pijnintensiteit niet noodzakelijk tot een verbetering van de functionele status. Deze laatste parameter is vooral bij patiënten met chronische pijn belangrijker dan pijnintensiteit. Samen met de patiënt realistische objectieven vastleggen en regelmatig evalueren of ze bereikt zijn, is in de praktijk vaak relevanter dan de pijnintensiteit bepalen met een meetlat. Studies die enig effect aan-

tonen duren minder dan vier maanden. Aanvullende studies op lange termijn zijn onontbeerlijk.

Opioïdenmisbruik komt vaak voor (meer dan de helft van de patiënten volgens deze meta-analyse). De twee studies die zoeken naar risicofactoren voor verslaving stellen vast dat dit vaker voorkomt bij vrouwen, co-morbiditeit, groter medicatiemisbruik en op jongere leeftijd. Een recente studie bevestigt dit en voegt er pijn na een trauma door auto-ongevallen aan toe². Deze meta-analyse vergelijkt de verschillende opioïden (waarvan de kostprijs zeer verschillend is) niet onderling, en onderzoekt noch de ongewenste effecten (behalve verslaving), noch hun plaats in de behandeling van chronische lumbalgie.

Analgetica bij chronische lage rugpijn

Een systematische review van RCT's over analgetica bij chronische lumbalgie³ vermeldt alleen dat tramadol en tramadol met paracetamol werkzaam zijn dan placebo en diflunisal als equivalent van paracetamol. Een andere review⁴ besluit dat de bewijskracht voor een effect van zwakke opioïden voor deze indicatie zwak is, en dat er onderling geen verschil is (maar wel met relatief meer gewenning, waardoor 4 tot 35% van de patiënten wegens ongewenste effecten met de medicatie stopt). De bewijskracht voor een effect van sterke opioïden is zeer zwak (met kans op belangrijke ongewenste effecten, zoals verslaving). De hoge kans op misbruik vraagt om zorgvuldige selectie van patiënten: voorgeschiedenis van medicatiemisbruik is een contra-indicatie voor opioïden bij chronische pijn of vereist op zijn minst een zeer nauwe opvolging.

Voor de praktijk

De auteurs bespreken de problemen met pijnstudies en doen een aantal voorstellen. Zij pleiten voor gebruik van referentieschalen, die pijnintensiteit en functionele status afzonderlijk meten, voor een placebo dat de ongewenste effecten van opioïden imiteert (maar dit is een probleem bij alle placebogecontroleerde studies), voor studies met een voldoende lange opvolging, en voor het opnieuw kaderen van de medicamenteuze behandeling in de totale strategie. Dit is het tegenovergestelde van de studies opgenomen in deze meta-analyse. Ten slotte zijn er grote prijsverschillen tussen de opioïden.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat opioïden op korte termijn werkzaam zijn bij chronische lumbalgie. Er is echter geen onderbouwing voor een effect op lange termijn, maar wel een duidelijk risico van misbruik. De meeste studies hebben belangrijke methodologische tekortkomingen. Op basis hiervan is de plaats van opioïden in de behandeling van chronische lumbalgie nog onduidelijk.

Literatuur

- Guidelines on clinical medical products intended for the treatment of neuropathic pain. www.emea.eu
- Manchikanti L, Kimberly A, Damron K. Controlled substance abuses and illicit drug use in chronic pain patients: an evaluation of multiple variables. *Pain Physician* 2006;9:215-26.
- van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clin Evid* 2006;15:1634-53.
- Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, et al. Chronische lage rugpijn. KCE reports vol. 48A. Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg, 2006.

Tramadol bij neuropathische pijn

Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.

Duiding: G. Hans

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van tramadol in de behandeling van neuropathische pijn?

Achtergrond

Neuropathische pijn komt frequent voor en is een moeilijk te behandelen symptoom van uiteenlopende perifere neurologische aandoeningen¹.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE en LILACS (tot juni 2005) en referentielijsten van publicaties.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde studies bij patiënten met neuropathische pijn met tramadol versus placebo, andere analgetica en geen behandeling. Zes studies zijn geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

In de studies waren 21 tot 131 deelnemers opgenomen. Patiënten met postherpetische neuralgie waren geïncludeerd in twee studies, met diabetische polyneuropathie in twee studies, met oncologische pijn in één studie en met niet-gespecificeerde polyneuropathie in één studie.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: pijnvermindering van $\geq 50\%$. Secundaire uitkomstmaten: $\geq 50\%$ vermindering van allodynie na minstens twee weken behandeling en optreden van ongewenste effecten (fataal, levensbedreigend, leidend tot studie-uitval of tot ziekenhuisopname).

Resultaten

Tramadol versus placebo

Geen enkele van de vier placebogecontroleerde stu-

dies gebruikte $\geq 50\%$ pijnvermindering als primaire uitkomstmaat. Voor drie studies kon dit wel berekend worden. In de vierde studie berekende men het percentage patiënten met 40% pijnvermindering. Het gecombineerde relatieve voordeel van tramadol versus placebo was: RR 1,8 (95% BI 1,4 tot 2,3); NNT 3,8 (2,8 tot 6,3).

Tramadol versus clomipramine

Eén niet-geblindeerde studie includeerde slechts 21 patiënten en had een studie-uitval van 40%. Er was geen significant verschil in werkzaamheid tussen tramadol en clomipramine.

Tramadol versus morfine

Eén studie (n=40) includeerde zowel nociceptieve als neuropathische pijnsyndromen. Er was een significante meerwaarde van morfine ten opzichte van tramadol in de eerste week van de behandeling, die in de daaropvolgende vier weken echter verdween.

Ongewenste effecten

In alle studies was de studie-uitval omwille van ongewenste effecten in de tramadolgroep groter (9% tot 41%). Geen enkele studie rapporteerde fatale, levensbedreigende of ongewenste effecten die aanleiding gaven tot ziekenhuisopname.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat tramadol een effectieve behandeling is van neuropathische pijn.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Eén van de auteurs nam deel aan twee van de geïncludeerde studies en trad op als consultant voor één van de firma's die tramadol commercialiseren (Ortho-McNeil).

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Ondanks een goede studieopzet heeft deze systematische review een aantal tekortkomingen. De inclusiecriteria zijn vaag omschreven, waardoor de geselecteerde studies betrekking hebben op een zeer heterogene populatie met verschillende neuropathische pijnsyndromen. In de studie die bij kankerpatiënten het

effect van tramadol vergeleek met morfine, is het zelfs onduidelijk of het om neuropathische dan wel om nociceptieve pijn gaat. Positief is dat de auteurs zich hebben beperkt tot studies die betrekking hebben op *perifere* neuropathische pijnsyndromen. Over de werkzaamheid van tramadol in *centrale* neuropathische pijnsyndromen (zoals CVA en MS) kunnen we dus



niets concluderen². Alle geïncludeerde studies vertonen bovendien methodologische tekortkomingen: beperkt aantal patiënten, hoge studie-uitval, onduidelijke blindering, gebruik van verschillende pijnschalen (zonder duidelijke rechtvaardiging waarom een bepaald meetinstrument gekozen werd). Hierdoor zijn de resultaten van deze meta-analyse weinig coherent. Bovendien verschaffen de geïncludeerde studies geen informatie over de ernst en de duur van de neuropathische pijnsyndromen.

Relevantie van de resultaten

De behandeling van neuropathische pijn blijft bijzonder complex. Om de therapeutische mogelijkheden te optimaliseren werd recent een mechanisme-georiënteerde therapeutische aanpak ontwikkeld, waarbij analgetica in toenemende mate gecombineerd worden met 'adjuvantia', zoals (tricyclische) antidepressiva of anti-epileptica³. In deze optiek is het duale werkingsmechanisme van tramadol theoretisch interessant⁴. Omdat deze meta-analyse zich echter beperkt tot tramadol in monotherapie, levert ze geen informatie over de inschakeling van tramadol in dergelijke behandelstrategieën.

Vergelijkende studies in acute pijnsyndromen hebben aangetoond dat de analgetische werkzaamheid van tramadol overeenstemt met deze van een lage dosis morfine, maar superieur is aan codeïne⁵. Spijtig genoeg hebben we nog onvoldoende kennis over het effect van tramadol in specifieke neuropathische pijnsyndromen, zoals diabetische polyneuropathie of post-herpetische neuralgie.

Ongewenste effecten

Het multifactoriële werkingsmechanisme van tramadol draagt bij tot de specifieke analgetische werking, maar is tevens verantwoordelijk voor enkele ongewenste effecten. De serotonerge activiteit geeft immers vaak aanleiding tot gastro-intestinale effecten, zoals nausea en braken⁶. Bij hogere doseringen of bij combinatie met andere farmaca met serotonerge activiteit kunnen tevens neurologische neveneffecten optreden, zoals epilepsie. Bij therapeutische doseringen geeft tramadol echter weinig of geen negatieve respiratoire, immunologische of cardiovasculaire effecten⁷ en weinig obstipatie^{7,8}. Verslaving en abusief gedrag zijn echter wel gerapporteerd^{9,10}.

BESLUIT



Deze systematische review toont aan dat tramadol werkzaam is in de behandeling van neuropathische pijn, maar alleen in vergelijking met placebo. Er werd niet vergeleken met andere analgetica. De studies zijn methodologisch zwak en includeren weinig patiënten. Tramadol heeft belangrijke ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen¹¹. Op basis hiervan moeten we besluiten dat de plaats van tramadol bij de verschillende vormen van neuropathische pijn onvoldoende onderbouwd is. Anti-epileptica en (tricyclische) antidepressiva blijven daarom eerste keuze.

Literatuur

1. Holden JE, Pizzi JA. The challenge of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:935-48.
2. Iannetti GD, Zambreanu L, Wise RG, et al. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18195-200.
3. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain - a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:107-15.
4. Desmeules JA, Piquet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:7-12.
5. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-94.
6. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:115-23.
7. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4 Suppl A:15-21.
8. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
9. Toxicomanie au tramadol. *Rev Prescr* 2004;254:669.
10. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* 2006;73:90-9.
11. Kabel JS, van Puijenbroeck EP. Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:754-7.

Vitamine K bij overanticoagulatie

DeZee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (Vitamine K). *Arch Intern Med* 2006;166:391-7.

Duiding: T. Poelman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van toediening van vitamine K bij patiënten die onder orale anticoagulatie een INR >4 zonder majeure bloeding hebben?

Achtergrond

Uit een observationeel onderzoek van vijf jaar bleek dat een INR >6 voorkwam bij 27% van de patiënten behandeld met warfarine¹. In een Vlaams onderzoek bij 138 patiënten, behandeld met anticoagulantia, bleek 4% een INR >4 te hebben gehad het afgelopen jaar². De incidentie van hemorrhagische complicaties zou toenemen vanaf INR >4^{3,4}. Geen enkele studie had voldoende power om een effect aan te tonen van vitamine K op de preventie van hemorrhagische complicaties bij excessieve hypercoagulabiliteit.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library en literatuurlijsten

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde en prospectieve niet-gerandomiseerde studies, waarin vitamine K werd toegediend aan patiënten met een INR >4 zonder aanwezigheid van majeure bloeding. Uit 758 artikelen werden 10 RCT's en 11 niet-gerandomiseerde studies geselecteerd.

Bestudeerde populatie

Niet gerapporteerd

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: bereiken van de streef-INR (1,8 tot 4,0) 24 uur na toediening van vitamine K (alleen op basis van gerandomiseerde studies).

De patiënten werden gestratificeerd volgens warfarine- versus niet-warfarinebehandeling en volgens INR bij start van de vitamine K-behandeling (4-10 vs >10). Pooling gebeurde met het **random effects model**.

Resultaten

Acenocoumarol stoppen of vitamine K toedienen?

Twee RCT's vonden geen significant verschil in pri-

maire uitkomst tussen stoppen met acenocoumarol en orale inname van 1 mg vitamine K. In beide studies was het risico van een subtherapeutische INR met vitamine K significant toegenomen (RR 5,7; 95% BI 2,3 tot 14,0; p<0,001).

Warfarine stoppen of vitamine K toedienen?

Acht RCT's, waaronder drie placebogecontroleerde, met 321 patiënten met een INR tussen 4 en 10: 121 patiënten kregen oraal 1 tot 2,5 mg vitamine K, 73 kregen placebo of geen behandeling, 69 kregen intraveneus (0,5 tot 2 mg) en 58 kregen subcutaan (0,5 tot 1 mg) vitamine K. Het primaire eindpunt werd bereikt bij 82% van de patiënten die oraal, 77% die intraveneus, 31% die subcutaan vitamine K en bij 20% die placebo of geen behandeling kregen.

In vier RCT's en vijf niet-gerandomiseerde studies hadden in totaal 105 patiënten een INR >10. Wegens te sterke heterogeniteit konden de resultaten van deze studies niet gepoold worden.

Ongewenste effecten

Slechts één studie voldeed aan de vooropgestelde criteria voor het analyseren van ongewenste effecten. In slechts twee studies werd warfarineresistentie (d.w.z. de INR reageert niet op toediening van warfarine) gedefinieerd. In één studie werden twee patiënten met warfarineresistentie gerapporteerd in de groep die intraveneus vitamine K kreeg.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat, op basis van beperkte evidence, orale en intraveneuze toediening van vitamine K in de behandeling van overanticoagulatie evenwaardig zijn en effectiever dan alleen stoppen van warfarine. Subcutane toediening is inferieur aan orale en intraveneuze toediening en even effectief als placebo. Uit deze literatuurstudie kan echter niet afgeleid worden of vitamine K het aantal bloedingen kan verminderen.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

Niet vermeld

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Duidelijke rapportering van de zoekstrategie en het feit dat er geen restricties waren, garanderen de systematiek

van deze literatuurstudie. De data-extractie gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De gemiddelde Jadad score van de RCT's was laag (3,4



op een schaal van 8). In de publicatie is niets terug te vinden over de karakteristieken van de geïncludeerde patiënten, noch over de setting waarin ze werden gerekruteerd. De toegediende dosis en toedieningswijze van vitamine K verschilden sterk tussen de studies. Vandaar dat de studie-arm werd gekozen als analyse-eenheid in plaats van de studie. Maar of deze analysetechniek uiteindelijk de klinische heterogeniteit volledig heeft kunnen corrigeren, is de vraag. De studies waren bovendien statistisch heterogeen, zodat de gepoolde resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden.

Interpretatie van de resultaten

Slechts drie RCT's vergeleken toediening van vitamine K met geen behandeling of placebo. Het is overigens niet duidelijk waarom de multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van Crowther niet in de meta-analyse is opgenomen. In deze studie met 92 patiënten werd bij 56% correctie van de streef-*INR* met 1 mg oraal vitamine K bereikt versus 20% met placebo^{5,6}: een beduidend minder goed resultaat dan in de meta-analyse. Daarnaast is het de enige studie die naging of een sneller herstel van de streef-*INR* met vitamine K ook leidt tot minder bloedingsrisico: na drie maanden bedroeg het risico van bloedingen 4% met vitamine K versus 17% met placebo. Er was echter slechts één majeure bloeding (drie dagen na toediening van vitamine K), terwijl alle andere bloedingen mineur waren en plaatsvonden in een tijdsinterval van zes dagen tot drie maanden^{5,6}. De studie van Crowther zou ons ook iets kunnen leren over de balans tussen het risico van bloeding door

ontregelde *INR* en trombo-embolie door overcorrectie met vitamine K: 16% in de vitamine K-groep versus 0% in de placebogroep had een *INR* <1,8 na 24 uur. Slechts één patiënt kreeg drie dagen na vitamine K een myocardinfarct. De streef-*INR* in deze onderzoekspopulatie lag echter tussen 2 en 3. Wanneer de *INR* tussen 3 en 4 moet liggen, zoals bij kleppathologie en recidiverende trombo-embolie, zal het risico waarschijnlijk hoger zijn^{5,6}. Over andere ongewenste effecten met vitamine K zijn er onvoldoende gegevens: warfarineresistentie werd in de meeste studies niet als uitkomstmaat genomen en na 24 uur waren in de meeste studies de *INR*-resultaten onvolledig en heterogeen. In één studie zijn er aanwijzingen dat intraveneuze toediening van vitamine K gepaard gaat met meer anafylaxie⁷.

Voor de praktijk

Consensusteksten suggereren om vanaf een *INR* >5 zonder aanwezigheid van bloeding, twee dagen te stoppen met anticoagulerende behandeling, frequenter *INR* te bepalen en bij normalisatie te starten met een lagere onderhoudsdosis^{8,9}. Men steunt hierbij vooral op het onderzoek van Hylek¹ dat bij 562 patiënten met een *INR* >6 aantoonde dat 67% een *INR* <4 en 12% een *INR* <2 had na twee dagen stoppen met anticoagulantia. Vitamine K (<5 mg oraal) wordt enkel aangeraden bij een *INR* >5 én risico van bloeding of bij noodzaak tot dringende heekunde. Vanaf een *INR* >9 bestaat er consensus om systematisch te starten met 5-10 mg orale vitamine K. Bij een ernstige bloeding of een *INR* >20 zou verwijzing noodzakelijk zijn^{8,9}.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat een snellere normalisatie van een *INR* >4 met orale of intraveneuze toediening van vitamine K aangewezen is. De meta-analyse zelf en de geïncludeerde studies vertonen echter belangrijke methodologische tekortkomingen. Er is onvoldoende onderzocht of toediening met vitamine K ook leidt tot minder bloedingen en er is onvoldoende bekend over de mogelijke ongewenste effecten van vitamine K (voornamelijk trombo-embolie) voor deze indicatie.

Literatuur

1. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393-400.
2. Mermans D. Anticoagulatie in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2001;30:4-9.
3. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, et al. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation? *Arch Intern Med* 2000;160:1612-7.
4. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
5. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551-3.
6. Stollingsstoornissen door orale anticoagulantia: dient vitamine K te worden voorgeschreven? *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:68-9.
7. Fiore LD, Scola MA, Cantillon CE, Brophy MT. Anaphylactoid reactions to vitamin K. *J Thromb Thrombolysis* 2001;11:175-83.
8. Mermans D. Anticoagulatie in de huisartsenpraktijk. Richtlijnen voor de praktijk. *Huisarts Nu* 2001;30:10-16.
9. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference of antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126 (3 Suppl):204S-233S.

Inhaleerbare insuline: alternatief voor diabetici?

Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;145:665-75.

Duiding: C. De Block

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect en wat is de veiligheid van inhaleerbare insuline versus subcutane humane insuline of orale antidiabetica bij volwassenen met type 1- of type 2-diabetes?

Achtergrond

Door prikangst kan het starten met insuliner therapie worden uitgesteld. Het FDA keurde inhalatie-insuline goed voor diabetici type 1 en 2, die niet roken en niet lijden aan een longaandoening.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE en Cochrane Clinical Trials Register, aangevuld met referentielijsten van artikelen en niet-gepubliceerde studies in het FDA-dossier over Exubera®. Abstracts die niet verschenen zijn in peer-reviewed tijdschriften werden geëxcludeerd.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzochten van inhalatie-insuline versus subcutane insuline of orale antidiabetica op HbA_{1c} bij type 1- en 2-diabetici met een studieduur >12 weken. Zestien studies zijn opgenomen.

Onderzoekspopulatie

Rokers of patiënten met een longaandoening (astma, interstitieel longlijden, COPD) werden uitgesloten. In totaal zijn 4 023 diabetici (42% vrouw en 86% blank) geïncludeerd. De BMI varieerde van 24 tot 32 kg/m² en het HbA_{1c} van 7 tot 9,8%.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: verschil in verandering van HbA_{1c} tussen de twee behandelgroepen. Secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten dat HbA_{1c}<7% bereikte, aantal patiënten met ernstige hypoglykemie of met hoest, verandering in longfunctie en gebruiksgemak. Bij pooling werd gebruik gemaakt van het **random effects model**. Subgroepanalyses zijn uitgevoerd volgens type diabetes, type behandeling (insuline versus orale antidiabetica) en duur van de interventie.

Resultaten

In de subcutane insulinegroep was het HbA_{1c} significant meer gedaald dan in de inhalatie-insulinegroep

(**gewogen gemiddelde verschil**: -0,08; 95% BI -0,03 tot -0,14). Het HbA_{1c} daalde significant meer in de inhalatie-insulinegroep dan in de orale antidiabetica-groep (gewogen gemiddelde verschil: -1,04; 95% BI -1,59 tot -0,49).

Het percentage patiënten dat een HbA_{1c}<7% bereikte was niet significant verschillend tussen de inhalatie- en de subcutane insulinegroep, maar wel significant hoger in de inhalatie-insulinegroep versus de orale antidiabetica-groep (RR 1,78; 95% BI 1,07 tot 3,25). Ernstige hypoglykemie trad frequenter op met inhaleerbare insuline dan met orale antidiabetica (9,4% vs 3,5%; RR 3,06; 95% BI 1,03 tot 9,07), maar niet in vergelijking met subcutane insuline. Milde hoest werd frequenter gerapporteerd met inhaleerbare dan met subcutane insuline of orale antidiabetica (16,9% vs 5,0%; RR 3,52; 95% BI 2,23 tot 5,56). Ook de FEV₁ nam meer af bij patiënten die inhaleerbare insuline namen (gewogen gemiddelde verschil -0,031 L; 95% BI -0,043 tot -0,020 L). Dit verlies was traag progressief over de eerste zes maanden en stabiliseerde na twee jaar behandeling. In zeven studies werden hogere waarden van insuline-antilichamen teruggevonden bij type 1-diabetici behandeld met inhaleerbare insuline versus subcutane insuline. In vier studies werd een significant grotere patiënttevredenheid gerapporteerd bij patiënten die inhalatie- versus subcutane insuline gebruikten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat inhalatie-insuline een niet-invasief alternatief biedt voor preprandiale subcutane insulinetoediening. De glykemiecontrole is iets minder goed, maar de behandeling wordt beter aanvaard dan subcutane injecties met insuline. Zolang er geen langetermijnstudies zijn, zou inhalatie-insuline gereserveerd moeten worden voor niet-zwangere diabetespatiënten met een fobie voor naalden bij wie insuliner therapie anders uitgesteld zou worden.

Financiering

Alle opgenomen studies zijn door farmaceutische bedrijven gesponsord. De sponsors van deze meta-analyse, NIH en 'Friedman Foundation', hadden geen inspraak in opzet, uitvoering of rapportering.

Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven



BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Niet-gepubliceerde studies in het FDA-dossier van Exubera® kwamen in aanmerking voor inclusie. Het is de vraag of deze ongepubliceerde studies terecht op dezelfde manier worden gewaardeerd als de studies die in peer-reviewed tijdschriften zijn gepubliceerd. Alle studies zijn open label, wat de subjectieve uitkomsten, zoals hoest en patiënttevredenheid vertekend kan hebben. Dit zijn relevante uitkomsten, die enkel in dubbelblind onderzoek op een valide wijze gemeten kunnen worden. Ten slotte zijn alle studies gesponsord door de farmaceutische industrie en slechts in één studie is de rol van de sponsor duidelijk vermeld.

Interpretatie van de resultaten

Alle studies die subcutane insuline vergeleken met inhalatie-insuline waren **non-inferiority studies**, waarin men hoogstens kan aantonen dat inhalatie-insuline niet minder werkzaam is dan subcutane insuline¹. In deze meta-analyse wordt met inhaleerbare insuline een minder goede glykemiecontrole (HbA_{1c}) bereikt dan met subcutane insuline, zodat we niet kunnen spreken van een evenwaardig alternatief. De studies die inhalatie-insuline vergeleken met orale antidiabetica waren te heterogeen op gebied van type oraal preparaat en initieel HbA_{1c} om een onderlinge vergelijking mogelijk te maken. De betere glykemiecontrole met inhalatie-insuline versus orale medicatie werd overigens alleen gevonden in kortetermijnstudies, waarin de dosis inhaleerbare insuline maar niet de dosis orale medicatie opgetitreerd werd. In langere termijnstudies (24 weken), waarin ook de dosis orale medicatie opgetitreerd kon worden, verdween het verschil. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies die inhalatie-insuline vergelijken met snelwerkende insuline-analogen. Het is echter twijfelachtig of dit tot andere resultaten zou leiden. Immers, naast een grotere flexibiliteit van injectietijdstip was er tussen humane insulines en snelwerkende insuline-analogen geen klinisch relevant verschil voor glykemiecontrole en ongewenste effecten^{2,3}.

Ongewenste effecten

Gebruik van inhalatie-insuline kan gepaard gaan met een milde droge hoest en een milde afname van de longfunctie, die na enige tijd echter niet meer verder

afneemt. Het effect op langere termijn is onbekend. Slechts twee langer durende studies (twee jaar) zijn in de meta-analyse opgenomen. Daarnaast is nauwkeurige farmacovigilantie nodig om het effect van inhalatie-insuline op de longfunctie te kunnen evalueren. Inhalatie-insuline gaf hogere insuline-antilichaamtiteren dan subcutane insuline, voornamelijk bij type 1-diabetespatiënten. Het klinische belang hiervan voor het optreden van hypoglykemie, glykemiecontrole, allergie en pulmonale nevenwerkingen is echter niet duidelijk.

Voor de praktijk

Diabetespatiënten zouden bang zijn voor insuline-injecties. Goede voorlichting kan echter veel angst wegnemen en bij de meeste patiënten is niet het spuiten een probleem, maar eerder de onvoorspelbaarheid en schommelingen van hun glykemie. Ook met inhalatie-insuline blijft zelfmonitoring noodzakelijk. Slechts vier studies bij type 1- en type 2-diabetici rapporteerden een grotere patiënttevredenheid (gemakkelijkere toediening, meer flexibiliteit in tijdstip van toediening) met inhalatie-insuline ten opzichte van subcutane insuline. Inhalatie-insuline zal daarom echter niet noodzakelijkerwijs leiden tot een betere therapietrouw. Een tekort aan onderbouwing van de 'mogelijk betere patiënttevredenheid' met inhalatie-insuline wordt bevestigd in een recente Cochrane review⁴. Daarnaast is het 'Exubera® device' tamelijk groot en minder discreet te gebruiken dan de klassieke insulinepenen. Met de huidige inhalatietoestellen is er bovendien nood aan fijnere doseringsmogelijkheden voor insulinetoediening, zeker bij insulinegevoelige patiënten. Inhaleerbare insuline wordt afgeraden bij pneumonie, COPD, interstitieel longlijden, astma en bij rokers. Bij luchtweginfecties kan door verandering van de biologische beschikbaarheid de glykemiecontrole minder goed zijn. Dit is echter niet in klinische studies vastgesteld. Een kosteneffectiviteitsanalyse is zeker nodig omwille van de hoge kostprijs. Inhaleerbare insuline zou voorbehouden moeten worden voor patiënten zonder pulmonale aandoeningen met een bewezen fobie voor naalden, die daarom het opstarten van insulinetherapie zouden uitstellen. Eventueel ook bij patiënten met liphypertrofie, omdat dit het absorptie- en actieprofiel van subcutaan ingespoten insuline kan beïnvloeden.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat inhalatie-insuline een niet-invasief alternatief is voor preprandiale subcutane insuline-toediening. De glykemiecontrole is iets minder goed, maar de behandeling zou beter aanvaard worden dan subcutane injecties met insuline. Er zijn onvoldoende gegevens over pulmonale veiligheid op lange termijn, effect op de glykemie bij acute bovenste luchtweginfecties en kosteneffectiviteit. Aangezien subcutane insuline een veilig en doeltreffend alternatief is, blijft dit de eerste keuze.

Literatuur

1. van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? *Minerva* 2005;4(10):154.
2. Van de Castele M. Snelwerkende insulineanalogen bij diabetes. *Minerva* 2007;6(2):24-5.
3. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2.
4. Royle P, Waugh N, McAuley L, et al. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.

Koolhydraatarme diëten versus vetarme diëten

Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.

Duiding: M. Vandenbroucke, T. Poelman, M. Bex, E. Muls

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van koolhydraatarme diëten zonder energiebeperking versus vetarme caloriearme diëten op gewichtsreductie en cardiovasculaire risicofactoren bij volwassen personen met obesitas?

Achtergrond

Met het oog op vermagering winnen koolhydraatarme diëten zonder energiebeperking (waaronder het Atkinsdieet) steeds meer aan populariteit als alternatief voor vetarme caloriearme diëten. Koolhydraatarme diëten halen de meeste energie uit proteïnen en vet. Een potentieel schadelijk effect op cardiovasculair risico is onvoldoende onderzocht.

Methode

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, PASCAL, Global Health, HEALTH, Web of Science en Cochrane Library (januari 1980 tot februari 2005), UpToDate (2005), Clinical Evidence (2004), referentielijsten van publicaties, experten en auteurs

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die na minstens zes maanden het effect vergeleken van koolhydraatarme diëten (maximum dagelijkse koolhydraatname 60 gram) versus vetarme (dagelijkse energieopname max. 30% uit vet) caloriearme (indien BMI >25) diëten bij personen ouder dan 16 jaar. Cross-over studies werden uitgesloten. Van 166 geïdentificeerde studies werden er vijf (n=447) geselecteerd. Het aantal deelnemers per studie varieerde van 53 tot 132. Drie studies (n=275) hadden een follow-up van twaalf maanden.

Bestudeerde populatie

Alle proefpersonen (vooral gezonde blanke vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 42 tot 49 jaar en een gemiddelde BMI van 34) kochten en bereidden zelf hun voedsel. In één studie was de gemiddelde BMI 43, de prevalentie van diabetes was 39% en 80% was man.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: **gewogen gemiddelde verschil** in gewichtsverlies na zes en twaalf maanden. Secundaire uitkomstmaten: therapietrouw, procentuele verandering in gewicht, systolische en diastolische bloeddruk, serumlipiden (totaal cholesterol, HDL- en LDL-cholesterol, triglyceriden), nuchtere glykemie, nuchtere

insulinemie en levenskwaliteit. Gewogen gemiddelde verschillen werden gepoold met het **random effects model**. **Publicatiebias** werd onderzocht met een funnel plot. Heterogeniteit werd opgespoord en onderzocht met **I²** en **sensitiviteitsanalyses**.

Resultaten

In de koolhydraatarme diëten varieerde de koolhydraatbeperking van 20 tot 60 gram per dag, in de vetarme diëten kwam 30% van de energie uit vet (behalve in één studie 10%). Na zes maanden was het gewichtsverlies significant groter met een koolhydraatarm dieet. Dit verschil bleef significant in een **sensitiviteitsanalyse** na exclusie van de studie met 10% energie uit vet. Na twaalf maanden was er geen significant verschil meer in gewichtsverlies tussen beide groepen (*tabel 1: zie website*). Koolhydraatarme voeding werd tot zes maanden significant beter volgehouden, maar dit was niet langer significant na twaalf maanden. Er waren geen significante verschillen in bloeddruk. Totaal cholesterol en LDL-cholesterol daalden significant meer met een vetarm dieet, zowel na zes als na twaalf maanden. Er was een significant grotere stijging van HDL-cholesterol en daling van triglyceriden met koolhydraatarm dieet. Na twaalf maanden was er geen verschil meer in HDL-cholesterol tussen beide diëten (*tabel 2: zie website*). Slechts in drie studies werden waarden voor nuchtere glykemie en insuline bepaald. Wegens te sterke verschillen tussen de studies in meetmethode was een meta-analyse niet mogelijk.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een koolhydraatarm normocalorisch dieet op zijn minst even effectief is als een vetarm hypocalorisch dieet voor gewichtsreductie na één jaar. Wanneer een koolhydraatarm dieet wordt overwogen moet de gunstige invloed op triglyceriden en HDL-cholesterol worden afgewogen tegenover de ongunstige invloed op LDL-cholesterol.

Financiering

De studie werd gedeeltelijk gesponsord door Swissmilk, Zwitserland.

Belangenvermenging

Vier auteurs kregen een beurs van Santésuisse, Solothurn, de Gottfried and Julia Bangerter-Rhyner foundation uit Zwitserland, één auteur werd gesponsord door de Atkins foundation en het Department of Veterans Affairs (V.S.).



BESPREKING

Methodologie

Er werd een uitgebreide en systematische literatuursearch uitgevoerd. De auteurs vermelden dat de funnel plot symmetrisch was, hoewel deze niet getoond werd in de publicatie. Publicatiebias kan echter nooit definitief uitgesloten worden wanneer er te weinig studies voorhanden zijn.

De methodologische kwaliteit van de uiteindelijk slechts vijf geselecteerde studies was matig. Het feit dat de effectbeoordelaars in geen enkele studie geblindeerd werden, maakt de resultaten minder betrouwbaar.

De analyse werd uitgevoerd met de **last observation carried forward** methode. Omwille van de grote studie-uitval voor beide diëten (tot 50% na één jaar) zou het kunnen dat met deze techniek de resultaten sterk vertekend werden. Slechts één studie vermeldde de redenen voor studie-uitval. Na exclusie van de studie met 10% beperking in vetinname verdween de statistische heterogeniteit voor de primaire uitkomst 'gewichtsverlies na zes maanden'. De rapportering van de basiskennmerken van de deelnemers (co-morbiditeit, eerdere pogingen om af te vallen, aantal rokers, ... alsook de studieopzet (setting, begeleiding, training) gebeurde te summier om klinische heterogeniteit met zekerheid te kunnen uitsluiten.

Interpretatie van de resultaten

Na zes maanden was er 3,3 tot 4,3 kg meer gewichtsverlies met een koolhydraatarm dieet dan met een vetarm caloriearm dieet. Na twaalf maanden zien we samen met het verdwijnen van een betere therapietrouw ook het verschil in gewichtsverlies wegebben. Dit kan erop wijzen dat koolhydraatarmede diëten even caloriearm zijn als vetarme diëten maar dat op korte termijn een koolhydraatarm dieet gemakkelijker volgehouden wordt dan een vetarm dieet. Het is jammer dat een verschil in totale calorie-inname tussen beide diëten (via dagboeken bijvoorbeeld) niet werd onderzocht. Bovendien missen we elke vergelijking met een hypocalorisch dieet én lichaamsbeweging waardoor het geringe absolute gewichtsverlies van beide diëten (-2,1 tot -7,2 kg) na twaalf maanden moeilijk geïnterpreteerd kan worden.

Nu blijkt dat een koolhydraatarm dieet op langere termijn niet leidt tot meer gewichtsreductie treedt de discussie over mogelijke ongewenste effecten op de voorgrond. De looptijd van de studies was echter te kort om cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te meten. Zelfs voor de beoordeling van surrogaat uitkomsten zoals lipidenspiegels

is een follow-up van zes tot twaalf maanden onvoldoende. De auteurs roepen hier terecht op tot voorzichtigheid. Ook inzake levenskwaliteit vonden de auteurs geen enkele studie die deze uitkomstmaat rapporteerde.

Bovendien includeerden de studies jonge patiënten waarbij de prevalentie van noemenswaardige co-morbiditeit als gering kan beschouwd worden. Ook studies bij oudere personen, personen met co-morbiditeit (hyperlipidemie, hypertensie en diabetes) zullen nodig zijn om een algemeen oordeel te kunnen vellen over het veiligheidsprofiel van koolhydraatarmede diëten.

Andere studies

De auteurs verwijzen naar een eerder gepubliceerde systematische review¹ waarin een duidelijk heterogenere groep onderzoeken werd opgenomen. Er waren niet alleen grote verschillen in studieopzet (RCT's en cross-over studies) en studieduur (van 14 tot 365 dagen), ook de beperking van de hoeveelheid koolhydraten liep uiteen (van 44 tot 900 gram). Slechts 71 deelnemers volgden een dieet van minder dan 20 gram koolhydraten per dag. Bovendien rapporteerden weinig studies effecten op lipidemie, glykemie en bloeddruk. Het was toen dus onmogelijk om iets te concluderen over het effect en de veiligheid van koolhydraatarmede voeding. Op deze systematische review volgden er zes RCT's die in de huidige meta-analyse zijn opgenomen. Vandaag kunnen we dus met meer onderbouwing stellen dat er tussen koolhydraatarmede en vetarme diëten geen relevante verschillen bestaan in gewichtsverlies. Om met zekerheid een verschil in gewichtsverlies te kunnen uitsluiten, zijn er echter studies nodig die isocalorische diëten vergelijken.

De vraag is echter of het nog langer verantwoord is om een studie te starten rond vermindering van energie-inname zonder begeleidende inspanningen om zwaarlijvigen aan te zetten tot een hoger calorieverbruik. Er is immers gebleken dat vetarme diëten in combinatie met leefstijlaanpassingen een gunstige invloed hebben op de preventie van diabetes mellitus²⁻⁴ en hypertensie⁵. Laten we ons dus in de toekomst vooral focussen op studies waarbij een caloriearm dieet gecombineerd wordt met meer lichaamsbeweging (al dan niet met begeleiding van de patiënt) en waarbij naast therapietrouw en gewichtsverlies ook energieverbruik en relevante cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn gemeten worden.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat koolhydraatarmede diëten na één jaar evenveel gewichtsverlies geven als vetarme caloriearme diëten. Er werd niet vergeleken met de combinatie van een hypocalorisch dieet én lichaamsbeweging, waarvan het nut in de preventie van diabetes en hypertensie wel is aangetoond. Bovendien zijn er over de invloed van koolhydraatarmede diëten op cardiovasculair risico geen gegevens beschikbaar, zodat dergelijke diëten momenteel niet aangewezen zijn.

Literatuur zie p. 100

Heeft influenzavaccinatie van rusthuispersoneel een effect op bewoners?

Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1241-6.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van influenzavaccinatie bij rusthuispersoneel op mortaliteit en morbiditeit bij rusthuisbewoners?

Achtergrond

Omdat ouderen vatbaarder zijn voor complicaties van influenza en het virus zich gemakkelijker verspreidt in een rusthuis, wordt jaarlijkse griepvaccinatie van de bewoners aanbevolen. Bij ouderen is de immunrespons echter suboptimaal, vooral bij co-morbiditeit. Eerder toonden twee studies met methodologische tekortkomingen een daling in mortaliteit van de bewoners wanneer ook het rusthuispersoneel werd gevaccineerd^{1,2}.

Bestudeerde populatie

In het Verenigd Koninkrijk includeerde men 44 rusthuizen waarin ongeveer 1 700 fulltime en 1 580 parttime personeelsleden instonden voor de verzorging van 2 600 ouderen (gem. leeftijd 83 jaar; 71% vrouw; 36% à 49% zwaar zorgbehoevend). 71 tot 78% van de bewoners was gevaccineerd tegen influenza.

Onderzoekopzet

In een op **clusterniveau** gerandomiseerde gecontroleerde studie werden de rusthuizen in paren gematcht volgens rusthuisgrootte, percentage bewoners met hoge afhankelijkheid en jaarlijkse mortaliteit. Alleen in de interventiegroep (22 rusthuizen) werd influenzavaccinatie voor het personeel aanbevolen en georganiseerd.

Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit bij de bewoners. Secundaire uitkomstmaten: griepachtige aandoeningen, mortaliteit door griepachtige ziekte en gebruik van gezondheidszorg door bewoners (hospitalisatie, consultatie bij huisarts). Een griepachtige aandoening

werd gedefinieerd als acute verslechtering van psychisch of fysiek functioneren, met of zonder koorts $>37,8^{\circ}\text{C}$ en met ofwel respiratoire symptomen ofwel een duidelijke verslechtering van bestaande respiratoire symptomen. De uitkomsten werden verzameld door de hoofdverpleegkundige. Ieder gematcht paar rusthuizen werd als een aparte studie beschouwd en met het **random effects model** werd een gepoold resultaat berekend.

Resultaten

In 2003/2004 had 48,2% van het fulltime en 21,2% van het parttime personeel in de interventierusthuizen zich laten vaccineren tegenover respectievelijk 5,9% en 4% in de controlerusthuizen. Voor 2004/2005 was dit 43,2% van het fulltime en 18,4% van het parttime personeel in de interventiegroep versus respectievelijk 3,5% en 4% in de controlegroep. Tijdens de influenzaperiode van 2003/2004 was de mortaliteit van de bewoners significant lager in de interventie- versus de controlerusthuizen. Er was ook een significant verschil in een aantal secundaire eindpunten tussen de beide groepen (*zie tabel*).

Tussen de interventie- en controlerusthuizen was er geen significant verschil in primaire en secundaire uitkomstmaten in het influenzaseizoen 2004/2005, noch buiten de griepperiode.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat tijdens periodes van matige influenza-activiteit, vaccinatie van rusthuispersoneel sterfte, griepachtige aandoeningen en hoger gebruik van gezondheidszorg kan voorkomen.

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Financiering

Department of Health, University College of London

Tabel: Vergelijking van primaire en secundaire uitkomsten tussen de bewoners van de interventie- versus de controlerusthuizen tijdens de influenzaperiode van 2003-2004.

	Aantal (%) bewoners in interventierusthuis (n=1 249)	Aantal (%) bewoners in con- trollerusthuis (n=1 323)	Gewogen verschil (95% BI) per bewoner	p-waarde
Sterfgevallen	140 (11,2)	203 (15,3)	-0,05 (-0,07 tot -0,02)	0,002
Griepachtige aandoeningen	142 (11,4)	300 (22,7)	-0,09 (-0,14 tot -0,03)	0,004
Huisartsconsulten voor griep	125 (10,0)	247 (18,7)	-0,07 (-0,12 tot -0,02)	0,002
Hospitalisaties	105 (8,4)	144 (10,9)	-0,02 (-0,05 tot 0,02)	0,35
Opnames omwille van griep	4 (0,3)	23 (1,7)	-0,02 (-0,03 tot -0,0)	0,009
Sterfte door griep	13 (1,0)	19 (1,4)	-0,01 (-0,02 tot 0,01)	0,24



BESPREKING

Methodologische bedenkingen

De studieopzet is ingewikkeld, omdat een groepseffect wordt onderzocht. De onderzoekers hebben er alles aan gedaan om vergelijkbare bewonersgroepen te creëren, door via gematchte clusters van rusthuizen te werken en een sterke primaire uitkomst te kiezen. Er is echter onvoldoende bekend over het rusthuispersoneel: leeftijd, al of niet kleine kinderen, vaccinatie van het poets- en administratieve personeel. Bovendien was de vaccinatie vrijwillig. Opvallend was dat parttime personeel zich minder liet vaccineren. Er werd geen placebovaccinatie georganiseerd in de controlerusthuizen. Dit alles kan vooral de secundaire uitkomsten vertekend hebben. Zo moest bijvoorbeeld de hoofdverpleegkundige die niet blind was voor de interventie, de ziektesymptomen interpreteren en benoemen. De diagnose 'griepaal syndroom' is subjectief en zeker bij ouderen moeilijk te stellen. In de meta-analyse bleek overigens dat er significante heterogeniteit was in de diagnose van griepachtige syndromen en de huisartsconsulten. Men gebruikte ook geen objectievere virologische uitkomst. De resultaten van de secundaire uitkomsten zijn daarom onbetrouwbaar. Anderzijds is de setting van de studie wel realistisch.

Interpretatie van de resultaten

Ondanks het feit dat in de interventiegroep minder dan de helft van het personeel gevaccineerd werd, is er toch een significant verschil in totale mortaliteit waargenomen tijdens de eerste influenzaperiode. Deze uitkomst is echter niet vrij van bias. Er is bijvoorbeeld een opvallend verschil in hoge zorgbehoefte tussen de interventie- en de controle-groep in 2003/2004: 36,0% versus 41,4%. Dit kan een deel van het verschil in totale mortaliteit verklaren. In plaats van de meta-analysetechniek hadden de onderzoekers beter een multivariate multipole regressieanalyse gedaan, waarmee voor dergelijke verschillen gecorrigeerd kan worden. De mortaliteit kan ook beïnvloed zijn door een verschil in

hygiëne. De gevaccineerde verpleegkundigen waren misschien alerter om het overbrengen van infecties te voorkomen. Mogelijk speelde een verschil in beschikbaarheid van personeel een rol, aangezien niet-gevaccineerd personeel meer kans maakte om geveeld te worden door griep. In de niet-influenzaperiode die volledig na de griepperiode viel, was er echter geen verschil in mortaliteit.

In het tweede onderzoeksjaar (2004/2005) waren er geen significante verschillen in mortaliteit, mogelijk omdat er slechts een zwakke epidemie plaatsvond en de basisimmunititeit hoog was. Maar het wegvallen van de verschillen in hoge zorgbehoefte in dit jaar (49,4% vs 46,0%) kan dit ook verklaren. Daarnaast kwamen de wilde virussen in de twee onderzoeksjaren niet volledig overeen met de vaccinstammen.

Andere studies en richtlijnen

Een recente Cochrane review³ besluit op basis van een klein aantal observaties uit twee cluster-RCT's^{1,4}, dat vaccinatie van rusthuispersoneel niet werkzaam is tegen influenza (OR 0,86; 95% BI 0,44 tot 1,68) of lage luchtweginfecties (OR 0,70; 95% BI 0,41 tot 1,20), maar wel tegen sterfte ten gevolge van pneumonie (werkzaamheid van het vaccin: 39%; 95% BI 2 tot 62) en algemene sterfte (40%; 95% BI 27 tot 50). Door selectiebias en te klein aantal deelnemers was volgens de reviewers het niveau van bewijskracht zeer laag.

Alle richtlijnen bevelen systematische jaarlijkse influenzazavaccinatie van rusthuisbewoners aan. De Amerikaanse⁵ en WHO⁶-richtlijnen adviseren om gezondheidspersoneel ook te vaccineren. De NHS⁷ overweegt dit op voorwaarde dat er voldoende vaccins zijn. De WVVH-aanbeveling spreekt zich niet uit over preventie in rusthuizen. De Hoge Gezondheidsraad⁸ beveelt wel aan om verzorgend personeel te vaccineren. Niettegenstaande deze richtlijnen, is minder dan 25% van het gezondheidspersoneel in Europa gevaccineerd⁹.

BESLUIT



Deze studie stelde tijdens de griepperiode in het eerste onderzoeksjaar een lagere mortaliteit vast in de rusthuizen waar het personeel actief werd aangespoord tot vaccinatie. Methodologische tekortkomingen maken dat de mogelijke winst van griepvaccinatie van rusthuispersoneel op mortaliteit en morbiditeit van de bewoners niet onomstotelijk bewezen is. Het personeel heeft wel persoonlijk voordeel bij vaccinatie. Vaccinatie van de bewoners en hygiënemaatregelen om infectie-overdracht te voorkomen blijven de belangrijkste preventieve acties.

Literatuur

1. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7.
2. Potter CW, Jennings R. Effect of priming on subsequent response to inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 2003; 21:940-5.
3. Thomas RE, Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
4. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175:1-6.
5. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-42.
6. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:279-87.
7. Prodigy Guidance 2006. Influenza.
8. Advies van de Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen seizoengebonden griep: winterseizoen 2006-2007. Augustus 2006.
9. Burls A, Jordan R, Barton P, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable - is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine* 2006;8:4212-21.

Afbouw van neuroleptica bij RVT-bewoners met dementie

Fossey J, Ballard C, Juszczak E, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-61.

Duiding: M. Petrovic en M. De Meyere

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van training en ondersteuning in psychosociale zorg van personeel op het gebruik van neuroleptica bij RVT-bewoners met dementie?

Achtergrond

Ondanks bewijzen over matige effectiviteit, hoge placeborespons en ernstige ongewenste effecten, krijgen veel bewoners met dementie in rust- en verzorgings-tehuizen (RVT) neuroleptica bij gedragsstoornissen¹. Volgens richtlijnen zijn psychologische en omgevings-interventies echter eerste keuze bij gedragsproblemen en zou het gebruik van medicatie gestaakt moeten worden wanneer symptomen gedurende drie maanden achterwege blijven².

Bestudeerde populatie

De auteurs rekruteerden twaalf RVT's in het V.K., waar ten minste 25% van de bewoners met dementie neuroleptica gebruikte. 349 personen met een mediane leeftijd van 82 jaar en ruim 60% man, werden in de studie opgenomen. Ongeveer 50% gebruikte neuroleptica en 54% andere psychofarmaca.

Onderzoekopzet

Op **clusterniveau** gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. In elk RVT werden de huisartsen door een psychiater geadviseerd om de psychofarmaca van hun bewoners af te bouwen indien zij gedurende drie maanden symptoomvrij waren. In de interventiegroep (zes RVT's met 181 bewoners) werd daarnaast gedurende tien maanden het personeel twee dagen per week getraind en ondersteund in psychosociale vaardigheden en aanpak van gedragsproblemen. De controlegroep (zes RVT's met 168 bewoners) kreeg deze training en ondersteuning niet. Bij randomisatie werd gestratificeerd volgens regio en gebruik van neuroleptica.

BESPREKING

Methodologische opmerkingen

De auteurs gebruikten een geclusterde onderzoekopzet. Het feit dat de interventie geen significant effect had op de secundaire uitkomsten kan volgens de auteurs veroorzaakt zijn door problemen bij het veranderen van de zorgcultuur binnen een RVT, waardoor in zo'n kleinschalig onderzoek een effect niet meetbaar is. Het is niet duidelijk wat men precies bedoelt met deze problemen. Uiteindelijk kunnen we het enkel maar betreuren dat 'levenskwaliteit van patiënten en

Uitkomstmeting

Primaire uitkomsten: aantal patiënten dat neuroleptica kreeg en de gemiddelde dosis ingenomen neuroleptica na twaalf maanden. Secundaire uitkomsten: agitatie, levenskwaliteit, aantal patiënten dat andere psychotrope middelen innam, ongewenste effecten (inclusief gedocumenteerde valpartijen) en incidenten met agressie jegens personeel of andere bewoners. De uitkomstmeting was geblindeerd en de analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na twaalf maanden was het aantal bewoners dat neuroleptica gebruikte 23% in de interventiegroep versus 42,1% in de controlegroep. De gemiddelde afname in gebruik van neuroleptica in de interventiegroep bedroeg 19,1% (95% BI 0,5 tot 37,7; $p=0,04$). De gebruikte doses neuroleptica na twaalf maanden waren niet significant verschillend tussen beide groepen. Er werden evenmin significante verschillen gevonden in inname van andere psychotropica, agitatie of agressief gedrag, aantal valpartijen en levenskwaliteit.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het bevorderen van persoonsgerichte zorg en goede werkmethode bij patiënten met dementie en gedragsproblemen een effectief alternatief is voor neuroleptica.

Financiering

Beurs van de Alzheimer's Society, gefinancierd door het Community Fund

Belangenvermenging

Twee auteurs verklaarden ooit vergoedingen te hebben gekregen van Janssen, Bristol-Myers Squibb en AstraZeneca.

personeel' als secundaire en niet als primaire uitkomstmaat werd gebruikt. Het is niet duidelijk waarom de auteurs in hun discussie niet opmerken dat er in beide groepen na twaalf maanden een toename was van gebruik van andere psychofarmaca: van 53% in de controlegroep naar 57% en zelfs van 54% naar 63% in de interventiegroep.

Andere studies

Een drietal andere studies geven bijkomende informatie. In één studie zag men geen significante verslechtering



van de gedragsymptomen na afbouw van neuroleptica bij patiënten met dementie³. Een tweede studie toonde een voordeel van een actieve interventie op gedrag⁴, terwijl een meer recente studie weinig effect vaststelde op het gedrag, psychiatrische symptomen of kwaliteit van leven na afbouw van neuroleptica⁵. Maar dergelijke studies zijn beperkt door te geringe patiëntenaantallen, korte duur van de afbouwperiode, inadequate blinding en variabiliteit van de uitkomstmaten⁶.

Voor de praktijk

De vraag of dit toepasbaar is in België, is bijna academisch. Patiënten met een psychotische aandoening zijn uitgesloten en de opvolging van het medicatiegebruik gebeurde in deze studie door de psychiater. Mowat⁶ wijst erop dat de arts gekneld zit tussen de angst dat zijn patiënt een agressieve opstoot zal krijgen en de kans op ernstige ongewenste effecten van neuroleptica bij oude-

ren, zoals parkinsonisme, motoriekstoornissen, grotere valkans en aftakeling van de cognitie. Bij sommige atypische neuroleptica, zoals risperidon, zou de kans op CVA zelfs toenemen. Uit de meeste studies blijkt dat de afbouw van neuroleptica bij personen met dementie haalbaar is en dat de kans op toename van gedragsstoornissen gering is. Hierbij is het belangrijk om na te gaan of de patiënten vroeger al gedragsstoornissen vertoonden⁶. In Minerva pleitten we reeds voor (een geleidelijke) afbouw van neuroleptica bij de meeste, ook niet-demente patiënten^{7,8}. Een recent rapport toonde nogmaals het hoge verbruik aan van psychofarmaka (o.a. neuroleptica) in Belgische RVT's⁹. Huisartsen en CRA's zouden de stap moeten zetten naar systematisch afbouwen van neuroleptica in RVT's. Gebruik van het RVT-Formularium¹⁰ evenals meer training van de verpleegkundigen kunnen een eerste stap zijn.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat training en ondersteuning van het RVT-personeel een hulpmiddel kan zijn bij het afbouwen van neuroleptica bij patiënten met dementie. Uit andere studies blijkt dat het afbouwen van neuroleptica haalbaar is in de praktijk en ook leidt tot een reductie van hinderlijke ongewenste effecten.

Literatuur

1. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
2. Howard R, Ballard C, O'Brien J, Burns A; UK and Ireland Group for Optimization of Management in dementia. Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:714-7.
3. Rovner BW, Steele CD, Shmueli DS, Folstein MF. A randomized trial of dementia care in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:7-13.
4. Cohen-Mansfield J, Werner P. Management of verbally disruptive behaviors in nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M369-77.
5. Ballard C, O'Brien J, James I, et al. Quality of life for people with dementia living in residential and nursing home care: the impact of performance on activities of daily living, behavioral and psychological symptoms, language skills, and psychotropic drugs. *Int Psychogeriatr* 2001;13:93-106.
6. Mowat D. Withdrawing neuroleptic treatment from people with dementia, does not result in a significant change to their behaviour, psychiatric symptoms or quality of life. *Evid Based Ment Health* 2007;5:111.
7. De Meyere M. De nieuwe kleren van de Europese keizer. *Minerva* 2002;1(1):15-16.
8. Thapa PB, Meador KG, Gideon P. Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:280-6.
9. Vander Stichele R, Van de Voorde C, Elseviers M, et al. Geneesmiddelengebruik in de Belgische rust- en verzorgingstehuizen. KCE reports, vol. 47 A. Brussel: KCE, 2006.
10. RVT-Formularium 2007. Project Farmaka, Centre Académique de Médecine Générale UCL, Werkgroep Huisartsenformularium OCMW-Gent. www.formularium.be

Literatuur bij Koolhydraatarme diëten versus vetarme diëten, p. 95

1. Bravata DM, Sanders L, Huang J, et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets. A systematic review. *JAMA* 2003;289:1837-50.
2. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(1):45-47.
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
4. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
5. De Cort P. Het effect van gewichtsverlies en zoutbeperking op hypertensie bij ouderen. *Huisarts Nu (Minerva)* 1998;27(3):329-31.

Minerva *het vervolg op...*

In deze nieuwe Minervarubriek brengt de redactie in het kort nieuwe studies over onderwerpen die reeds eerder in Minerva verschenen. De redactie meent dat deze nieuwe studies geen volledige analyse vragen, maar toch de moeite zijn om onder uw aandacht te brengen. We kaderen de nieuwe gegevens in de eerder gepubliceerde Minervabesprekingen.



...Trommelvliesbuisjes en otitis media met effusie

Paradise et al. volgden 6 350 kinderen op (tussen 2 en 61 dagen oud). Voor de leeftijd van drie jaar hadden 429 kinderen een persisterende otitis media met effusie (OME). Bij deze kinderen plaatsten de onderzoekers trommelvliesbuisjes ofwel onmiddellijk, ofwel na negen maanden in geval van persisterende OME. Op de leeftijd van drie jaar werd bij deze kinderen het effect op taal-, cognitieve en psychosociale ontwikkeling geëvalueerd: het plaatsen van trommelvliesbuisjes had geen enkel effect. Hiervan verscheen de bespreking in Minerva 2002¹.

In 2007 publiceerden Paradise et al.² een volgende eva-

luatie (lezen, aandacht, sociale vaardigheden, schoolresultaten) van 391 van deze kinderen op de leeftijd van 9 tot 11 jaar. De resultaten zijn identiek.

In 2002 bespraken we ook een andere studie³. We besloten toen dat er geen bewijs was voor werkzaamheid van trommelvliesbuisjes, zodat een systematische opsporing van otitis media met effusie bij kinderen van 1 tot 2 jaar niet nuttig is.

De conclusie van Minerva blijft dus nog steeds: bij kinderen jonger dan 3 jaar met otitis media met effusie is een afwachting houding gerechtvaardigd.

Literatuur

1. Van Balen F. Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7. Comment on Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001;344:1179-87.
2. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al.

Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2007;356:248-61.

3. Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;1(2):28-8. Comment on Rovers M, Van De Lisdonk E, Hartman M, et al. Screening en behandeling met trommelvliesbuisjes van jonge kinderen met OME. *Huisarts Wet* 2001;44:243-7.

...Topische NSAID's bij artrose

Rother et al.¹ vergeleken de werkzaamheid van ketoprofen gel + oraal placebo versus celecoxib 100 mg + placebogel versus placebo oraal + placebogel bij 397 patiënten met een inflammatoire opstoot van gonartrose. Na zes weken behandeling was er 20% studie-uitval, significant meer pijnvermindering en globale tevredenheid met het topische NSAID en celecoxib dan met placebo. Er was echter geen significant verschil voor functionele aspecten. De lokale en de orale NSAID's waren even werkzaam. Het lokale NSAID gaf niet meer ongewenste effecten dan placebo. De studie had echter onvoldoende power om hiervoor een verschil aan te tonen.

In 2005 bespraken we een meta-analyse^{2,3} over dit onderwerp. We concludeerden dat lokale NSAID's, vergeleken met placebo, meer pijnvermindering en een

functionele verbetering geven in de eerste twee weken van de behandeling, maar niet meer na vier weken. De lokale en de orale NSAID's waren even werkzaam, maar door een duidelijke oververtegenwoordiging van studies met een positief effect (publicatiebias) in deze meta-analyse, kunnen de resultaten in twijfel worden getrokken³.

We beschikken nog altijd niet over gegevens over werkzaamheid op langere termijn. Ongewenste effecten, zowel lokaal als systemisch, zijn ook voor lokale NSAID's beschreven. Deze nieuwe studie verandert dus de vroegere conclusie van Minerva niet. De plaats van lokale NSAID's in de behandeling van artrose blijft nog steeds onduidelijk.

Literatuur

1. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transferome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2006.065128.
2. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of

topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.

3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.

Minerva *het vervolg op...*

In deze nieuwe Minervarubriek brengt de redactie in het kort nieuwe studies over onderwerpen die reeds eerder in Minerva verschenen. De redactie meent dat deze nieuwe studies geen volledige analyse vragen, maar toch de moeite zijn om onder uw aandacht te brengen. We kaderen de nieuwe gegevens in de eerder gepubliceerde Minervabesprekingen.



...Trommelvliesbuisjes en otitis media met effusie

Paradise et al. volgden 6 350 kinderen op (tussen 2 en 61 dagen oud). Voor de leeftijd van drie jaar hadden 429 kinderen een persisterende otitis media met effusie (OME). Bij deze kinderen plaatsten de onderzoekers trommelvliesbuisjes ofwel onmiddellijk, ofwel na negen maanden in geval van persisterende OME. Op de leeftijd van drie jaar werd bij deze kinderen het effect op taal-, cognitieve en psychosociale ontwikkeling geëvalueerd: het plaatsen van trommelvliesbuisjes had geen enkel effect. Hiervan verscheen de bespreking in Minerva 2002¹.

In 2007 publiceerden Paradise et al.² een volgende eva-

luatie (lezen, aandacht, sociale vaardigheden, schoolresultaten) van 391 van deze kinderen op de leeftijd van 9 tot 11 jaar. De resultaten zijn identiek.

In 2002 bespraken we ook een andere studie³. We besloten toen dat er geen bewijs was voor werkzaamheid van trommelvliesbuisjes, zodat een systematische opsporing van otitis media met effusie bij kinderen van 1 tot 2 jaar niet nuttig is.

De conclusie van Minerva blijft dus nog steeds: bij kinderen jonger dan 3 jaar met otitis media met effusie is een afwachende houding gerechtvaardigd.

Literatuur

1. Van Balen F. Trommelvliesbuisjes bij otitis media met effusie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(5):254-7. Comment on Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001;344:1179-87.
2. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al.

Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. *N Engl J Med* 2007;356:248-61.

3. Chevalier P. Systematisch trommelvliesbuisjes bij OME? *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;1(2):28-8. Comment on Rovers M, Van De Lisdonk E, Hartman M, et al. Screening en behandeling met trommelvliesbuisjes van jonge kinderen met OME. *Huisarts Wet* 2001;44:243-7.

...Topische NSAID's bij artrose

Rother et al.¹ vergeleken de werkzaamheid van ketoprofen gel + oraal placebo versus celecoxib 100 mg + placebogel versus placebo oraal + placebogel bij 397 patiënten met een inflammatoire opstoot van gonartrose. Na zes weken behandeling was er 20% studie-uitval, significant meer pijnvermindering en globale tevredenheid met het topische NSAID en celecoxib dan met placebo. Er was echter geen significant verschil voor functionele aspecten. De lokale en de orale NSAID's waren even werkzaam. Het lokale NSAID gaf niet meer ongewenste effecten dan placebo. De studie had echter onvoldoende power om hiervoor een verschil aan te tonen.

In 2005 bespraken we een meta-analyse^{2,3} over dit onderwerp. We concludeerden dat lokale NSAID's, vergeleken met placebo, meer pijnvermindering en een

functionele verbetering geven in de eerste twee weken van de behandeling, maar niet meer na vier weken. De lokale en de orale NSAID's waren even werkzaam, maar door een duidelijke oververtegenwoordiging van studies met een positief effect (publicatiebias) in deze meta-analyse, kunnen de resultaten in twijfel worden getrokken³.

We beschikken nog altijd niet over gegevens over werkzaamheid op langere termijn. Ongewenste effecten, zowel lokaal als systemisch, zijn ook voor lokale NSAID's beschreven. Deze nieuwe studie verandert dus de vroegere conclusie van Minerva niet. De plaats van lokale NSAID's in de behandeling van artrose blijft nog steeds onduidelijk.

Literatuur

1. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transferome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2006.065128.
2. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of

topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.

3. Chevalier P. Lokale NSAID's bij artrose. *Minerva* 2005;4(4):63-5.

Cluster gerandomiseerd onderzoek

Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt spreekt men van cluster randomisatie. Bijvoorbeeld, bij cluster randomisatie per huisartspraktijk worden alle patiënten die behoren tot de praktijken die aan de interventie zijn toegewezen aan die interventie onderworpen. De patiënten van de overige huisartspraktijken behoren tot de controlegroep. Voor het analyseren van op clusterniveau gerandomiseerde studies zijn multilevel technieken vereist.

Dwarsdoorsnede-onderzoek

Dit is een vorm van observationeel epidemiologisch onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Een voorbeeld is het bepalen van de prevalentie van een ziekte ('prevalentieonderzoek').

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)

Wanneer in studies continue uitkomsten op verschillende schalen worden gemeten kan men de gemiddelden vergelijken door ze te standaardiseren. Dit gebeurt door het verschil tussen de twee gemiddelden in interventie- en controlegroep te delen door een schatting van de standaard deviatie binnen de groepen.

Prevalentiestudies

Zie dwarsdoorsnedeonderzoek

Gewogen gemiddelde verschil

Continue uitkomsten worden meestal weergegeven als een gemiddelde. Van elke studie kan een gemiddeld verschil (mean difference) tussen interventie- en controlegroep worden berekend. In een meta-analyse kan men per studie een wegingsfactor toekennen die gelijk is aan $1/\text{variantie}$ (of standaarddeviatie) van het gevonden gemiddelde verschil in die studie. Dit is het gewogen gemiddelde verschil of 'weighted mean difference' (WMD).

Random effects model

Indien er statistische heterogeniteit bestaat tussen studies kan men ofwel niet poolen ofwel bij analyse gebruik maken van het random effects model. Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariantie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Publicatiebias

Indien publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, is er sprake van publicatiebias. Deze vorm van vertekening is belangrijk bij meta-analyses. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld het maken van een funnel plot.

I² test van Higgins of Egger

Deze statistische test onderzoekt of er sprake is van inconsistentie van de resultaten van studies in een meta-analyse. De I^2 geeft het percentage variantie aan tussen de studies, dat aan heterogeniteit en niet aan het toeval moet worden toegeschreven. Een $I^2 < 25\%$ duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en $> 50\%$ op belangrijke heterogeniteit.

Sensitiviteitsanalyse

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren die de resultaten het meest beïnvloeden.

Last observation carried forward

Bij deze analysemethode beschouwt men de laatste observatie van elke persoon die aan de studie heeft deelgenomen als uitkomst, ook als het tijdstip van observatie niet samenvalt met het in de studie vooropgestelde tijdstip van uitkomstmeting.

Non-inferiority

In een non-inferiority studie wil men niet aantonen dat een nieuw medicament 'even werkzaam' is als de controlebehandeling, maar dat het 'niet minder werkzaam' is. De nulhypothese stelt dat de behandeling waarmee wordt vergeleken duidelijk werkzaam is dan het nieuwe medicament. Indien het verschil tussen de behandelingen gelijk is aan of groter is dan een afgesproken waarde, noemen we het nieuwe medicament 'inferieur' aan de controlebehandeling. De nulhypothese verwerpen betekent hier dat het vastgestelde verschil kleiner is dan wat we belangrijk vinden.