

Nonabsorberbare disakkarider til behandling af hepatisk encefalopati – en systematisk oversigt over randomiserede, kliniske forsøg – sekundærpublikation

Læge Bodil E. Als-Nielsen, læge Lise Lotte Gluud, overlæge Christian N. Gluud

H:S Rigshospitalet, Copenhagen Trial Unit, Center for klinisk interventionsforskning

Resumé

Introduktion: Formålet var at vurdere effekten af nonabsorberbare disakkarider (lactulose og lactitol) hos patienter med hepatisk encefalopati (HE).

Materialer og metoder: Systematisk oversigt (Cochrane *review*). Vi inkluderede randomiserede forsøg, hvor behandling af HE med nonabsorberbare disakkarider blev sammenlignet med ingen behandling, placebo, eller antibiotika. De primære effektmål var patienter uden forbedring af HE og død.

Resultater: Toogtyve forsøg blev inkluderet. Sammenlignet med placebo eller ingen behandling syntes nonabsorberbare disakkarider at reducere risikoen for ikke at opnå forbedring af HE (relativ risiko (RR) 0,62; 95% sikkerhedsgrænser (CI) 0,46-0,84; seks forsøg). Dette resultat kan reflektere bias, idet man i forsøg med høj metodisk kvalitet ikke fandt nogen signifikant effekt af nonabsorberbare disakkarider (RR 0,92; 95% CI 0,42-2,04; to forsøg). Sammenlignet med placebo eller ingen behandling havde nonabsorberbare disakkarider ingen signifikant effekt på død (RR 0,41; 95% CI 0,02-8,68, fire forsøg). Nonabsorberbare disakkarider var signifikant dårligere end antibiotika til at reducere risikoen for ikke at opnå forbedring af HE (RR 1,24; 95% CI 1,02-1,50; ti forsøg), men der var ingen forskel på død (RR 0,90; 95% CI 0,48-1,68; fem forsøg).

Diskussion: Der er ikke evidens for at bruge nonabsorberbare disakkarider til behandling af patienter med HE. Antibiotika havde en signifikant bedre effekt end nonabsorberbare disakkarider på forbedring af HE, men det er usikkert, om denne effekt har klinisk betydning. Nonabsorberbare disakkarider bør ikke bruges som komparator i randomiserede forsøg inden for dette område.

Hepatisk encefalopati (HE) er betegnelsen for et neuropsykiatrisk syndrom, der kan udvikles hos patienter med akut eller kronisk leversvigt. Det er karakteriseret af en påvirket hjernefunktion og spænder fra lette personlighedsforandringer til dyb coma.

Behandlingen af HE retter sig mod at reducere produktionen og absorptionen af ammonium, som menes at være involveret i patogenesen [1, 2]. Siden 1980'erne har nonabsorber-

bare disakkarider (lactulose og lactitol) været en del af standardbehandlingen af HE [3].

Vi lavede en systematisk oversigt over randomiserede forsøg for at vurdere effekten af nonabsorberbare disakkarider i behandlingen af HE og sammenligne effekten af nonabsorberbare disakkarider med antibiotika.

Materiale og metoder

Den systematiske oversigt er baseret på en publiceret protokol [4] og rapporteret i henhold til QUOROM-erklæringen [5].

Litteratursøgning

Vi søgte efter randomiserede forsøg i Cochrane Hepato-Biliær Gruppens register over randomiserede forsøg, Cochrane-biblioteket, MEDLINE og EMBASE frem til marts 2003. Vi gennemgik referencelisterne i relevante artikler samt kontaktede eksperter og medicinalindustrien for relevante forsøg.

Udvælgelse

Vi inkluderede alle randomiserede forsøg, hvor behandling af HE med nonabsorberbare disakkarider (lactulose eller lactitol) blev sammenlignet med placebo, ingen behandling eller antibiotika. De inkluderede patienter havde akut, kronisk eller minimal HE.

Vurdering af intern validitet

To forfattere vurderede uafhængigt forsøgenes metodiske kvalitet [6, 7] ud fra tre komponenter: genereringen af allokeringssekvensen (klassificeret som adækvat, hvis baseret på computergenererede tilfældige numre og tabel af tilfældige numre eller lignende), skjult allokering (klassificeret som adækvat, hvis baseret på central randomisering og forseglede konvolutter eller lignende), og blinding (klassificeret som adækvat, hvis forsøget var beskrevet som dobbeltblindt, eller hvis vurderingen af effektmål var blindet). Vi klassificerede forsøg med adækvat skjult allokering og blinding som høj kvalitet.

Ekstraktion af data

To forfattere ekstraherede uafhængigt data fra hvert forsøg. Vores effektmål var patienter uden forbedring af HE, død og bivirkninger. Forbedring var defineret som en delvis eller fuldstændig resolution af kliniske eller subkliniske symptomer på HE.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Datasyntese

Vi udregnede den relative risiko for hvert effektmål. Vi undersøgte statistisk heterogenitet ved χ^2 -test med signifikans sat til $p < 0,1$. Vi foretog på forhånd planlagte subgruppeanalyser, hvor vi stratificerede forsøg efter kvalitet (høj og lav) og typen af HE (akut, kronisk, og minimal).

Resultater

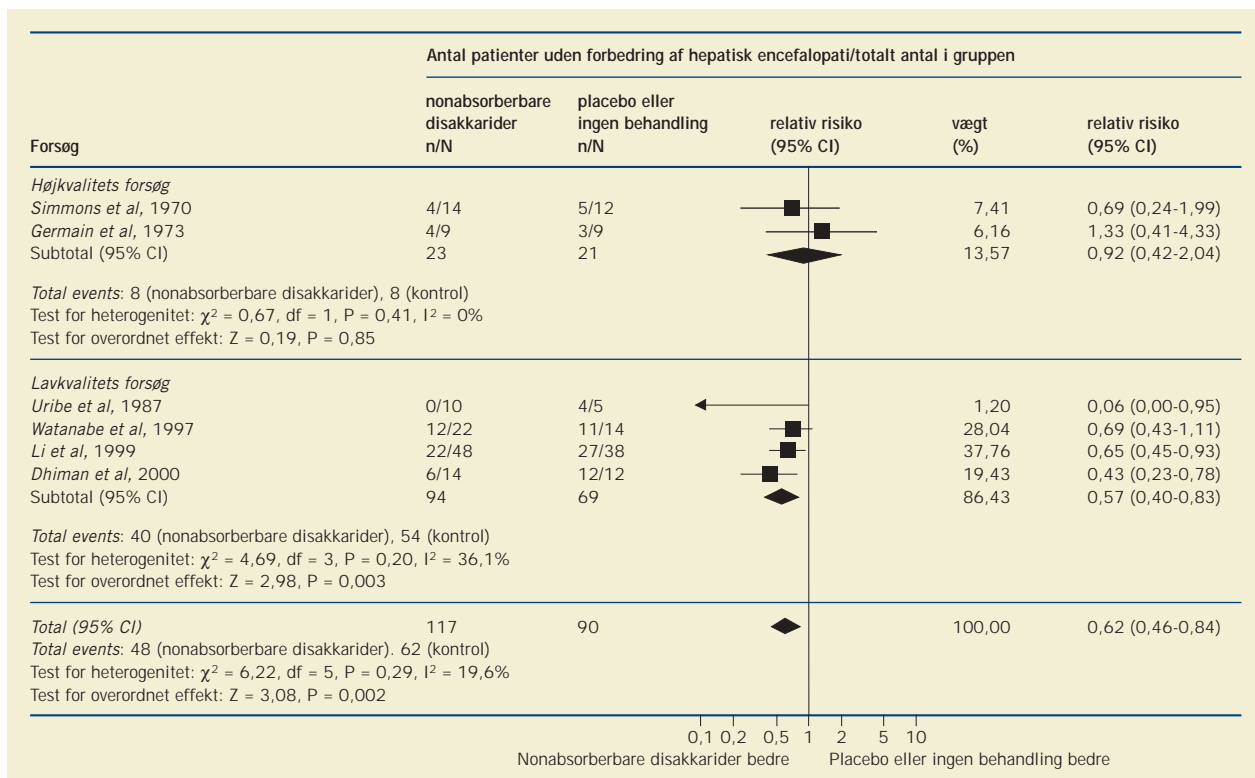
Vi inkluderede 22 forsøg, hvori lactulose eller lactitol blev sammenlignet med placebo, ingen behandling eller antibiotika. I atten forsøg benyttede man et parallelgruppedesign og i fire et overkrydsningsdesign. Alle forsøg var beskrevet som randomiserede. Vi klassificerede ni forsøg som værende af høj kvalitet.

Lactulose eller lactitol versus placebo eller ingen behandling

I ti forsøg med 280 patienter blev lactulose eller lactitol sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Alle patienter havde cirrose og akut (et forsøg), kronisk (fire forsøg), akut eller kronisk (et forsøg) eller minimal HE (fire forsøg). I otte forsøg vurderedes oral lactulose, i et forsøg oral lactitol og i et forsøg lactitol klyx. Den gennemsnitlige døgndosis af lactulose spændte fra 30 g til 84 g (median 59 g). I seks forsøg var dosis justeret, så patienten fik 2-3 bløde afføringer daglig. Den mediane behandlingstid var 15 dage (spændvidde 5 til 360

dage). I ingen af forsøgene blev der fulgt op på patienterne efter behandlingsophør.

Forsøgsresultaterne var homogene. Sammenlignet med placebo eller ingen behandling syntes lactulose og lactitol at reducere risikoen for ikke at opnå forbedring af HE (relativ risiko (RR) 0,62; 95% sikkerhedsgrænser (CI) 0,46-0,84; seks forsøg (Figur 1)). Dette resultat var ikke robust, når forsøgene blev stratificeret efter kvalitet. I forsøg med høj kvalitet blev der ikke fundet nogen signifikant effekt af lactulose eller lactitol (RR 0,92; 95% CI 0,42-2,04; to forsøg (Figur 1)), hvorimod der i forsøg af lav kvalitet blev fundet, at lactulose eller lactitol signifikant forbedrede HE (RR 0,57; 95% CI 0,40-0,83; fire forsøg (Figur 1)). Denne forskel i behandlingseffekt var ikke signifikant ($p = 0,3$ ved test for interaktion). Begivenhedsraten (dvs. proportionen af patienter, der ikke opnåede forbedring af HE) i kontrolgrupperne var signifikant relateret til den metodiske kvalitet (højkvalitets forsøg 38%, lavkvalitets forsøg 78%; $p = 0,0005$ ved χ^2 -test). Der var ikke signifikant forskel på behandlingseffekten af akut, kronisk og minimal HE. Der var ingen signifikant effekt af lactulose eller lactitol på akut (RR 0,27; 95% CI 0,02-3,28; to forsøg) eller kronisk HE (RR 1,33; 95% CI 0,41-4,33; et forsøg). I forsøg omfattende patienter med minimal HE fandt man, at lactulose eller lactitol havde signifikant effekt på forbedring af HE vurderet på baggrund af forskellige psykometriske tests (RR 0,61; 95% CI 0,47-0,79; tre forsøg). Disse forsøg var alle af lav kvalitet.



Figur 1. Antal patienter uden forbedring af symptomer på hepatisk encefalopati i forsøg, hvor nonabsorberbare disakkarider sammenlignes med placebo eller ingen behandling, stratificeret efter metodisk kvalitet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Sammenlignet med placebo eller ingen behandling havde lactulose og lactitol ingen signifikant effekt på død (RR 0,41; 95% CI 0,02-8,68; fire forsøg). Data vedrørende bivirkninger var utilstrækkeligt rapporteret i forsøgene, hvorfor vi ikke kunne lave en pålidelig metaanalyse af dette effektmål. Ingen af de rapporterede bivirkninger var alvorlige, og alle var af gastrointestinal natur (diaré, flatulens, mavesmerter eller kvalme).

Lactulose eller lactitol versus antibiotika

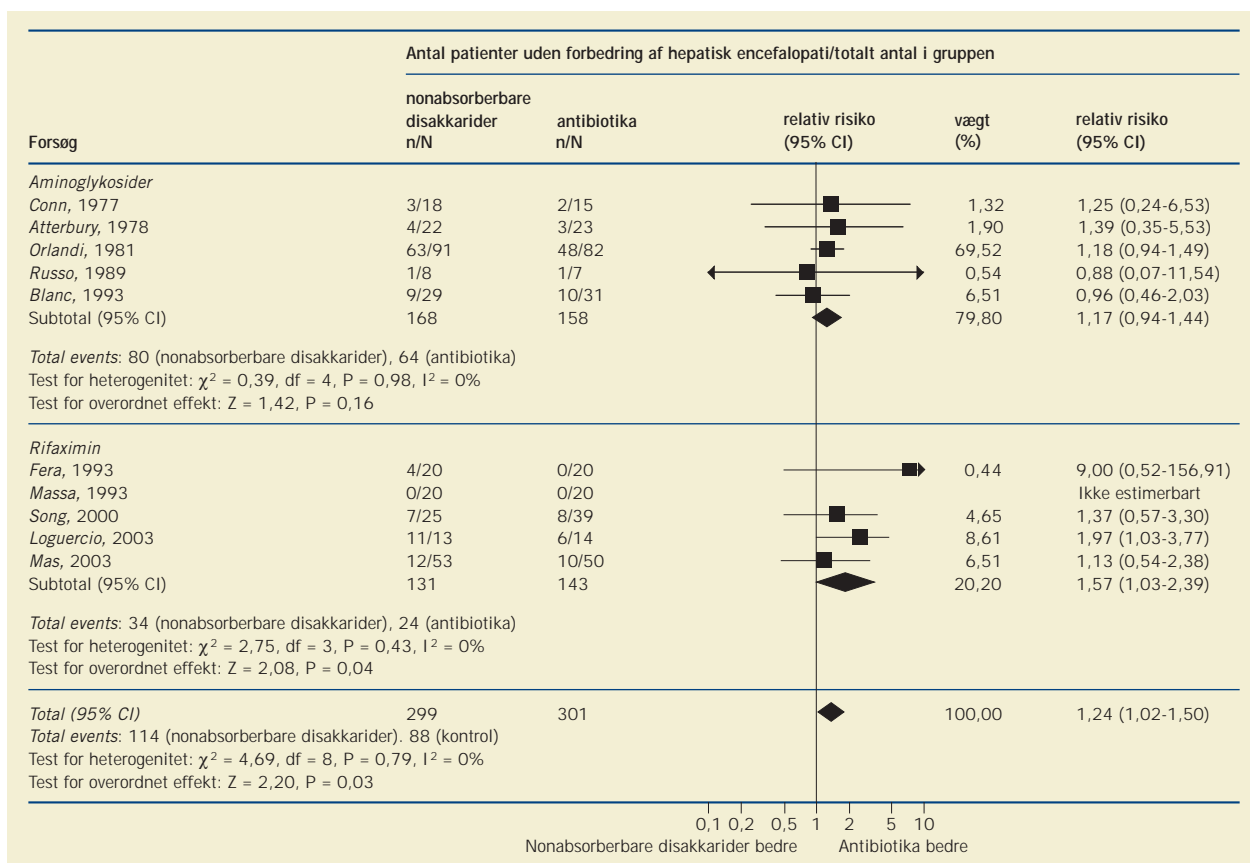
I tolv forsøg med 698 patienter sammenlignede man lactulose eller lactitol med antibiotika. Alle patienter havde cirrose og akut (tre forsøg), kronisk (fem forsøg), akut eller kronisk (et forsøg) eller formodet kronisk HE (tre forsøg). I ni forsøg vurderede man oral lactulose og i tre forsøg oral lactitol. Den gennemsnitlige døgndosis af lactulose spændte fra 30 g til 120 g (median 59 g) og af lactitol fra 30 g til 60 g (median 60 g). Antibiotika var neomycin (tre forsøg), ribostamycin (et forsøg) vancomycin (et forsøg), eller rifaximin (syv forsøg). Den mediane behandlingstid var 15 dage (spændvidde 5-90 dage). I to forsøg blev patienterne fulgt efter behandlingsophør.

Forsøgsresultaterne var homogene. Sammenlignet med antibiotika havde patienter på lactulose eller lactitol en signi-

fikant højere risiko for ikke at forbedre HE (RR 1,24; 95% CI 1,02-1,50; ti forsøg, (Figur 2)). Der var ikke signifikant forskel på behandlingseffekten af aminoglykosider og rifaximin (p = 0,2 ved test for interaktion) eller forsøg stratificeret efter kvalitet eller typen af HE. Der var ingen signifikant forskel på forekomsten af død mellem nonabsorberbare disakkarider og antibiotika (RR 0,90; 95% CI 0,48-1,67; fem forsøg) eller på bivirkninger (RR 1,62; 95% CI 0,57-4,58; otte forsøg). Ingen af de rapporterede bivirkninger var alvorlige, og alle var gastrointestinale.

Diskussion

Der er ikke evidens for at lactulose eller lactitol bedrer patienter med HE. Vi fandt ikke nogen signifikant effekt af lactulose eller lactitol på patienter med akut eller kronisk HE. Kun i forsøg af lav kvalitet omfattende patienter med minimal HE blev det fundet, at lactulose signifikant forbedrede symptomerne på HE, vurderet på baggrund af forskellige ikkevaliderede psykometriske test. Den kliniske relevans af disse test er usikker [8]. Endvidere skyldtes den bedre effekt i lavkvalitetsforsøg ikke en højere forbedringsrate i lactulose- og lactitolarmen, men derimod en signifikant dårligere forbedringsrate i kontrolarmen. Dette fund er i overensstemmelse med den empiri-



Figur 2. Antal patienter uden forbedring af symptomer på hepatisk encefalopati i forsøg, hvor nonabsorberbare disakkarider sammenlignes med antibiotika, stratificeret efter typen af antibiotika.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

ske evidens, der har vist, at man i forsøg af lav kvalitet signifikant overvurderer de gavnlige effekter af behandlinger [6, 7]. Vores overordnede resultat kan reflektere bias pga. lav metodisk kvalitet [6, 7], publikationsbias [9] og effektmålsbias [10].

Lactulose er en del af standardbehandlingen af HE. Da det blev introduceret, viste de få forsøg, hvor lactulose blev sammenlignet med placebo, imidlertid ingen gavnlige effekt [11, 12]. Alligevel blev det implementeret i klinisk praksis, fordi man i to forsøg fandt, at det var lige så virkningsfuldt som neomycin [13, 14], der havde været en del af standardbehandlingen af HE siden 1957 [15]. Der er to faldgruber i dette ræsonnement. For det første er effekten af neomycin aldrig blevet dokumenteret. Vi har kun identificeret et randomiseret forsøg, hvori man sammenlignede neomycin med placebo [16], og et, hvori man sammenlignede neomycin plus lactulose [17] med placebo til patienter med akut HE. I begge forsøg fandt man ingen signifikant gavnlige effekt af neomycin. For det andet blev det vurderet, at lactulose var lige så virkningsfuldt som neomycin, fordi forbedringsraten i de to interventionsgrupper ikke var signifikant forskellig [13, 14]. Begge forsøg var imidlertid meget små [13, 14], og i ingen af dem blev der rapporteret om materialestørrelseberegninger baseret på en ækvivalenshypotese eller angivet en ækvivalensmargin [18, 19]. Det vil kræve langt flere end de 78 patienter i disse to forsøg, for at fastslå at lactulose og neomycin har sammenlignelige effekter.

I nye forsøg har man efterfølgende sammenlignet andre antibiotika med nonabsorberbare disakkarider i behandlingen af HE. Ingen af forsøgene var designet som ækvivalensforsøg, og alle havde langt fra statistisk styrke til at kunne påvise ækvivalens. Alligevel konkluderede man i alle forsøgene ækvivalens grundet mangel på statistisk signifikante forskelle. Det lader til, at forskningen fortløbende er blevet bygget op omkring utilstrækkelig evidens og inadækvate metoder. Vores analyser indikerer, at antibiotika har en statistisk signifikant bedre effekt end nonabsorberbare disakkarider på forbedring af HE. Det er dog usikkert, om denne effekt har klinisk betydning. Endvidere bør man tage i betragtning, at der i placebo-kontrollerede forsøg ikke er vist nogen effekt af antibiotika på HE [16, 17], at der er risiko for multiresistens [20] og potentiel risiko for alvorlige bivirkninger [13]. Vi må derfor konkludere, at der også er utilstrækkelig evidens til at anbefale antibiotika i behandlingen af HE.

Nonabsorberbare disakkarider er blevet introduceret i klinisk praksis på trods af manglende videnskabelig dokumentation for behandlingens virkning. Dette medfører tre fundamentale problemer. For det første får patienter en behandling, som, vi ikke ved, virker. Det er muligt, behandlingen er gavnlige, det er muligt, den er skadelig, og endelig er det muligt, at den hverken gør fra eller til. For det andet er der modstand mod at lave randomiserede forsøg, der sammenligner lactulose eller lactitol med placebo, fordi det betragtes som uetisk. For det tredje afprøves ny medicin til behandling af HE i ran-

domiserede forsøg, hvor lactulose oftest bruges som komparator. Nye behandlinger bliver således betragtet som effektive, hvis forbedringsraten ikke adskiller sig signifikant fra gruppen behandlet med lactulose, skønt forsøgene langtfra har statistisk styrke til at kunne påvise ækvivalens. Dette er yderst problematisk. Nonabsorberbare disakkarider bør ikke bruges om komparator i randomiserede forsøg, før andre forsøg har vist, at lactulose eller lactitol har en signifikant gavnlige effekt på HE.

Korrespondance: *Bodil Als-Nielsen*, Copenhagen Trial Unit, Center for klinisk interventionsforskning, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: bodil.a@ctu.rh.dk

Antaget: 9. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Pga. begrænsningerne for omfanget af parallelpublikationer er referencerne til de 22 randomiserede forsøg, der indgår i den systematiske oversigt, ikke medtaget. Disse kan findes på www.bmj.com eller i Cochrane Library på www.cochrane.org

This article is an abbreviated version of a study first reported in the *British Medical Journal* 2004;328:1046-50. The full version of this article appears on www.bmj.com

Litteratur

- Bircher J, Muller J, Guggenheim P et al. Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. *Lancet* 1966;1:890-2.
- Weissenborn K. Recent developments in the pathophysiology and treatment of hepatic encephalopathy. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1992;6:609-30.
- Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-76.
- Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273:408-12.
- Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodological quality and discrepancies between small and large randomized trials in meta-analyses. *Ann Int Med* 2001;135:982-9.
- Weissenborn K. Minimal hepatic encephalopathy: a permanent source of discussion. *Hepatology*. 2002;35:494-6.
- Egger M, Juni P, Bartlett C et al. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003;7:1-76.
- Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
- Germain L, Frexinos J, Louis A, et al. Double blind study of lactulose in 18 patients with chronic hepatic encephalopathy after portocaval shunt. *Arch Fr Mal App Dig* 1973;62:293-302.
- Simmons F, Goldstein H, Boyle JD. A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1970;59:827-32.
- Conn HO, Leevy CM, Vlacevic ZR et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
- Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
- Dawson AM, McLaren J, Sherlock S. Neomycin in the treatment of hepatic coma? *Lancet* 1957;273:1263-8.
- Strauss E, Tramote R, Silva EP et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-5.
- Blanc P, Daures JP, Liautard J et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1063-8.
- Pocock SJ. The size of a clinical trial. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1983:123-142.
- Piaggio G, Pinol AP. Use of the equivalence approach in reproductive health clinical trials. *Stat Med* 2001;20:3571-7.
- Hunter PA. Coping with the rising tide of resistance to antimicrobial agents. *Drug News Perspect* 2001;14:309-17.