



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud februari 2018 volume 17 nummer 1

Editoriaal

Meer doen met minder?

Marc Lemiengre

2

Minerva

- Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden
Pierre Chevalier 3
- Risico van borstkanker en ovariumkanker bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- en BRCA2-
genmutatie
Jean-Paul Sculier 8
- Lumbale spinale stenose: werkzaamheid van (eventueel herhaalde) epidurale infiltraties?
Pierre Chevalier 12

EBM-begrippen

Populatie attributieve fractie

Michel Vanhaeverbeek

17



Meer doen met minder?

Binnen het economisch discours is dit een slogan die meermaals gebruikt wordt. Nuchtere mensen weten dat dit een leugen is. Mevrouw De Block wil meer inzetten op de implementatie van EBM in de praktijk (vandaar dat het woord EBPractice in de Belgische context nu ‘bon ton’ is) en ze wenst dat te doen binnen een gesloten budget. Dat komt erop neer dat de verschillende instanties die momenteel betrokken zijn bij de ontwikkeling en verspreiding van EBM, geconfronteerd worden met een ingrijpende budgetvermindering van 25%. Dat heeft binnen het landschap tot belangrijke verschuivingen geleid. Het project Onafhankelijke Artsenbezoekers werd opgeschort en Farmaka ging op in het BCFI. Voor wie interesse heeft voor geschiedenis: Farmaka is actief sinds 1979 en is al die tijd de promotor geweest van onafhankelijke informatie over medicatie voor artsen.

Minerva moet het doen met 25% minder budget. We zijn eerlijke en nuchtere mensen en voor ons is er enkel de optie dat we minder kunnen doen met minder. Volgende keuzes werden gemaakt. Voorlopig zullen we de logistieke structuur die de werking van Minerva ondersteunt, niet afbouwen. Deze mensen zijn te belangrijk omdat ze het werk van de redactie ondersteunen (selecties verzamelen, contacten leggen met auteurs, website onderhouden, redactie aansturen, boekhouding bijhouden, teksten corrigeren, vertalen, enzovoort). Deze keuze heeft als belangrijkste consequentie dat de totaliteit van de besparing weegt op de productie van de besprekingen. Wanneer we dit economisch bekijken, verliezen we hier ongeveer 60% van ons inzetbaar budget om tekstschrijvers en redactieleden te betalen.

De redactie heeft dus gezocht naar uitwegen om met veel minder toch nog een zichtbare productie van teksten aan te houden. Zij screent wekelijks enkele tientallen abstracts van onderzoeksrapporten om net deze relatief zeldzame publicaties te vinden die voldoen aan de criteria voor een korte of uitgebreide bespreking. We willen dit unieke selectieproces graag voortzetten. Maar, deze keuze impliceert wel dat we per nummer nog maximaal twee uitgebreide duidingen zullen publiceren, al of niet aangevuld met een editoriaal of een bijdrage over een methodologisch probleem, en daarnaast tot zeven korte duidingen. Deze inkrimping van ongeveer 30% die onvermijdelijk is, zal grotendeels gedragen worden door het voluntariaat van de redactie.

We zijn als redactie niet euforisch door de opgedrongen inkrimping, integendeel, maar we kunnen slechts zoeken naar creatieve oplossingen. Het gebrek aan langetermijnvisie bij en het gebrek aan respect door de overheid voor wat Minerva in al die jaren bijgedragen heeft tot de verspreiding van EBM, is zeer confronterend. We hopen dat we deze schraalheid overleven om in betere tijden een nieuw elan te vinden.

Marc Lemiengre, hoofdredacteur

Mede namens het dagelijks bestuur van Minerva
Roy Remmen, An De Sutter, Didier du Boullay, Michel De Jonghe, Tom Poelman

Ann Vantournhout, Brenda Dierickx namens het secretariaat.

Nut van buprenorfine versus andere middelen bij de ontwenning van opioïden

Referentie

Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002025.pub5

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met afhankelijkheid van hoofdzakelijk opioïden het effect van buprenorfine op de intensiteit van de ontwenningssverschijnselen, de duur en de voltooiing van de behandeling, en de ongewenste effecten versus het effect van geleidelijk afgebouwde doses methadon, van alfa-2-adrenerge agonisten (clonidine, lofexidine), symptomatische geneesmiddelen, verschillende toedieningsschema's van buprenorfine, of placebo?

Achtergrond

Heroïne-afhankelijkheid leidt tot vroegtijdige sterfte, overdracht van HIV-virus en hepatitis C, en economische kosten op het vlak van medische zorg, verlies aan productiviteit, criminaliteit en sociaal welzijn (1). Voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid kan een substitutiebehandeling met methadon of buprenorfine ingesteld worden. Deze substitutiefase vermindert maar elimineert niet de ontwenningssverschijnselen en de zucht naar opioïden (craving) als gevolg van de ontwenning (2). In de maanden na de initiële ontwenningperiode kan craving periodiek heroptreden. Een veel bredere aanpak dan alleen geneesmiddelen is dus aangewezen. Het hier besproken zorgvuldig uitgevoerde systematische overzicht van de recente literatuur onderzoekt het relatieve nut van buprenorfine versus andere medicamenteuze opties voor de initiële ontwenning van opioïdenafhankelijkheid.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Issue 11, 2016), MEDLINE (1946 tot begin december 2016), EMBASE (tot 22 december 2016), PsycINFO (1806 tot half december 2016), Web of Science (tot 22 december 2016); websites die lopende studies registreren (bijvoorbeeld ClinicalTrials.gov); abstracts van congressen
- referentielijsten van alle relevante studies om bijkomende studies op te sporen
- contact met onderzoekers voor informatie over niet-gepubliceerde of onvolledige studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's over het effect van buprenorfine (alle toedieningsvormen) voor het verlichten van tekenen en symptomen bij opioïdenontwenning versus geleidelijk afgebouwde doses methadon (N=6), alfa-2-adrenerge agonisten (clonidine of lofexidine; N=14), symptomatische geneesmiddelen (bijvoorbeeld benzodiazepines, anti-emetica, antispasmodica, niet-opioïde analgetica) of placebo en verschillende toedieningsschema's van buprenorfine (N=7)

- informatie moest beschikbaar zijn over het soort geneesmiddel en de dosis, over patiëntkenmerken, tekenen en symptomen van de ontwenningsverschijnselen, ongewenste effecten en voltooiingsgraad van de behandeling
- exclusie van studies die buprenorfine (partiële agonist) combineerden met een opioïdantagonist (bijvoorbeeld naloxon)
- inclusie van 27 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 3 048 deelnemers die hoofdzakelijk van opioïden afhankelijk zijn en hiervoor een ontwenningskuur ondergaan
- de meeste studies vonden plaats in het ziekenhuis
- karakteristieken van de deelnemers: gemiddelde leeftijd van 25 tot 40 jaar in 21 studies; hoofdzakelijk mannen; in 17 studies ondergingen de meeste of soms alle deelnemers een ontwenning van heroïne (met of zonder methadon); afhankelijkheid van andere middelen varieerde sterk naargelang de studie en was soms een exclusiecriteria.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - intensiteit van de ontwenningsverschijnselen (piekscores en gemiddelde scores van de ontwenningsverschijnselen gedurende de ontwenningsperiode)
 - duur van de behandeling
 - aard en incidentie van ongewenste effecten: indien mogelijk onderscheid tussen klinisch relevante tekenen enerzijds en symptomen van ontwenning en ongewenste effecten eigen aan de geneesmiddelenbehandeling anderzijds (bijvoorbeeld hypotensie, droge mond)
 - voltooiing van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: aantal deelnemers dat na het beëindigen van de ontwenningsinterventie nog een verdere behandeling volgt
- resultaten uitgedrukt in **relatieve risico's (RR)** voor dichotome variabelen, in **gemiddeld verschil** voor continue variabelen met dezelfde meetmethodes in de studies en in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** voor continue variabelen met verschillende meetmethodes in de studies
- een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,2 wijst op een gering effect, 0,5 op een matig effect en 0,8 op een groot effect.

Resultaten

- buprenorfine versus geleidelijk afgebouwde doses methadon

| Intensiteit van ontwenningsverschijnselen gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI) | Ongewenste effecten | Gemiddelde duur van de behandeling gemiddeld verschil (95% BI) | Voltooiing van de ontwenningsbehandeling RR (95% BI) |
|---|----------------------------|--|--|
| geen meta-analyse mogelijk | geen meta-analyse mogelijk | 1,30 dagen (-8,11 tot +10,72 dagen) | 1,04 (0,91 tot 1,20) |

- buprenorfine versus clonidine of lofexidine

| Gemiddelde ontwenningsscore gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)* | Duur van de behandeling gestandaardiseerd gemiddeld verschil (95% BI)** | Voltooiing van de behandeling RR (95% BI) | Behandelingsstop wegens ongewenste effecten RR (95% BI) |
|--|---|--|---|
| -0,43 (-0,58 tot -0,28) | 0,92 (0,57 tot 1,27) | 1,59 (1,23 tot 2,06) NNT van 4 (3 tot 6) | 0,20 (0,04 tot 1,15) |

* Ernst van de ontwenning: minder met buprenorfine

** Duur van de behandeling: langer met buprenorfine

- geen verschil in incidentie van ongewenste effecten
- vergelijking van verschillende reductieschema's van de dosis buprenorfine: onvoldoende bewijskracht of uiteenlopende resultaten naargelang de gebruikte uitkomstmaten; geen besluiten mogelijk.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat buprenorfine effectiever is dan clonidine en lofexidine voor de aanpak van opioïdenontwenning op het vlak van ernst van de ontwenning, duur van de ontwenningbehandeling en kans op voltooiing van de behandeling. Buprenorfine en methadon lijken even effectief te zijn, maar de gegevens zijn beperkt. Het is mogelijk dat de ontwenningpatronen verschillend zijn voor de 2 geneesmiddelen en dat ontwenningverschijnselen sneller verdwijnen met buprenorfine.

Op basis van de huidige beschikbare evidentie is het niet mogelijk om besluiten te formuleren over de relatieve werkzaamheid van verschillende schema's om de dosis buprenorfine te verminderen. De uiteenlopende resultaten van de studies in deze systematische review suggereren dat meerdere factoren de respons op een afbouwschema kunnen beïnvloeden. Het al dan niet voorzien van een overgang naar verdere hervolpreventie met naltrexon in het initiële ontwenningplan is een factor die de respons zou kunnen beïnvloeden. Buprenorfine als hulp bij de overgang naar een behandeling met naltrexon is inderdaad een aspect dat verder onderzoek verdient.

De meeste deelnemers in de studies van deze systematische review zijn mannen. Geen enkele studie rapporteert resultaten in functie van het geslacht, zodat het niet mogelijk is om eventuele verschillen tussen mannen en vrouwen te onderzoeken. Om voor iedere persoon de meest geschikte interventie te kunnen kiezen, zou het relevant zijn om in verder onderzoek geslacht op te nemen als een factor die de respons op een ontwenningbehandeling kan beïnvloeden.

Financiering van de studie

Drug and Alcohol Services South Australia; Commonwealth Department of Health and Ageing (Australië).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten uitgebreid naar gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies (*zie samenvatting*). De extractie van de gegevens gebeurde door 1 auteur maar bij twijfel werden de andere auteurs geraadpleegd. De auteurs evalueerden de risico's van bias in de geïncludeerde studies op basis van de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration (3): randomiseringsmethode, concealment of allocation (geheimhouding van de toewijzing), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias. Volgens de auteurs is er in 12

studies een sterk verhoogd risico van bias voor minstens 1 van de 7 domeinen. Ze evalueerden ook de methodologische kwaliteit van de studies (**interne en externe validiteit**) volgens de GRADE-score.

Interpretatie van de resultaten

In de geraadpleegde literatuur is er geen duidelijk verschil vastgesteld tussen buprenorfine en methadon voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid. Het is echter mogelijk dat het patroon van de ontwenningverschijnselen tussen beide behandelingen verschillend is. In sommige studies trad de piek van ontwenningverschijnselen vroeger op in de buprenorfinegroep (dag 10) dan in de methadongroep (dag 15) en in de buprenorfinegroep waren de gemiddelde scores van de ontwenningverschijnselen lager in de laatste fase van de behandeling. Reboundverschijnselen na de ontwenningbehandeling zouden ook minder frequent optreden met buprenorfine. Deze bevindingen moeten nog bevestigd worden.

Buprenorfine is effectiever dan clonidine (13 gepubliceerde studies) en lofexidine (niet beschikbaar in België, 1 studie) voor de verbetering van de gemiddelde ontwenningsscores. Het niveau van bewijskracht is laag tot matig. Op zich is de langere behandelingsduur met buprenorfine geen probleem omdat de medicamenteuze ontwenning gepaard moet gaan met een meer globale aanpak en theoretisch gezien kan deze gemakkelijker opgestart worden als de medicamenteuze behandeling langer duurt. Dat moet echter nog bevestigd worden in onderzoek. Er is geen verschil vastgesteld in ongewenste effecten (evenwichtsstoornissen, droge mond en slaperigheid met clonidine versus hoofdpijn met buprenorfine) maar wel meer behandelingsstop wegens ongewenste effecten met clonidine. De methodologische kwaliteit van deze gegevens is echter te beperkt om definitieve besluiten te kunnen trekken. Het is wel aangetoond dat de deelnemers in de buprenorfinegroep frequenter de behandeling voltooiën (matig niveau van bewijskracht). Rekening houdend met al deze elementen lijkt het beter om buprenorfine te verkiezen boven clonidine.

Er zijn zeer weinig gegevens beschikbaar over de aanpak van ontwenning na een periode van substitutie met buprenorfine of methadon. Ook de behandeling na detoxificatie is zelden geëvalueerd. Bij de studies die dit onderzochten zijn er 4 die aantonen dat de deelnemers met buprenorfine als ontwenningbehandeling zich meer engageerden voor een nabehandeling dan deelnemers in de clonidine- of lofexidinegroep. In 1 studie is er geen verschil vastgesteld.

Over de optimale dosis en dosisreductie kunnen we geen besluiten formuleren. De uiteenlopende resultaten hiervoor hebben te maken met een verschillende studiecontext, heterogene resultaten en het al dan niet opnemen van naltrexon in het initiële behandelingsplan als onderhoudsbehandeling voor de preventie van herval.

Resultaten in perspectief

De auteurs van deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration vergelijken het nut van buprenorfine met andere middelen voor de medicamenteuze aanpak van opioïdenafhankelijkheid. De publicatie kadert in een reeks systematische reviews van de Cochrane Collaboration over de aanpak van opioïdenafhankelijkheid. Verschillende van deze reviews staan op naam van dezelfde auteursgroep als die van de hier besproken meta-analyse.

- Voor de werkzaamheid van alfa-2-adrenerge agonisten (26 RCT's met 1 728 deelnemers) is aangetoond dat deze geneesmiddelen effectiever zijn dan placebo voor de vermindering van de ernst van de ontwenningverschijnselen (RR van 0,32 met 95% BI van 0,18 tot 0,57) en op het vlak van voltooiing van de behandeling (RR van 1,95 met 95% BI van 1,34 tot 2,84 (matig niveau van bewijskracht)) (4). Er is geen significant verschil vastgesteld in werkzaamheid tussen alfa-2-adrenerge agonisten en een geleidelijke afbouw van de dosis methadon (behalve minder ongewenste effecten met methadon), maar deze evaluatie is beperkt tot een periode van 10 dagen.
- Over het effect van opioïdantagonisten met minimale sedatie (naltrexon of naloxon) in combinatie met alfa-2-adrenerge agonisten versus monotherapie met alfa-2-adrenerge agonisten besluit de Cochrane Collaboration dat deze aanpak 'haalbaar' is, maar dat het niet duidelijk is of deze aanpak de duur van de ontwenning vermindert of de overgang naar een behandeling met naltrexon vergemakkelijkt (5).

- Voor het effect van opioïdantagonisten met een aanzienlijk sedatief effect (of anesthesie) is geen meerwaarde aangetoond van deze behandelingen boven lichte sedatie en de risico's zijn potentieel aanzienlijk (6).
- Een geleidelijk afgebouwde dosis methadon is effectiever gebleken dan placebo, maar heeft geen meerwaarde boven andere behandelingen (alfa-2-adrenerge agonisten, opioïdantagonisten, anxiolytica) (7). Door de verschillen in studieprotocol zijn de gegevens van deze studies echter moeilijk te vergelijken.
- Voor het effect van de combinatie van psychosociale en farmacologische behandelingen versus een farmacologische behandeling in monotherapie (methadon en buprenorfine) besluit de Cochrane Collaboration dat de combinatiebehandeling het aantal deelnemers dat de behandeling stopt, vermindert (RR van 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,85), het gebruik van opioïden gedurende de behandeling vermindert (RR van 0,82 met 95% BI van 0,71 tot 0,93) en het gebruik van opioïden tijdens de follow-up vermindert (RR van 0,66 met 95% BI van 0,53 tot 0,82) (8). Het niveau van bewijskracht is echter gering door de vele methodologische beperkingen.
- Over het effect van een farmacologische ontwenningbehandeling bij adolescenten met opioïdafhankelijkheid werden slechts 2 studies gevonden met samen 190 deelnemers (9). Een meta-analyse was niet mogelijk, evenmin als besluiten formuleren.

Besluit van Minerva

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit en toont aan dat buprenorfine nuttig kan zijn bij de behandeling van opioïdenafhankelijkheid. Het effect van buprenorfine is waarschijnlijk hetzelfde als het effect van een geleidelijk afgebouwde dosis methadon (geen bewijs van verschil), maar groter dan het effect van clonidine.

Voor de praktijk

De aanbeveling van de SSMG over geneesmiddelenafhankelijkheid spreekt zich niet uit over de farmacologische behandeling van opioïdafhankelijkheid, maar benadrukt het belang van een multidisciplinaire aanpak en een cognitieve gedragstherapeutische benadering bij personen die opioïden gebruiken om het stopzetten te stimuleren (gering niveau van bewijskracht) (10).

De richtlijn van de ASAM (American Society of Addiction Medicine, 2015) over het gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van opioïdenafhankelijkheid vermeldt dat een ontwenning met geneesmiddelen de voorkeur geniet boven het plots stoppen met opioïden, dat de behandeling van ontwenningverschijnselen met methadon moet plaatsvinden tijdens een opname in het ziekenhuis, dat buprenorfine nuttig kan zijn in het kader van een psychosociale behandeling, dat de ontwenning zeer langzaam dient te gebeuren (verschillende maanden) en dat clonidine aanbevolen is op basis van consensus (11). De hulpverleners die deze behandelingen op zich nemen, moeten deskundig zijn op het vlak van de aanpak van geneesmiddelenafhankelijkheid.

De hier besproken systematische review toont aan dat er voor de behandeling van opioïdenafhankelijkheid waarschijnlijk geen verschil is tussen buprenorfine en een geleidelijk afgebouwde dosis methadon, dat buprenorfine waarschijnlijk effectiever is dan clonidine en dat er geen aanwijzingen zijn om buprenorfine te combineren met clonidine.

Referenties zie website

Risico van borstkanker en ovariumkanker bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- en BRCA2-genmutatie

Referentie

Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317:2402-16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Klinische vraag

Wat is het leeftijdsspecifieke risico van een eerste borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie en welke rol spelen de familiegeschiedenis en de mutatielocatie?

Achtergrond

Mutaties in BRCA1 en BRCA2 (BRAC=breast cancer), eiwitten die een belangrijke rol spelen bij het herstel van dubbelstrengsbreuken in het DNA, zouden aanleiding kunnen geven tot een verhoogd risico van ovariumkanker en borstkanker. Deze vaststelling is hoofdzakelijk gebaseerd op retrospectieve studies en ook op enkele kleine cohortstudies. Het risico is dus nog niet nauwkeurig geëvalueerd (1). Gezien de gevolgen van deze genmutaties op het vlak van preventiestrategieën (screening, preventieve mastectomie of ovariëctomie) is het van fundamenteel belang dat we beschikken over adequate gegevens uit prospectief onderzoek zodat we de betrokken vrouwen zo goed mogelijk kunnen informeren. De hier besproken studie is gebaseerd op de gegevens van een grote prospectieve cohort.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- prospectieve gegevens uit 3 verschillende consortia: International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS), Breast Cancer Family Registry (BCFR) en Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research Into Familial Breast Cancer (kConFab); voor het eerste consortium waren de gegevens beschikbaar van 7 666 draagsters gerekruteerd tussen 1997 en 2011 in 18 geneticacentra in Europa en Quebec; het tweede consortium had gegevens beschikbaar van 1 570 draagsters gerekruteerd in 6 centra van de V.S., Canada en Australië; het derde consortium includeerde 620 draagsters gerekruteerd op kankerafdelingen in Australië en Nieuw-Zeeland (opgevolgd sinds 1997); follow-up tot december 2013
- inclusiecriteria voor het risico van borstkanker: vrouwen zonder voorgeschiedenis van kanker en die geen preventieve mastectomie hadden ondergaan; opvolging tot optreden van 1 van volgende gebeurtenissen: leeftijd van 80 jaar, overlijden, bilaterale mastectomie of eerste kanker (alle vormen van kanker)
- inclusiecriteria voor het risico van ovariumkanker: vrouwen zonder voorgeschiedenis van ovariumkanker en die geen preventieve ovariëctomie hadden ondergaan; opvolging tot optreden van 1 van volgende gebeurtenissen: leeftijd van 80 jaar, overlijden, ovariëctomie of eerste kanker (alle vormen van kanker)
- inclusiecriteria voor het risico van contralaterale borstkanker: diagnose van eerste borstkanker vóór de datum van de laatste follow-up; vrouwen zonder voorgeschiedenis van eender welke vorm van kanker en die geen preventieve mastectomie hadden ondergaan

- inclusie van 9 856 vrouwen van wie 6 036 BRCA1- en 3 820 BRCA2-mutatiedraagsters; 3 886 draagsters in de analyse van het risico van borstkanker (mediane leeftijd van 38 jaar; **IQR** van 30 tot 46 jaar); 5 066 vrouwen in de analyse van het risico van ovariumkanker (mediane leeftijd van 38 jaar; IQR van 31 tot 47); 2 213 vrouwen in de analyse van het risico van contralaterale borstkanker (mediane leeftijd van 47 jaar; IQR van 40 tot 55).

Onderzoeksoepzet

- **prospectieve cohortstudie** van 3 verschillende cohorten
- actieve follow-up in alle studies op basis van vragenlijsten; gemiddelde interval tussen de vragenlijsten varieerde van 1,6 tot 8,7 jaar
- mediane follow-up: 5 jaar.

Uitkomstmeting

- jaarlijkse incidentie, gestandaardiseerde incidentieratio en cumulatieve risico's van borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker
- de incidentie van borstkanker en ovariumkanker werd door de vrouwen zelf gerapporteerd op basis van vragenlijsten
- schatting van de incidentie met intervallen van 10 jaar
- **Kaplan-Meier analyses** voor de berekening van de cumulatieve risico's; **Cox-regressie-analyses** voor de vergelijking van de risico's van BCRA1-draagsters met de risico's van BCRA2-draagsters.

Resultaten

- diagnose van eerste borstkanker bij 426 vrouwen, van ovariumkanker bij 109 vrouwen en van contralaterale borstkanker bij 245 vrouwen
- jaarincidentie en cumulatieve risico's: *zie tabel*

| Gen | Aantal vrouwen | Decennium waarin de eerste kanker optreedt of interval sinds de eerste borstkanker (jaren) | Decennium waarin een piekincidentie optreedt (jaren) | Piekincidentie (per 1 000 persoonjaren) (95% BI) berekend voor het decennium waarin een piekincidentie optreedt | Cumulatief risico tot 80 jaar voor eerste borstkanker en ovariumkanker; cumulatief risico voor contralaterale borstkanker 20 jaar na diagnose van eerste kanker (95% BI) |
|-----------------------------------|----------------|--|--|---|--|
| Eerste borstkanker | | | | | |
| BCRA1 | 2 276 | 21-30 | 41-50 | 28,3 (23,1 tot 34,7) | 72% (65% tot 79%) |
| BCRA2 | 1 610 | 21-30 | 51-60 | 30,6 (22,8 tot 41,1) | 69% (61% tot 77%) |
| Ovariumkanker | | | | | |
| BCRA1 | 2 905 | 31-40 | 61-70 | 29,4 (19,7 tot 43,8) | 44% (36% tot 53%) |
| BCRA2 | 2 161 | 31-40 | 61-70 | 10,3 (5,5 tot 19,1) | 17% (11% tot 25%) |
| Contralaterale borstkanker | | | | | |
| BCRA1 | 1 305 | <5 jaar | <5 jaar | 28,5 (22,1 tot 36,7) | 40% (35% tot 45%). |
| BCRA2 | 908 | <5 jaar | <5 jaar | 18,4 (12,6 tot 26,8) | 26% (20% tot 33%) |

- het risico van ovariumkanker en contralaterale kanker lijkt significant hoger voor BRCA1-draagsters; bij mutaties buiten de regio's was het risico van borstkanker hoger dan bij mutaties binnen de regio's (HR 1,46; 95% BI van 1,11 tot 1,93; p=0,007)
- familiale voorgeschiedenis kan het risico van borstkanker verhogen onafgezien van genetische afwijkingen; het risico van borstkanker neemt toe bij een toenemend aantal eerste- en tweedegraadsverwanten met de diagnose van borstkanker, zowel voor BRCA1-draagsters (cumulatief risico tot 70 jaar van 73% (95% BI van 65% tot 80%) versus 53% (95% BI van 39% tot 69%)) als bij BRCA2-draagsters (cumulatief risico tot 70 jaar van 65% (95% BI van 56% tot 74%) versus 39% (95% BI van 25% tot 56%))
- familiale voorgeschiedenis van ovariumkanker verhoogt het risico van ovariumkanker niet, maar wel het risico van borstkanker bij BRCA1-draagsters en in geval van eerstegraadsverwanten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun bevindingen toelaten om het risico van kanker in te schatten bij BRCA1- en BRCA2-draagsters op basis van een prospectieve gegevensverzameling en dat de resultaten de potentieel belangrijke rol aantonen van de familiale voorgeschiedenis en van de mutatielocatie bij de evaluatie van het risico.

Financiering van de studie

Cancer Research–UK.

Belangenconflicten van de auteurs

5 van de 15 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van of banden te hebben met de farmaceutische industrie; 1 auteur bezit BRCA1- en BRCA2-patenten; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie brengt de gegevens samen van 3 cohorten in Westerse landen met BRCA1- en BRCA2-draagsters. Deze vrouwen werden prospectief opgevolgd om het risico van borstkanker en ovariumkanker te kunnen evalueren. De IBCCS-studie was de grootste cohort en rekruteerde vrouwen in genetische centra. De 2 andere cohorten (BCFR en kConFab) includeerden draagsters die opgevolgd werden via de follow-up van families.

De sterkte van deze studie is de prospectieve opvolging van BRCA1- en 2-mutatiedraagsters gedurende heel wat jaren vooraleer kanker optreedt. De opvolging is echter hoofdzakelijk gebaseerd op vragenlijsten die beantwoord werden met variabele intervallen. Waar mogelijk raadpleegden de onderzoekers ook overlijdens- of kankerregisters. Ze geven geen informatie over de inhoud van de vragenlijsten en het interval tussen de afname van 2 vragenlijsten is soms zeer lang. Alle gegevens zijn gebaseerd op zelfrapportage. Er was dus geen informatie beschikbaar over meer medische aspecten zoals het fenotype van de tumoren. Na het optreden van een eerste kanker (zowel borstkanker, ovariumkanker of andere) volgden de onderzoekers de vrouwen niet verder op. Dat is een beperking van de studie, alhoewel het niet de doelstelling was.

Er zijn nog andere vormen van bias mogelijk in deze studie. De opgevolgde groep is niet samengesteld op basis van de algemene populatie, maar op basis van vrouwen zonder kanker die draagsters zijn van een genmutatie, opgespoord naar aanleiding van een familiale voorgeschiedenis. Selectiebias is hier dus mogelijk. De geïncludeerde populatie weerspiegelt waarschijnlijk maar een klein deel van de reële betrokken populatie. Voor de analyse van de invloed van de familiale voorgeschiedenis hangt het aantal gerapporteerde gevallen uiteraard af van het aantal verwanten en van de goede communicatie tussen familieleden. Het aantal vrouwen zonder gegevens bij follow-up bedroeg slechts 7% (0% tot 13%).

In een analyse die vergelijkbaar is met een sensitiviteitsanalyse konden de auteurs geen verschil vaststellen in risico tussen de 3 cohorten en ook niet tussen de landen van herkomst van de draagsters. Tot slot bestaat de populatie van deze studie alleen uit vrouwen in Westerse landen (Europa, Noord-Amerika, Australië en Nieuw-Zeeland) en is het risico van borstkanker bij mannen dus niet onderzocht.

Resultaten in perspectief

De grote bijdrage van de studie van het BRCA1- en BRCA2 Cohort Consortium bestaat in de prospectieve evaluatie van het risico om borstkanker of ovariumkanker te ontwikkelen bij vrouwen die draagster zijn van een belangrijke mutatie. Het risico is hoog tot zelfs zeer hoog (80% tot 80 jaar voor een eerste borstkanker) en start op relatief vroege leeftijd. De bevindingen gaan in dezelfde richting als de resultaten van retrospectieve studies (2-5).

De toename van het risico roept de vraag op naar screening van borstkanker, ovariumkanker en contralaterale borstkanker in deze specifieke context (6-9) en het gebruik van MRI met de kans op door straling veroorzaakte kanker. Het verhoogde risico brengt ook de problematiek van preventieve chirurgie aan de orde (bilaterale mastectomie en ovariëctomie).

Deze studie laat niet toe om het risico in te schatten van BRCA1- en BRCA2-dragerschap bij de algemene bevolking. Deze genmutatie is vastgesteld bij ongeveer 0,2% van de algemene bevolking, 2% van de vrouwen met borstkanker, 10 tot 15% van de vrouwen met ovariumkanker en 5% van de vrouwen met familiale borstkanker (7). De studie zegt evenmin iets over de opvolging na het ontdekken van de eerste kanker op het vlak van overleving, de genomen preventieve maatregelen, de impact van de behandeling of het optreden van andere vormen van kanker. Borstkanker door een BRCA1-mutatie is vaak triple negatief, dat wil zeggen zonder receptoren voor oestrogeen en progesteron en zonder het eiwit HER2 (*Humaan Epidermale groeifactor Receptor 2*). De prognose van deze vorm van borstkanker is dus minder goed (10).

Besluit van Minerva

De bevindingen van de BRCA1- en BRCA2 Cohort Consortium-studie zijn momenteel de beste bron om het risico van borstkanker en ovariumkanker te evalueren bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie, rekening houdend met de familiale voorgeschiedenis. De gegevens kunnen zeer nuttig zijn om deze vrouwen goed te informeren.

Voor de praktijk

Door het risico van kanker te berekenen bij vrouwen die draagster zijn van een BRCA1- of BRCA2-genmutatie is dit onderzoek een nuttige aanvulling op de actueel beschikbare richtlijnen van de Franse Haute Autorité de la Santé (8), van NICE (9) en van het KCE (11).

Referenties zie website

Lumbale spinale stenose: werkzaamheid van (eventueel herhaalde) epidurale infiltraties?

Referentie

Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. Long-term effects of repeated injections of local anesthetic with or without corticosteroid for lumbar spinal stenosis: a randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 2017;98:1499-1507.e2. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.02.029

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij 50-plussers met symptomatische lumbale centrale spinale stenose de werkzaamheid na 1 jaar van (eventueel herhaalde) infiltraties (met of zonder corticosteroïden) op het vlak van beperkingen en pijn in de onderste ledematen?

Achtergrond

Over de incidentie en de prevalentie van centrale lumbale spinale stenose is weinig bekend. Toch is deze aandoening de meest frequente indicatie voor wervelkolomchirurgie bij 65-plussers (1). Ondanks de klassieke behandeling met pijnstillers (paracetamol, NSAID's), kunnen nog altijd symptomen optreden (neurogene claudicatio). Dan worden over het algemeen epidurale corticosteroïdinfiltaties toegepast vooraleer, als ook deze behandeling zonder respons blijft, over te gaan naar een chirurgische interventie (2).

De werkzaamheid van epidurale corticosteroïdinfiltaties (meestal in combinatie met lokale anesthesie) voor de behandeling van spinale stenose is volgens een meta-analyse (2015) echter niet aangetoond (3,4). In een andere meta-analyse stelden onderzoekers vast dat epidurale corticosteroïdinfiltaties niet effectiever zijn dan lokale anesthesie (5). Beide meta-analyses includeerden de LESS-studie (Lumbar Epidural steroid injections for Spinal Stenosis), een RCT waarin de auteurs na 6 weken geen verschil in werkzaamheid konden vaststellen tussen epidurale corticosteroïdinfiltaties + lidocaïne en epidurale infiltraties met lidocaïne alleen (6). Na 3 weken was er wel een lichte verbetering in de groep met corticosteroïdinfiltaties + lidocaïne. De auteurs van de LESS-studie publiceerden in 2017 de hier besproken resultaten van de follow-up, waarin ze het effect na 12 maanden onderzochten van (eventueel herhaalde) epidurale corticosteroïdinfiltaties of van de overstap van de ene behandelingsgroep naar de andere.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria van de LESS-studie: volwassenen van minstens 50 jaar; doorverwezen voor epidurale corticosteroïdinfiltatie; met centrale lumbale spinale stenose bevestigd via beeldvorming, symptomen die overeenkomen met neurogene claudicatio, pijn in de onderste ledematen met een score >4 op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (de meest denkbare pijn) en een score ≥ 7 op de Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ, schaal van 0 tot 24, hogere scores wijzen op meer beperkingen)
- exclusiecriteria: spondylolisthesis die een chirurgische interventie vereist; voorgeschiedenis van rugoperatie; epidurale corticosteroïdinfiltaties tijdens de voorbije 6 maanden
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 68 jaar; 55% vrouwen; 8% had diabetes en kreeg hiervoor insuline; ongeveer een vierde van de deelnemers had meer dan 5 jaar pijn; gemiddelde RDQ-score van 15 tot 16 op 24; gemiddelde score voor pijn in de onderste ledematen van 7,2 op een schaal van 0 tot 10 (een hogere score komt overeen met meer pijn); gemiddelde BMI van 30.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter (16 centra in de V.S.) studie met actieve controlegroep
- interventie in de oorspronkelijke LESS-studie: corticosteroïdinfiltratie (triamcinolon 60 tot 120 mg, betamethason 6 tot 12 mg, dexamethason 8 tot 10 mg of methylprednisolon 80 tot 120 mg) + 1 tot 3 ml lidocaïne 0,25 tot 1% (n=200) versus infiltratie met lidocaïne (zelfde volume als bij de combinatie) (n=200) onder geleide van fluoroscopie; keuze tussen transforaminale of interlaminaire infiltratie in functie van de beeldvorming en de symptomen
- interventie bij follow-up na de initiële 6 weken: overleg met de patiënt die kon kiezen tussen geen verdere infiltratie, zelfde infiltratie opnieuw of een te motiveren **crossover** naar de andere behandelingsgroep met behoud van de blinding (bij 87% van de patiënten was onvoldoende pijnstilling de motivatie); tot 2 infiltraties van week 6 tot week 12; na 12 weken gebruikelijke zorg voor alle deelnemers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: score op de RDQ en zelfgerapporteerde pijn in heup, bil of benen tijdens de voorbije week
- secundaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met een verbetering van minstens 50% in RDQ-score of in zelfgerapporteerde pijn ten opzichte van de beginwaarden; 50% verbetering komt overeen met een substantiële klinisch relevante verbetering
 - andere secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten dat overstapt naar de andere behandelingsgroep, aantal uitgevoerde epidurale infiltraties, kinesitherapie, gebruik van opioïden, chirurgie
- evaluatie na 12 maanden
- evaluatie van de primaire uitkomstmaten op basis van een **intention-to-treat-analyse** in functie van de randomisatie (zonder rekening te houden met crossover).

Resultaten

- evaluatie van 90% (infiltraties corticosteroïden + lidocaïne) en 87% (infiltraties lidocaïne alleen) van de patiënten na 12 maanden
- primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil na 12 maanden in RDQ-score met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -0,4 (95% BI van -1,6 tot 0,9; p=0,55)
 - geen statistisch significant verschil na 12 maanden voor intensiteit van pijn in de onderste ledematen met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,1 (95% BI van -0,5 tot 0,7; p=0,75)
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significant verschil na 12 maanden in aantal patiënten met minstens 50% verbetering in RDQ-score en pijnintensiteit; meer crossover (p=0,003) bij de patiënten in de groep met alleen lidocaïne-infiltraties (45%) dan bij de patiënten in de groep met de combinatie-infiltraties (30%), maar het significante verschil was het gevolg van de crossoverresultaten in 1 centrum; geen verschil in aantal patiënten met een herhaalde infiltratie (10,5% in de groep met alleen lidocaïne-infiltraties en 14% in de groep met de combinatie-infiltraties) en in aantal patiënten zonder infiltraties na de initiële 6 weken (respectievelijk 44,5% en 56%)
- evolutie van de primaire uitkomstmaten
 - geen verschil in RDQ-score en pijnintensiteit na 12 weken tussen de 2 subgroepen met crossover
 - de resultaten na 12 maanden waren minder goed bij de patiënten met crossover dan bij de patiënten die opteerden voor een herhaalde infiltratie met hetzelfde product en duidelijk minder goed dan bij de patiënten die na de eerste infiltratie geen nieuwe infiltratie kozen

- geen verschil tussen beide behandelingsgroepen in gemiddeld aantal infiltraties, maar meer infiltraties bij patiënten met crossover
- geen verschil na 12 maanden in opioïdengebruik, kinesitherapie of rugoperaties
- geen verschil naargelang de infiltratietechniek.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met lumbale spinale stenose, epidurale infiltraties met corticosteroïden + lidocaïne over een periode van 6 weken tot 12 maanden geen extra voordeel bieden op het vlak van zelfgerapporteerde pijn, functionele capaciteiten, minder gebruik van opioïden of uitvoeren van rugoperaties boven infiltraties met alleen lidocaïne. Bij patiënten met minder pijn en betere functionele capaciteiten na 6 weken bleven die positieve resultaten behouden na 12 maanden. Na 3 weken was er echter geen verschil tussen beide infiltratiebehandelingen op het vlak van pijn en functionele capaciteiten. Als de infiltraties gedurende de eerste 6 weken de pijn niet verbeterden, boden herhaalde infiltraties met de associatie of met alleen lidocaïne op lange termijn geen extra voordeel.

Financiering van de studie

Agency for Healthcare Research and Quality; Patient-Centered Outcomes Research Institute; geen commerciële financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. Per centrum werd een **blokrandomisatie** uitgevoerd met blinding van patiënten, artsen en onderzoekers. In de LESS-studie waren 400 deelnemers nodig om met een power van 83% de vooropgestelde hypothese te kunnen bevestigen. Uit een post-hoc analyse van de hier besproken follow-upstudie bleek dat de studie na 12 maanden 83% power had om een verschil aan te tonen van 2 punten op de RDQ-score. Deze studie includeert ongeveer 4 maal zoveel patiënten als de andere studies die het effect van dezelfde behandeling onderzochten voor dezelfde indicatie. Bij de intention-to-treat-analyse van de primaire uitkomstmaten hielden de auteurs geen rekening met de crossover naar de andere behandelingsgroep (bij falen van de behandeling), wat methodologisch correct is. Bij de analyse van het behandelingseffect corrigeerden ze voor de duur van de pijn bij aanvang (langer met de combinatiebehandeling), voor het centrum dat de patiënten rekruteerde en voor de aanvangswaarden van de primaire uitkomstmaten. De infiltraties gebeurden onder geleide van fluoroscopie en volgens een specifiek technisch protocol. De auteurs ontvingen voor deze studie geen commerciële financiering, wat zelden voorkomt.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs stelden geen statistisch significant verschil vast na 12 maanden voor de gemiddelde resultaten van de primaire uitkomstmaten. Ook het aantal patiënten met minstens 50% verbetering in scores voor de primaire uitkomstmaten was niet verschillend (bijvoorbeeld 46,5% van de patiënten met alleen lidocaïne-infiltraties en 36,7% van de patiënten met de combinatie). Minstens 50% verbetering komt overeen met een substantiële klinisch relevante verbetering. In hun discussie stellen de auteurs dat de verbetering na 12 maanden matig is voor beide infiltratiebehandelingen. Ze wijzen er ook op dat er geen verschil is tussen beide infiltraties na 6 weken en dat de verbetering die vastgesteld was 6 weken na de infiltratie behouden blijft gedurende 12 maanden. Uit de analyse van de evolutie van de primaire uitkomstmaten blijkt dat het niet zinvol is om over te schakelen van de ene infiltratie naar de andere. Bij slechte respons op de infiltratie in de eerste 6 weken (met zowel lidocaïne alleen als met corticosteroïden + lidocaïne) hadden herhaalde infiltraties maar een beperkt nut. De auteurs benadrukken dat deze studie alleen patiënten met centrale lumbale spinale stenose includeerde en dat

de resultaten dus niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met pijn door foraminale stenose of discushernia.

Andere studies en reviews

Over het nut van epidurale infiltraties voor de behandeling van radiculopathie en spinale stenose zijn 2 meta-analyses gepubliceerd. De eerste meta-analyse verscheen in 2015 (3) en maakt deel uit van een systematisch literatuuronderzoek op vraag van het AHRQ (4). De tweede is gepubliceerd in 2016 (7). De hoofdauteur van deze tweede meta-analyse is medisch directeur van een pijnkliniek in de V.S. en voerde zelf 2 (kleine) studies uit over het onderwerp. In beide meta-analyses besluiten de auteurs dat epidurale corticosteroïdinfiltaties niet werkzaam zijn bij patiënten met spinale stenose. Specifieke gegevens over de indicatie spinale stenose zijn echter alleen beschikbaar in de eerste meta-analyse (4). Deze bevestigt de resultaten van de LESS-studie op korte termijn (6): het geringe voordeel na 3 weken van infiltraties met corticosteroïden en lidocaïne ten opzichte van alleen lidocaïne is na 6 weken verdwenen. Ook kleinere studies, maar met een langere follow-up, stelden geen verschil vast tussen infiltraties met de combinatie van een corticosteroïd + een anestheticum versus alleen een anestheticum: Cukler (1985) bij 73 patiënten met 13 tot 30 maanden follow-up (8), Manchikanti (2012) bij 20 patiënten met 12 maanden follow-up (9) en Manchikanti (2012) bij 100 patiënten met 24 maanden follow-up (10).

In tegenstelling met de rapportering door het AHRQ (4) gaat het in de hier besproken studie niet specifiek over de vergelijking van corticosteroïdinfiltaties met placebo, maar wel over de vergelijking van corticosteroïdinfiltaties + een anestheticum versus alleen een anestheticum. De enige studie die een epidurale corticosteroïdinfiltratie + buvicaïne vergelijkt met placebo bij patiënten met lumbale spinale stenose is de zeer kleine studie van Koc et al. gepubliceerd in 2009 (11). Deze studie includeert maar 33 patiënten en slechts van 29 patiënten kon men de gegevens analyseren, veel te weinig om besluiten te kunnen formuleren. Het is dus correcter om te stellen dat een corticosteroïd toevoegen aan een lokaal anestheticum geen meerwaarde heeft boven alleen een lokaal anestheticum. Omdat placebogroepen ontbreken is er geen bewijs dat een epidurale infiltratie werkzamer is dan placebo bij patiënten met lumbale spinale stenose.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2016 een systematische review over het effect van chirurgische interventies versus niet-chirurgische interventies (12). Deze auteurs besluiten dat er geen betrouwbaar bewijs is dat een chirurgische interventie duidelijk gunstiger is en dat 10 tot 24% van de patiënten onder chirurgische behandeling ongewenste effecten ondervindt.

In een observationeel onderzoek over 10 jaar verbeterden de patiënten die een chirurgische interventie ondergingen na 1 en na 4 jaar sneller dan de patiënten zonder chirurgische interventie (13). De patiënten die een chirurgische interventie ondergingen, waren bij aanvang echter meer symptomatisch en hadden meer functionele beperkingen. Na 8 tot 10 jaar was er geen significant verschil meer op het vlak van rugpijn en tevredenheid over de gezondheidstoestand.

Ongewenste effecten

De auteurs van een van de bovenvermelde meta-analyses besluiten dat ernstige ongewenste effecten zelden voorkomen bij epidurale corticosteroïdinfiltaties, maar dat de rapportering van ongewenste effecten in de originele studies suboptimaal is (gering niveau van bewijskracht) (3). Radcliff et al. publiceerden in 2013 een **post-hoc analyse** van de SPORT-studie (Spine Patient Outcomes Research Trial) (14). De SPORT-studie includeerde een prospectieve, gerandomiseerde cohort en een observationele cohort. De auteurs evalueerden de relatieve werkzaamheid en de kosteneffectiviteit van chirurgische en niet-chirurgische interventies voor de behandeling van patiënten met pijn in de rug en de onderste ledematen. In de post-hoc analyse bij patiënten met lumbale spinale stenose waren de patiënten die een epidurale corticosteroïdinfiltratie hadden gekregen (n=69) na 4 jaar minder goed verbeterd dan de patiënten zonder infiltratie (n=207). Bij de patiënten die na een epidurale corticosteroïdinfiltratie een chirurgische interventie ondergingen, duurde de operatie langer, nam de hospitalisatieduur toe en was er minder verbetering op het vlak van kwaliteit van leven. Epidurale corticosteroïdinfiltaties gaven bij deze populatie geen verbetering van de uitkomstmaten na 4 jaar zowel bij geopereerde als bij niet-geopereerde patiënten.

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit evalueert het effect van epidurale infiltraties met of zonder corticosteroïden bij 50-plussers met symptomatische lumbale centrale spinale stenose. Na 12 maanden heeft de toevoeging van corticosteroïden aan een lokaal anestheticum voor epidurale infiltraties geen effect. Verder is het niet nuttig om de infiltraties te herhalen (in dezelfde of een andere samenstelling) als er binnen de 6 weken na de initiële infiltratie geen respons was.

Voor de praktijk

Over de therapeutische aanpak van symptomatische lumbale spinale stenose zijn er geen gevalideerde richtlijnen beschikbaar omdat er geen voldoende wetenschappelijke onderbouwing van deze aanpak bestaat. In een systematische review van de Cochrane Collaboration besluiten de auteurs dat er geen betrouwbaar bewijs is voor een duidelijk voordeel van een chirurgische interventie ten opzichte van een niet-chirurgische aanpak (12). Vooraleer over te gaan tot chirurgie stellen de experts voor om door een wijziging van de activiteiten lumbale extensie te vermijden en de buikspieren te versterken (2). Tegelijkertijd kan ook pijnstilling gegeven worden. Indien deze eerste stap zonder respons blijft, kunnen epidurale corticosteroïdinfiltaties overwogen worden. De hier besproken RCT toont net als vroegere studies aan dat corticosteroïden toevoegen aan een lokaal anestheticum bij epidurale infiltratie geen effect heeft en dat het niet (of zeer weinig) nut heeft om de infiltraties te herhalen als er geen respons was op de initiële infiltratie.

Referenties

1. Deyo RA, Mirza SK. Trends and variations in the use of spine surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:139-46. DOI: 10.1097/01.blo.0000198726.62514.75
2. Katz JN, Harris MB. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med* 2008;358:818-25. DOI: 10.1056/NEJMcp0708097
3. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:373-81. DOI: 10.7326/L15-0563
4. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Pain management injection therapies for low back pain. Technology Assessment Report. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015.
5. Liu K, Liu P, Liu R, et al. Steroid for epidural injection in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:707-16. DOI: 10.2147/DDDT.S78070
6. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med* 2014;371:11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1313265
7. Manchikanti L, Knezevic NN, Boswell MV, et al. Epidural injections for lumbar radiculopathy and spinal stenosis: a comparative systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2016;19:E365-410.
8. Cuckler JM, Bernini PA, Wiesel SW, et al. The use of epidural steroids in the treatment of lumbar radicular pain. A prospective, randomized, double-blind study. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:63-6.
9. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. Lumbar interlaminar epidural injections in central spinal stenosis: preliminary results of a randomized, double-blind, active control trial. *Pain Physician* 2012;15:51-63.
10. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, et al. Results of 2-year follow-up of a randomized, double-blind, controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections in central spinal stenosis. *Pain Physician* 2012;15:371-84.
11. Koc Z, Ozcakil S, Sivrioglu K, et al. Effectiveness of physical therapy and epidural steroid injections in lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:985-9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31819c0a6b
12. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010264.pub2
13. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, et al. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of lumbar spinal stenosis: 8 to 10 year results from the Maine Lumbar Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:936-43.
14. Radcliff K, Kepler C, Hilibrand A, et al. Epidural steroid injections are associated with less improvement in patients with lumbar spinal stenosis: a subgroup analysis of the Spine Patient Outcomes Research Trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:279-91. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31827ec51f



Populatie attributieve fractie

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In 2017 publiceerde Minerva 2 besprekingen die de populatie attributieve fractie (PAF) hanteerden als uitkomstmaat (1-4). In de Verklarende Woordenlijst (5) wordt de PAF omschreven als “het percentage patiënten in de globale bevolking met een specifieke aandoening dat toegeschreven kan worden aan een bepaalde risicofactor. Het is een belangrijk epidemiologisch concept dat toelaat om de oorzakelijke factor op te sporen en interventies op te zetten op het niveau van deze factor om de incidentie van de aandoening te doen dalen”.

In deze bijdrage kijken we naar het belang van dit concept en zijn beperkingen in de analytische epidemiologie en het nut ervan in klinisch-epidemiologisch onderzoek.

Het epidemiologische concept

De analytische epidemiologie tracht de oorzakelijke factoren (determinanten) van een aandoening ('risico') te identificeren door populaties die blootgesteld worden aan een risicofactor te vergelijken met populaties die niet blootgesteld worden aan die risicofactor (6). In de epidemiologie gaat men ervan uit dat een mogelijke oorzaak de frequentie verhoogt. Daarom moet men zowel in de blootgestelde groep als in de niet-blootgestelde groep het aantal personen berekenen dat ziek wordt in een bepaalde periode. De meest eenvoudige methode is de **cumulatieve incidentie**, die de proportie aangeeft van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt.

Om 2 populaties te kunnen vergelijken moet men de berekening uitdrukken als een verhouding, een fractie. In de noemer bevinden zich het aantal blootgestelde patiënten of, om preciezer te zijn, het aantal patiënten tijdens de blootstellingsperiode, uitgedrukt in bijvoorbeeld patiëntjaren. Deze cumulatieve incidentie wordt ook *risico* genoemd, namelijk R_e (risico voor de blootgestelde groep) en R_0 (risico voor de niet-blootgestelde groep, dat overeenkomt met het basisrisico). Het risico is dus een kenmerk van het individu.

De cumulatieve incidenties (CI) van de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep worden vergeleken door ze te delen. Op die manier bekomt men een *relatief risico* dat gelijk is aan de cumulatieve incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de cumulatieve incidentie in de niet-blootgestelde groep (CI_e/CI_0), of aan het risico in de blootgestelde groep gedeeld door het risico in de niet-blootgestelde groep (R_e/R_0).

Deze berekening is mogelijk in elke vorm van epidemiologisch onderzoek (cohortstudie, onderzoek op basis van registratie, ...) dat nieuwe gevallen van de ziekte kan opsporen.

De intrinsieke validiteit van het relatief risico hangt af van de kwaliteit van de verzamelde gegevens: al dan niet duidelijke definitie van 'nieuwe gevallen' en van de risicofactor waaraan patiënten blootgesteld worden, methode van gegevensverzameling, ...

De vergelijking van het relatief risico ten opzichte van een hazard model (rekening houdend met de variabiliteit omdat de geobserveerde populaties steekproeven zijn van een populatie) laat toe om de *compatibiliteit* te berekenen van het relatief risico met het hazard model ($RR=1$) (ook de uitdrukking van de nulhypothese genoemd) en dus een aannemelijk *verband* aan te tonen. Bovendien kunnen verschillende correctiemethoden het risico van confounding bias beperken.

Eenmaal er een verband is vastgesteld tussen de blootstelling aan een risicofactor en de ontwikkeling

van een ziekte, wijzen epidemiologen er altijd op dat een verband niet synoniem is aan *causaliteit*. De aanname van causaliteit berust op veel factoren. Hiervoor maakt men vaak gebruik van de 9 **Bradford Hill-criteria**. In deze lijst zijn experimenteel onderzoek en het vaststellen van hetzelfde effect in verschillende studies met een verschillend onderzoeksopzet in verschillende settings en op verschillende locaties 2 fundamentele items (7,8).

Wie beslissingen moet nemen op het vlak van volksgezondheid, is geïnteresseerd in de reële impact van en de kosten verbonden aan het onder controle houden van de risicofactor waarvan eventueel een oorzakelijk verband aangetoond is. Het gaat hier dus om de kosten-batenverhouding. Om die te berekenen moeten we nagaan hoeveel de ziekte extra voorkomt in de blootgestelde groep. Dat is het attributieve risico. Als we dit omzetten in percentage, kunnen we de probabiliteit inschatten.

De uitwerking van het concept

- Het *attributief risico* (AR) of extra risico: is het verschil tussen het risico in de blootgestelde groep en het risico in de niet-blootgestelde groep. $AR = Re - R_0$.
- De *attributieve fractie* (AF): geeft aan welke fractie van het risico van de blootgestelde groep te wijten is aan de blootstelling zelf. $AF = AR / Re = (Re - R_0) / Re$; uitgedrukt met de relatieve risico's betekent dit: $AF = (RR - 1) / RR$ (ter herinnering: $RR = Re / R_0$).
- De *populatie attributieve fractie* (PAF, alias etiologische fractie in de populatie): meet in een cohort het extra risico dat te wijten is aan de blootstelling; voor een populatie hangt de impact van de risicofactor af van de prevalentie van de populatie die blootgesteld is (Pe) en van het relatief risico (RR); $PAF = Pe * (RR - 1) / (1 + Pe * (RR - 1))$; indien de prevalentie gelijk is aan 1, vinden we de formule voor de attributieve fractie terug bij de blootgestelde groep.

De populatie attributieve fractie is interessant voor beleids mensen en voor alle actoren op het vlak van volksgezondheid om te kunnen nagaan hoeveel ziekte kan vermeden worden door interventies op te zetten die de blootstelling op bevolkingsniveau kunnen reduceren (9).

Illustratie van deze concepten bij een cohort van 156 rokers met een hartaanval die 5 jaar opgevolgd werden om te zien of stoppen met roken na een hartaanval het risico van sterfte kan verlagen. (Bron: Kleinbaum et al. (10)).

| <i>Patiënten met een hartaanval</i> | <i>Patiënten die verder blijven roken</i> | <i>Patiënten die gestopt zijn met roken</i> | <i>Totaal</i> |
|-------------------------------------|---|---|---------------|
| <i>Overlijden</i> | 27 | 14 | 41 |
| <i>Overleving</i> | 48 | 67 | 115 |
| <i>Totaal</i> | 75 | 81 | 156 |

- *Risico bij patiënten die verder roken: $Re = 27/75 = 0,36$*
- *Risico bij patiënten die gestopt zijn met roken: $R_0 = 14/81 = 0,17$*
- *Relatief risico: Re/R_0 , of: $0,36/0,17 = 2,1$*
- *Attributief risico: $Re - R_0$, of $0,36 - 0,17 = 0,19$. Op 100 patiënten met een hartaanval die verder roken gedurende 5 jaar (de blootgestelde groep) zullen er dus 19 sterven door, bovenop hun basisrisico, te blijven verder roken.*

Berekening van de attributieve fractie en de populatie attributieve fractie:

- *Attributieve fractie: $(Re - R_0) / Re$, of: $(0,36 - 0,17) / 0,36 = 0,52$. Op 100 patiënten met een hartaanval die verder blijven roken gedurende 5 jaar, zal dus meer dan de helft van de patiënten die sterven, overlijden door verder te blijven roken.*
- *Populatie attributieve fractie: de prevalentie van de blootgestelde populatie (Pe) is $75/156 = 0,48$. $PAF = Pe * (RR - 1) / (1 + Pe * (RR - 1))$, of: $0,48 * (2,1 - 1) / (1 + 0,48 * (2,1 - 1)) = 0,34$. 34% van de sterfgevallen in deze cohort zijn dus te wijten aan het blijven verder roken. Voor*

actoren op volksgezondheidsniveau betekent dit dat stoppen met roken na een hartaanval bij een populatie die overeenkomt met de onderzochte cohort, over een periode van 5 jaar potentieel 34% van de sterfgevallen die vastgesteld zijn na een hartaanval, zou kunnen vermijden.

Het belangrijkste argument voor een oorzakelijk verband ligt in het experimentele opzet.

Bovenstaande berekeningen tonen vanuit verschillende invalshoeken aan in welke mate interventies om de risicofactor te vermijden, impact kunnen hebben op de gezondheid van een populatie. Een positieve invloed op gezondheid is alleen mogelijk als de risicofactor werkelijk geëlimineerd wordt én als er duidelijk een oorzakelijk verband aangetoond is. Experimenteel onderzoek en de vaststelling van hetzelfde effect in andere omstandigheden zijn ongetwijfeld de belangrijkste criteria om een causaliteit aan te tonen. Experimenteel onderzoek op het niveau van de bevolking is echter zelden mogelijk omdat dit ethisch niet verantwoord is. Dat heeft niet belet om het oorzakelijke verband tussen roken en longkanker te onderkennen, ook al is deze evidentie lang en heftig aangevochten door de tabaksindustrie (11).

RCT's zijn aanvankelijk opgezet om in een klinische context het effect van een specifieke behandeling te vergelijken met het effect van een controlebehandeling, meestal een placebo (12). RCT's kunnen ook toegepast worden in een epidemiologische context om een hypothese van causaliteit te formuleren op basis van gegevens uit voorafgaand observationeel onderzoek. Een voorbeeld hiervan is de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (13). Deze studie was opgezet om de hypothese te testen dat controle van de gemiddelde glykemie de ontwikkeling van diabetische retinopathie tegengaat bij patiënten met type 1-diabetes. In de jaren voor deze studie van start ging, was er een felle controverse over dit oorzakelijke verband (14). De DCCT-studie vergeleek een intensief behandelde groep met een klassiek behandelde groep. Dit soort experimenteel onderzoek behoort tot de klinische epidemiologie. Het verbindt het klinische onderzoek met de preventieve geneeskunde eigen aan de epidemiologie (15). Bij het lezen van een experimentele studie in klinisch-epidemiologische context moeten we rekening houden met een belangrijk methodologisch aspect: de experimentele interventie op de veronderstelde oorzakelijke factor verlaagt de verwachte incidentie van klinische gebeurtenissen. Het relatieve risico (R_i/R_c , namelijk risico in de interventiegroep/risico in de controlegroep) zal dus kleiner zijn dan 1. De resultaten worden dikwijls uitgedrukt in **relatieve risicoreductie (RRR)**: $(1-RR)*100\%$, ofwel $((R_i-R_c)/R_c)*100\%$, het rekenkundige equivalent van de attributieve fractie.

Wat is het oorzakelijke verband tussen atheromatose, de risicofactoren ervan en de klinische eindpunten (cardiovasculaire aandoeningen)?

De Framingham-studie is een grootschalige cohortstudie die startte in 1948 en nog steeds lopende is (16). De initiële doelstelling was om de determinanten na te gaan van cardiovasculair lijden (oorspronkelijk waren er 28 etiologische hypothesen).

Heel snel ontdekte men dat overgewicht, type 2-diabetes, hypertensie, dyslipidemie en roken belangrijke risicofactoren waren (17,18).

Drie voorbeelden van effecten van mogelijke interventies op basis van experimenteel onderzoek:

- het potentiële effect van cholesterolverlaging werd gesuggereerd in 1975, op basis van de berekening van de attributieve fractie (19); het oorzakelijke verband werd aangetoond op het ogenblik dat een medicamenteuze interventie vrij werkzaam was om de risicofactor (hypercholesterolemie) te beïnvloeden (20)
- daarentegen kon geen oorzakelijk verband worden aangetoond voor de HDL-cholesterol (21)
- voor cardiovasculaire mortaliteit door type 2-diabetes werd een populatie attributieve fractie vastgesteld van 18% bij vrouwen en 7% bij mannen (22); toch blijft de twijfel over causaliteit bestaan (23), omdat er tot op heden geen overtuigend bewijs is van een verband tussen controle van de gemiddelde glykemie en evolutie naar klinische tekenen van atheromatose.

Besluit

Voor zorgverleners in de eerste lijn is het belangrijk om het concept ‘populatie attributieve fractie’ te kaderen binnen het lange traject van empirisch observeren naar de werkelijke causale aard van een risicofactor. Alleen als de causaliteit goed aangetoond is, zal een rationele interventie die eventueel leidt tot een wijziging in het natuurlijke verloop van de aandoening, in aanmerking komen voor de individuele patiënt.

Referenties

1. Dehaene I, Roelens K, Poelman T. Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen? *Minerva* 2017;16(6):138-41.
2. Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
3. Vanhaeverbeek M. Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? *Minerva bondig* 15/02/2017.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
5. Minerva. Populatie attributieve fractie. Woordenlijst.
6. Morabia A. *Epidémiologie causale*. Chêne-Bourg: Médecine et hygiène, 1996.
7. Bhopal RS. *Concepts of epidemiology*. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 2016.
8. Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Stat Med* 2016;35:1749-62. DOI: 10.1002/sim.6825
9. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998;88:15-9.
10. Kleinbaum DG, Sullivan KM, Barker ND. *A pocket guide to epidemiology*. New-York: Springer, 2007.
11. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control* 2012;21:87-91. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050338
12. Fuchs FD, Klag MJ, Whelton PK. The classics: a tribute to the fiftieth anniversary of the randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2000;53:335-42. DOI: 10.1016/S0895-4356(99)00185-7
13. The DCCT Research Group. Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified? *N Engl J Med* 1988;318:246-250. DOI: 10.1056/NEJM198801283180411
14. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W. Blood Sugar and Diabetic Complications. *N Engl J Med* 1978;298:1149. DOI: 10.1056/NEJM197805182982020
15. Paul JR. President's address clinical epidemiology. *J Clin Invest* 1938;17:539-41. DOI: 10.1172/JCI100978
16. Giroux E. Origines de l'étude prospective de cohorte: épidémiologie cardio-vasculaire américaine et étude de Framingham. *Revue d'Histoire des Sciences* 2011/2;64:297-318. DOI 10.3917/rhs.642.0297
17. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease. Epidemiologic clues to pathogenesis. The Framingham Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1968;28:9-20.
18. Long MT, Fox CS. The Framingham Heart Study- 67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:177-83. DOI: 10.1038/nrendo.2015.226
19. Whyte HM. Potential effect on coronary-heart-disease morbidity of lowering the blood-cholesterol. *Lancet* 1975;1:906-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)91698-0
20. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64C-68C. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)80473-1
21. Rosenson RS. The high-density lipoprotein puzzle: why classic epidemiology, genetic epidemiology, and clinical trials conflict? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:777-82. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307024
22. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-8. DOI: 10.1001/jama.1979.03290450033020
23. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. WITHDRAWN: Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub4