

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

| | | |
|-------------------|---|----|
| Editoriaal | Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment B. Michiels | 25 |
| Minerva | Verlaging van proteïnurie met sartanen, alleen of in combinatie A. Persu | 26 |
| | Behandeling van menstruele migraine A. Crismer, P. Chevalier | 28 |
| | Aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraine-aanval? A. Vanwelde | 30 |
| | Medicamenteuze tromboprofylaxe na ambulante artroscopie van de knie? K. D'Hollander | 32 |
| | Anti-androgene behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker J.L. Belche | 34 |
| | Ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA A. Peeters | 36 |
| | Vervolg op... | |
| | • Fibromyalgie en pregabaline | 38 |
| | • Fibromyalgie en antidepressiva | 38 |
| | • Geneesmiddelen bij kankergerelateerde vermoeidheid | 39 |
| | • Antipsychotica bij dementie | 39 |
| | • Glucosamine en/of chondroïtine, en gewrichtsruimte | 40 |
| | • Oefeningen bij kankergerelateerde vermoeidheid | 40 |

Verklarende woordenlijst

April 2009
volume 8 ~ nummer 3



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 09 332 24 55 ~ 09 332 49 67
 redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



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



Werkten mee aan dit nummer:

- J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège
- K. D'Hollander, Projekt Farmaka, Gent
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- A. Peeters, Unité neuro-vasculaire, Service de Neurologie, UCL St Luc
- A. Persu, Unité de pathologie cardio-vasculaire, UCL St Luc
- A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Waarom hebben we zo vaak de indruk dat bepaalde geneesmiddelen in de praktijk een duidelijk klinisch effect hebben, terwijl gerandomiseerde, blinde studies slechts een gering of zelfs geen effect kunnen aantonen? Bovendien zijn we daarbij verbolgen omdat onze klinische expertise in twijfel wordt getrokken door een afstandelijk experiment. Onze onzekerheid en machteloosheid hadden we bezworen door een sterk geloof in een actieve medicatie. Niet prettig dus als we ons hiervan beroofd voelen.

Meestal geeft de ervaring ons juiste informatie, maar het loopt vaak mis met de interpretatie en de veralgemening ervan. Ervaring is anekdotisch, hypothesevormend en essentieel vooraleer zinvol met een experiment te kunnen starten. Een experiment is noodzakelijk om onderscheid te maken tussen de pure inbreng van een interventie ten opzichte van allerlei andere factoren die de uitkomst kunnen beïnvloeden. Het zijn juist deze beïnvloedende factoren (die samengevat worden in een placebo-interventie of uitgefilterd worden door randomisatie), die een interpretatie van een persoonlijke ervaring bemoeilijken en vertroebelen.

Antidepressiva als voorbeeld

Een voorbeeld kan dit illustreren. Als in een onderzoeksgroep een antidepressivum in 40% en een placebo in 30% van de gevallen verbetering geeft, dan is het uiteindelijke effect van het antidepressivum maar 10% (NNT=10). Wat betekent dit voor de praktijk? In de klinische praktijk zien wij bij het geven van het antidepressivum aan alle patiënten (100%) met een depressie (die voldoen aan de inclusiecriteria), een verbetering in 40% van de gevallen (NNT=2,5). We vergeten hier dan echter snel het placebo-effect dat we in de praktijk niet kunnen onderscheiden van het reële effect (slechts 10% verschil). We overschatten de reële therapeutische effecten van onze actieve interventies, mede in de hand gewerkt door de succesvolle en veelbelovende technologische vooruitgang¹.

Waarom toch doeltreffend?

Als clinici zijn we veelal pragmatici met de opvatting dat als iets werkt, we dan goed bezig zijn, wat de onderliggende verklaring ook is. Nochtans zijn er voldoende redenen om te zoeken naar optimalisatie van de therapie. Vele geneesmiddelen zijn duur zowel voor de patiënt als voor de maatschappij. Ze hebben tal van al of niet ernstige potentiële ongewenste effecten, ze vormen een belasting voor het milieu, en soms staan ze voor de patiënt een betere aanpak in de weg. In hun onderzoek van het placebo-effect van een behandeling voor spastisch colon gaan Kaptchuk et al. uit van drie redenen waarom patiënten verbeteren in een klinische studie²:

- het feit van uitverkoren te zijn om deel te nemen aan een studie en de zekerheid dat er regelmatig grondige onderzoeken zullen gebeuren (Hawthorne-effect)

- het ritueel dat bij de behandeling hoort
- de ondersteunende interactie tussen patiënt en arts.

Kaptchuk et al. konden in hun RCT een significant verschil aantonen tussen deze drie componenten². Vooral de ondersteunende aanpak van de arts (samen met een placebobehandeling) scoorde op alle uitkomstmaten significant beter (62% van de patiënten ondervond voldoende verbetering versus 44% van de deelnemers die alleen de placebobehandeling kreeg en 28% die op een wachtlijst stond, $p < 0.001$). Uit deze studie blijkt hoe multifactorieel de placebo-effecten zijn en dat placebo niet hetzelfde is als geen behandeling. Zowel de omstandigheden waarin een consult plaatsvindt, als de karakteristieken van de arts en de patiënt, als de uiterlijke kenmerken van de gegeven behandeling, spelen een rol. Daarom wordt er in de literatuur eerder over contextuele genezingseffecten gesproken¹.

Contextuele effecten

Uiteindelijk zal men bij het bepalen van een strategie rekening houden met verschillende factoren zoals de ernst van de aandoening, het risico van niet te behandelen of de te verwachten winst versus de ongewenste effecten van een behandeling en het effect van alternatieve behandelingen. Even goed zullen de voorkeur van de patiënt of zijn bevattingsvermogen, onze eigen angst, tijdsnood, of eventuele belangenconflicten mee bepalend zijn bij het afstemmen van onze aanpak op de individuele patiënt. Belangrijk hierbij is dat we bewust zijn dat het juiste geneesmiddel geven maar een klein onderdeel is van een complexe interventie. Grote en kleine placebo-effecten spelen voortdurend mee. Willen we in de praktijk deze contextuele effecten uitspelen dan focussen we het best op een optimale arts-patiëntrelatie, waarbij respect, empathie, betrokkenheid, bepaalde rituelen, kaderen van de aandoening, en overleg belangrijke items zijn³. Het geven van een placebopil zonder de juiste arts-patiëntinteractie heeft veel minder effect² en houdt het risico in dat de patiënt zich niet gerespecteerd en niet ernstig genomen voelt. De door de technologische vooruitgang weggedrukte 'helingskracht' van de arts-patiëntrelatie moet terug haar plaats krijgen. Klinische studies geven aan wat de juiste waarde is van de actieve medicatie tegenover de contextuele effecten. Beiden moeten ten volle en in de juiste verhouding benut worden

Zowel op de hoogte blijven van de wetenschappelijke evidentie als investeren in een inlevende, stimulerende en geïndividualiseerde arts-patiëntrelatie zijn noodzakelijke voorwaarden om onze *geneeskunst* te optimaliseren.

1. Miller FC, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med* 2008;101:222-5.
2. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.

3. Churchill LR, Schenck D. Healing skills for medical practice. *Ann Intern Med* 2008;149:720-4.

Verlaging van proteïnurie met sartanen, alleen of in combinatie

- **Klinische vraag** Wat is het effect op de proteïnurie van enerzijds angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) in vergelijking met placebo of met alternatieve behandelingen en anderzijds de combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor versus sartanen of ACE-inhibitoren alleen?
- **Achtergrond** Proteïnurie verhoogt het risico van progressie van chronische nefropathie. Een verlaging van de proteïnurie vertraagt deze progressie. Het is reeds langer bekend dat ACE-inhibitoren proteïnurie reduceren. In sommige studies blijken sartanen een gelijkaardig effect te hebben. De grootte van dit effect varieert van studie tot studie. Het effect van sartanen, ACE-inhibitoren of de combinatie van beiden op de reductie van proteïnurie, is onvoldoende onderzocht.

Analyse
A. Persu

Referentie

Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Engelstalige studies in MEDLINE en CENTRAL van de Cochrane Library (van januari 1990 tot september 2006)
- literatuurlijsten van de gevonden studies; experts.

Geselecteerde studies

- RCT's die sartanen vergelijken met placebo, ACE-inhibitoren of calciumantagonisten of de combinatie van sartaan en ACE-inhibitor versus sartaan of ACE-inhibitor alleen
- bij patiënten met of zonder diabetes en met een micro-albuminurie of een proteïnurie, waarvan de gegevens beschikbaar waren bij inclusie en na één en twaalf maanden
- inclusie: gerandomiseerde studies \geq vier weken met parallelle groepen of met crossover protocol; 49 RCT's geïncludeerd (gemiddeld 18 patiënten per onderzoekarm)
- exclusie: studies bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, bij patiënten met een normale nierexcretie van proteïne, met minder dan tien deelnemers per groep, met andere combinatiebehandelingen of verschillende doses van eenzelfde geneesmiddel.

Bestudeerde populatie

- 6 181 patiënten
- diabetische nefropathie in 24 studies, niet-diabetische nefropathie in 19 studies, gemengde nefropathie in 6 studies
- micro-albuminurie in 10 studies, proteïnurie in 39 studies
- vergelijkingen: sartanen versus placebo (N=12), versus calciumantagonisten (N=9), versus ACE-inhibitoren (N=23) of versus sartanen + ACE-inhibitoren (N=16); 23 studies vergeleken sartanen + ACE-inhibitoren met ACE-inhibitoren alleen
- geen andere karakteristieken van de onderzoekspopulatie bekend.

Uitkomstmeting

- verhouding van albumine/creatinine of proteïne/creatinine in 24-uurs urinecollecties of in urinestalen

- vergelijking van de gemiddelde effectiviteit tussen de interventie- en de controlegroep.

Resultaten

- ongeveer 35% reductie van proteïnurie met sartanen versus placebo of calciumantagonisten (voor de tijdsintervallen tussen één en vier en tussen vijf en twaalf maanden): **ratio of means** van respectievelijk 0,66 (95% BI 0,63 tot 0,69) en van 0,62 (95% BI 0,55 tot 0,70)
- proteïnurieverlagend effect verschilt niet tussen sartanen en ACE-inhibitoren
- bijkomende verlaging van de proteïnurie met de combinatie sartaan + ACE-inhibitor versus sartaan of ACE-inhibitor alleen (niet significant versus ACE-inhibitor tussen vijf en twaalf maanden)
- effect blijft behouden in de verschillende subgroepen (proteïnurie versus micro-albuminurie, diabetische versus niet-diabetische nefropathie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sartanen de proteïnurie verlagen, onafhankelijk van de graad van de aanvankelijke proteïnurie en van de onderliggende pathologie. Zowel vergeleken met placebo als met een calciumantagonist, blijft het effect even groot. Sartanen en ACE-inhibitoren verlagen in dezelfde mate de proteïnurie, maar het effect van de combinatie van ACE-inhibitor + sartaan is groter dan het effect van elk geneesmiddel afzonderlijk. De toepasbaarheid van de resultaten is beperkt omdat er onzekerheid blijft bestaan op het vlak van ongewenste effecten en van belangrijke uitkomsten voor de patiënten.

Financiering: firma Novartis en beurzen voor twee auteurs; de sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

Belangenvermenging: één auteur vermeldt van verschillende firma's diverse vergoedingen te hebben gekregen.

1. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:117-24.
2. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data [Comment]. *Am J Nephrol* 2006;26:629, 632; author reply 629-32.
3. Kunz R, Wolbers M, Class T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern [Comment]. *Lancet* 2008;371:1575-6.
4. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.

5. Verpooten GA, Van Wilder P. Irbesartan versus amlodipine bij diabetische nefropathie. *Minerva* 2004;3(4):66-7.
6. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
7. Boland B, Chevalier P. Captopril en valsartan na myocardinfarct met hartfalen. *Minerva* 2005;4(1):14-6. (VALIANT-studie)
8. Chevalier P. Sartanen of ACE-inhibitoren voor patiënten met een hoog vasculair risico? *Minerva* 2008;7(8):116-7.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse scoort op heel wat punten zeer sterk. De zoektocht in de literatuur was uitgebreid; de enige niet-geïnccludeerde studie, namelijk de COOPERATE-studie¹, was onderwerp van veel kritiek^{2,3}. De auteurs maken vooraf reeds hypothesen die de heterogeniteit tussen de studies kunnen verklaren: belang van de proteïnurie bij inclusie, etiologie van nierziekte (wel of niet als gevolg van diabetes), parallele groepen of crossover protocol, analyse volgens intention to treat of per protocol. Er is geen verschil in resultaten tussen deze subgroepen.

Toch moeten we enkele beperkingen vermelden. Deze meta-analyse vertrekt niet van individuele gegevens. In de meeste studies worden de ongewenste effecten onvoldoende gerapporteerd. In veel studies is het aantal patiënten klein (wat zou kunnen verklaren waarom er tussen vijf en twaalf maanden geen significante reductie van proteïnurie is in de subgroep ACE-inhibitor + sartaan versus ACE-inhibitor). Het gaat in veel gevallen om crossover studies waarbij de washout periode evenwel voldoende was om adequaat een effect van de vorige medicatie op de volgende periode uit te sluiten (carryover). De resultaten van de crossover studies en van de studies met parallele groepen zijn gelijklopend. Slechts 7 van de 49 studies voldoen aan de drie kwaliteitscriteria die de auteurs vooraf vastlegden (**concealment of allocation**, blinding, intention to treat).

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevestigt dat sartanen de proteïnurie verlagen, ook in het geval van een niet-type 2-diabetesnephropathie. De relatieve effectgrootte is bij vergelijking met een placebo en bij vergelijking met calciumantagonisten ongeveer gelijk. Dat suggereert dat de winst minstens voor een deel onafhankelijk is van de bloeddrukdaling. De effectgrootte van sartanen verschilt ook niet met deze van de ACE-inhibitoren. De combinatie van ACE-inhibitoren en sartanen verlaagt de proteïnurie meer dan wanneer een sartaan en misschien ook een ACE-inhibitor apart worden gebruikt. De dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem zou dus overwogen kunnen worden bij persistente proteïnurie, ondanks een goed gebruik van één van de middelen van deze therapeutische klasse. Deze strategie vereist in ieder geval nog een grondige evaluatie om verschillende redenen: weinig informatie over de ongewenste effecten van deze combinatie, inclusie van patiënten van middelbare leeftijd met weinig co-morbiditeit (dus minder risico) en kortetermijnstudies. De auteurs herinneren ons terecht aan de risico's van het toedienen van een geneesmiddel aan een populatie die niet, zoals in studieverband, geselecteerd is. Denken we bijvoorbeeld aan de golf van potentieel fatale hyperkaliëmie bij de bevolking van Ontario na de gunstige resultaten van de RALES-studie (spironolacton voor hartinsufficiëntie) die plaatsvond bij een zorgvuldig ge-

selecteerde populatie⁴. Er is ook een verschil mogelijk tussen het nefroprotectieve effect van een geneesmiddel ten opzichte van placebo (onderzocht op basis van de evolutie van de proteïnurie) en de afwezigheid van winst op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen (cfr. de IDNT-studie, vroeger besproken in Minerva⁵).

Andere studies

De effectiviteit van ACE-inhibitoren op het vlak van verlaaging van proteïnurie is vooral op grote schaal onderzocht bij patiënten met proteïnurie door nefropathie als gevolg van type 1-diabetes of niet als gevolg van diabetes. De later ge-commercialiseerde sartanen zijn echter meer onderzocht in studies bij patiënten met nefropathie door type 2-diabetes (RENAAL, IDNT, ...). De DETAIL-studie⁶ toonde aan dat telmisartan niet inferieur is aan enalapril op het vlak van nefroprotectie bij patiënten met type 2-diabetes en met weinig gevorderde nefropathie. De resultaten van de hier besproken meta-analyse van Kunz et al. laten toe om deze conclusies te extrapoleren naar alle patiënten met proteïnurie of micro-albuminurie door nefropathie, al dan niet als gevolg van diabetes. Het proteïnurieverlagende effect van de combinatie ACE-inhibitor + sartaan in vergelijking met deze geneesmiddelen afzonderlijk werd, met uitzondering van de COOPERATE-studie (niet geïnccludeerd in deze meta-analyse), alleen in kleine studies bestudeerd. Denk ook aan het feit dat in heel wat studies, besproken in Minerva (VALIANT⁷, ONTARGET⁸), de combinatie van een sartaan met een ACE-inhibitor het aantal ongewenste effecten deed toenemen in vergelijking met beide behandelingen afzonderlijk.

Voor de praktijk

Bij patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of proteïnurie, verlagen sartanen de proteïnurie in dezelfde mate als ACE-inhibitoren. Op het vlak van reductie van proteïnurie bestaat er geen enkel argument om de ene klasse te verkiezen boven de andere in functie van de etiologie van nefropathie. Omwille van financiële redenen is er consensus om ACE-inhibitoren als eerste keuze te gebruiken in het geval van proteïnurie door nefropathie onafhankelijk van de onderliggende oorzaak. In geval van intolerantie zal men niet aarzelen om de ACE-inhibitor te vervangen door een sartaan. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan verlaagt de proteïnurie meer dan een sartaan in monotherapie en waarschijnlijk ook een ACE-inhibitor. De winst en de ongewenste effecten op lange termijn van de dubbele inhibitie van het renine-angiotensine systeem (hyperkaliëmie, acute renale insufficiëntie) zijn nog onvoldoende onderzocht. Het gebruik van deze combinatie gebeurt best in samenspraak met een specialist ter zake omwille van de strikte opvolging van bepaalde parameters (nierfunctie, kaliëmie).

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt dat sartanen en ACE-inhibitoren eenzelfde proteïnurieverlagende effect hebben bij patiënten met nefropathie in het stadium van micro-albuminurie of proteïnurie. Bij intolerantie voor ACE-inhibitoren zijn sartanen dus een waardevol alternatief om proteïnurie door nefropathie te behandelen. De combinatie van een ACE-inhibitor met een sartaan geeft (bewezen op korte termijn en waarschijnlijk op middellange termijn) een bijkomende reductie van proteïnurie. Gezien het ontbreken van actuele gegevens moet deze behandeling beperkt blijven tot experts in het domein en onder strenge controle gebeuren.



Behandeling van menstruele migraine

- **Klinische vraag** Welke behandelingen zijn effectief op korte termijn voor de behandeling of preventie van menstruele migraine?
- **Achtergrond** Menstruele migraine is hoofdpijn die opkomt twee dagen vóór de menstruatie en duurt tot drie dagen erna tijdens minstens 2/3 van de cycli (International Classification of Headache Disorders). Acht procent van de vrouwen zou hier last van hebben. Er bestaan twee behandelingsstrategieën: de symptomatische behandeling op het moment van de aanval en de preventieve behandeling op korte termijn tijdens de menstruatie.

Analyse

A. Crismer
P. Chevalier

Referentie

Pringsheim T, Davenport WJ, Dodick D. Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review. *Neurology* 2008;70:1555-63.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (vanaf 1966), EMBASE (vanaf 1980) en de Cochrane Collaboration Library
- abstracts van congressen van internationale neurologische verenigingen van het voorbije jaar.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde RCT's over het effect van gelijk welk geneesmiddel in vergelijking met placebo of met een ander geneesmiddel als aanvals- of preventieve behandeling van menstruele migraine; inclusie van minstens twintig patiënten
- geen enkel exclusie criterium
- inclusie van acht RCT's (+ een publicatie van 2 RCT's samen) die het effect onderzoeken op migraine-aanvallen van sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan en mefenaminezuur (3 255 vrouwen, 24 tot 579 per studie) en van 10 RCT's die het preventieve effect onderzoeken van oestrogenen, naproxen, nimesulide, magnesium, naratriptan en frovatriptan (1 041 vrouwen, 20 tot 579 per studie).

Bestudeerde populatie

- vrouwen van 18 tot 65 jaar (postmenopauze, medicamenteuze hormonale cyclus)
- criteria van de International Classification van menstruele migraine
- bij alle studies met triptanen is er exclusie van zwangerschap, borstvoeding, hartproblemen, ongecontroleerde hypertensie, gelijktijdige inname van MAO of ergotamine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - behandeling van een aanval: verdwijnen of verminderen van de pijn (minstens 2 punten op een schaal van 0=geen pijn tot 3=ernstige pijn) na twee uur
 - preventie: incidentie van migraine, aantal dagen migraine
- ongewenste effecten voor alle behandelingen
- resultaten weergegeven als **Odds Ratio's** en als verschil in respons (therapeutische winst) in vergelijking met placebo.

Resultaten

- de statistisch significante resultaten zijn samengevat in *tabel 1* voor de aanvalsbehandeling en in *tabel 2* voor de preventieve behandeling op korte termijn.

Besluit van de auteurs

De auteurs bevelen sumatriptan, rizatriptan of mefenaminezuur aan voor de behandeling van een aanval en transdermale oestrogenen, frovatriptan of naratriptan voor de preventie van migraine op korte termijn. Voor de keuze van de behandeling baseert men zich best op de kliniek van de patiënt.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: een auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen voor 'consultancy' van farmaceutische firma's die de onderzochte geneesmiddelen op de markt brengen.

Tabel 1. Effectiviteit van geneesmiddelen versus placebo voor de behandeling van een migraine-aanval, therapeutische winst en OR met 95% BI.

| Geneesmiddel | meta-analyse (aantal studies) of studie | therapeutische winst in % (95% BI) | OR (95% BI) of p-waarde |
|-----------------------------|---|------------------------------------|-------------------------|
| sumatriptan 100 mg | MA (2) | 34 (26 - 42) | 4,33 (2,96 - 6,32) |
| sumatriptan 50 mg | MA (2) | 25 (17 - 33) | 3,02 (2,08 - 4,38) |
| zolmitriptan 1, 2,5 of 5 mg | MA (2) | 26 (15 - 37) | 2,97 (1,98 - 4,45) |
| rizatriptan 10 mg | MA (2) | 20 (12 - 27) | 2,34 (1,68 - 3,25) |
| mefenaminezuur 3 x 500 mg | 1 studie | 58,3 | p < 0,05 |

Tabel 2. Effectiviteit van geneesmiddelen versus placebo voor de preventie van migraine op korte termijn, therapeutische winst met p-waarde.

| Geneesmiddel | aantal studies | therapeutische winst in % | p-waarde |
|-------------------------------|----------------|---------------------------|------------------|
| transdermaal estradiol 1,5 mg | 2 | 44 23 | < 0,05 = 0,03 |
| frovatriptan 2 x 2,5 mg | 1 | 26 | < 0,0001 |
| naratriptan 1 x 1 of 2,5 mg | 1 | niet vermeld | < 0,05 voor 1mg |

Merknamen

mefenaminezuur en frovatriptan: niet op de markt in België; naratriptan: Naramig®; rizatriptan: Maxalt®; sumatriptan: Imitrex®; zolmitriptan: Zomig®

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is gebaseerd op een correcte zoektocht in de literatuur. De presentatie van de studie is echter verwarrend. De onderzoekers hebben onafhankelijk van elkaar gezocht in de literatuur, studiegegevens geëxtraheerd en de juistheid van deze gegevens nagekeken. Zij voegden de resultaten samen in een gemeenschappelijk schema. De meningsverschillen losten ze op in consensus. Zij gebruikten de criteria van de US Preventive Services Task Force voor het beoordelen van de kwaliteit van de studies. Om in aanmerking te komen als 'goed', moest de studie voldoen aan verschillende criteria, o.a. vergelijkbare groepen, correcte randomisatie en concealment of allocation, geen grote of (tussen de onderzoeksgroepen) ongelijke studie-uitval, analyse volgens intention to treat. Een studie was 'correct' wanneer ze voor een deel aan deze criteria beantwoordde en geen onherstelbare fout bevatte. Een studie was 'slecht' wanneer ze een onherstelbare fout bevatte zoals bijvoorbeeld geen blinding, geen analyse volgens intention to treat of geen analyse van vertekende factoren. Slechts drie studies (van de achttien) waren volgens de auteurs van goede kwaliteit. In hun analyses (en aanbevelingen) includeerden ze echter studies van onvoldoende kwaliteit. Ze gebruikten talrijke primaire uitkomstmaten. In verschillende studies waaronder de studie met mefenaminezuur en de studies met oestrogenen, was het aantal patiënten zeer beperkt. Alleen voor drie triptanen en alleen voor de aanvalsbehandeling van menstruele migraine is een meta-analyse mogelijk. De therapeutische winst en de betrouwbaarheidsintervallen zijn niet systematisch beschreven, zoals nochtans aangekondigd in de methodologie van de publicatie.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs van deze publicatie willen kost wat kost gedetailleerde aanbevelingen geven over elk van deze geneesmiddelen, onderzocht in één of meerdere studies. Ze vergeten hierbij om hun praktische richtlijnen en behandelingsalgoritme te baseren op de gevonden resultaten. Als illustratie: de auteurs spreken zich niet uit (noch vóór, noch tegen) over zolmitriptan als symptomatische behandeling, wegens te frequent ongewenste effecten. Uit de resultaten blijkt dat er geen significant verschil is in ongewenste effecten tussen placebo en zolmitriptan, net zomin als tussen placebo en de twee doses sumatriptan, dat dan wel door dezelfde auteurs wordt aanbevolen. Het verband tussen de literatuurgegevens en de geformuleerde aanbevelingen getuigt niet van rechtlijnigheid.

In veel studies is de placeborespons hoog. Verschillende geneesmiddelen zijn onderzocht aan variabele doses. Dit bemoeilijkt zowel de samenvatting als het formuleren van conclusies voor de praktijk.

Andere studies

Een plotse daling van oestrogenen tijdens de luteale fase van de menstruele cyclus wordt gezien als etiologische factor voor menstruele migraine. Een meta-analyse over migraine bij vrouwen¹ trekt echter het belang van de toedoeing van oestrogenen in twijfel, omwille van tegenstrijdige resultaten van studies met weinig patiënten. Dit onderzoek wijst er ook op dat slechts een beperkt aantal patiënten (20 tot 30%) baat heeft bij triptanen. Perimenstruele toedoeing van estradiol had soms een positief effect, maar een meta-analyse is niet mogelijk omwille van de heterogeniteit tussen de studies². Net zoals migraine, zijn orale gecombineerde contraceptiva trouwens een onafhankelijke risicofactor voor een cerebrovasculair accident. Misschien is dit risico groter in het geval van migraine met aura. Het risico van CVA verdubbelt na 35 jaar. Een combinatiepil is dus af te raden voor alle leeftijdsgroepen in het geval van migraine met aura. Na 35 jaar is een combinatiepil af te raden voor elke vorm van migraine². De richtlijnen spreken weinig over het probleem van menstruele hoofdpijn. De transparantiefiche van het BCFI³ over geneesmiddelen bij migraine raakt het onderwerp niet aan. Eén van de aanbevelingen van de transparantiefiche voor de behandeling van migraine in het algemeen is een stapsgewijze aanpak.

In de recente richtlijn van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)² komt het probleem van menstruele migraine wel ter sprake. Als aanvalsbehandeling beveelt SIGN mefenaminezuur aan (500 mg 3 maal/dag), een vaste combinatie van aspirine, paracetamol en cafeïne (doses niet vermeld), en triptanen (sumatriptan 50 tot 100 mg oraal, zolmitriptan 2,5 mg, naratriptan 1 mg en rizatriptan 10 mg) (niveau A). Als preventie stelt SIGN voor: frovatriptan 2,5 mg 1 of 2 maal/dag gedurende zes dagen of naratriptan 1 of 2,5 mg 2 maal/dag gedurende vijf tot zes dagen vanaf twee dagen vóór de eerste dag van de menstruele cyclus (niveau A). Het bewijs voor elke aanbeveling berust telkens op één studie (ook geïnccludeerd in de hier besproken systematische review). De aanbevolen doses zijn deze die in de studies gebruikt zijn.

Voor de behandeling van migraine in het algemeen beveelt SIGN de triptanen alleen aan wanneer eerstelijnsbehandelingen falen (aspirine, ibuprofen of een ander NSAID, paracetamol). Stressbeheersing kan ook deel uitmaken van de behandeling.

Besluit Minerva

Deze systematische review vindt weinig studies over behandeling van of preventie van aanvallen van menstruele hoofdpijn. Alleen voor triptanen zijn meta-analyses mogelijk. De conclusies komen overeen met de aanbevelingen van de meest recente richtlijnen. Ook deze laatste zijn gebaseerd op hetzelfde beperkte aantal studies (één per geneesmiddel) met meestal weinig patiënten.

Referenties

1. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine, a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824-30.
2. SIGN. The diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2008.
3. BCFI. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. Juli 2008.

Aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraine-aanval?

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van 1 g aspirine bruis in vergelijking met 50 mg sumatriptan of met placebo voor de behandeling van een acute migraine-aanval en de begeleidende symptomen?
- **Achtergrond** Uit een literatuuronderzoek¹ blijkt dat aspirine en ibuprofen (of andere NSAID's zoals bv. diclofenac en naproxen) effectief zijn voor alle ernstige vormen van migraine en dat 1 g paracetamol effectief is voor de lichte tot milde vormen. De werkzaamheid van verschillende triptanen in orale vorm (vooral almotriptan, eletriptan en rizatriptan) of in subcutane vorm (sumatriptan) is eveneens aangetoond. Een systematische evaluatie van het effect van aspirine in bruisvorm in vergelijking met sumatriptan of met placebo was nog niet gebeurd.

Analyse

A. Vanwelde

Referentie

Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254:705-12.

Methodologie

Systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse van individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- zoekproces in de literatuur niet beschreven.

Geselecteerde studies

- drie multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met 1 g aspirine bruis als actieve behandeling
- vergelijking: sumatriptan oraal in twee van de drie studies
- twee studies (n=516 en 374) met eenmalige dosis, in parallelgroepen
- één driemaal crossover studie (n=356) met eenmalige dosis aspirine versus placebo (alleen inclusie van de eerste aanval).

Bestudeerde populatie

- volwassenen van 18 tot 65 jaar (gemiddeld 41,1 jaar - SD 11,9); 84% vrouwen
- voldoen aan de diagnostische criteria van de IHS (International Headache Society, 1998²); sedert >1 jaar één tot zes migraine-aanvallen met of zonder aura per maand
- exclusie: andere vormen van hoofdpijn, peptisch ulcus, nier-, lever-, cardiaal of cerebraal lijden
- individuele patiëntgegevens: 991 behandelde aanvallen; drempelwaarde voor pijn: minstens matige pijn; aspirine bruis 1 g (392 aanvallen), sumatriptan 50 mg (221 aanvallen) of placebo (378 aanvallen).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten pijnvrij na twee uur of met minder pijn na twee uur en aantal patiënten dat nog steeds pijnvrij is 24 uur na één dosis

- andere uitkomstmaten: aantal aanvallen waarbij de begeleidende symptomen (nausea, overgevoeligheid voor licht en geluid) verdwijnen; aantal aanvallen met noodmedicatie en de tijd tot inname hiervan
- aantal patiënten met ongewenste effecten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: aspirine bruis en sumatriptan zijn effectiever dan placebo (p<0,001); geen significant verschil tussen aspirine bruis en sumatriptan (zie tabel)
- gevoeligheid voor licht en geluid: geen significant verschil tussen aspirine bruis en sumatriptan
- verdwijnen van nausea: significant (maar beperkt) verschil in het voordeel van aspirine bruis ten opzichte van placebo (p<0,05); geen significant verschil tussen sumatriptan en placebo
- betere respons bij matige migraine dan bij ernstige migraine.

Besluit van de auteurs

In deze meta-analyse met individuele patiëntgegevens besluiten de auteurs dat zowel bij een matige als bij een ernstige migraine-aanval, 1 g aspirine en 50 mg sumatriptan werkzaam zijn en onderling niet verschillen. Omwille van een gunstiger nevenwerkingenprofiel, raden de auteurs aan eerst aspirine te gebruiken en een triptaan alleen voor te behouden wanneer aspirine geen effect heeft.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: niet vermeld

Tabel. Aantal patiënten met vermindering van de pijn na twee uur of pijnvrij na twee uur en aantal patiënten dat nog steeds pijnvrij is na 24 uur.

| Uitkomstmaat | aspirine bruis (95% BI) | sumatriptan | placebo |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Vermindering van de pijn na twee uur | 51,5% (46,6 - 56,5) | 46,6% (40,0 - 53,2) | 33,9% (29,1 - 38,6) |
| Pijnvrij na twee uur | 27,1% (22,6 - 31,4) | 29,0% (23,0 - 34,9) | 15,1% (11,5 - 18,7) |
| Nog steeds pijnvrij na 24 uur | 23,5% (19,3 - 27,7) | 22,2% (16,7 - 27,6) | 14,6% (11,0 - 18,1) |

1. SIGN. The diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, November 2008.
2. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 7):1-96.

3. Spierings EL. Migraine: behandeling & preventie. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;2:13-20.
4. Your questions to the PBAC. Sumatriptan 50 mg tablet. *Aust Prescr* 1997;20:86-7.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is uitgevoerd op basis van individuele patiëntgegevens. Dat geeft een duidelijk voordeel bij de interpretatie van de resultaten in functie van de patiëntkenmerken. Aspirine bruis 1 g wordt vergeleken met sumatriptan oraal 50 mg en met placebo, wat een goede keuze is. De evaluatie van het therapeutische effect gebeurt op basis van patiëntdagboeken.

Toch willen we enkele belangrijke beperkingen vermelden. De auteurs van deze meta-analyse beschrijven niet hoe ze zochten naar studies. Zij zijn eveneens mede-onderzoekers van twee van de drie geïncludeerde studies. Hierdoor vermoeden we dat de meta-analyse vooral gebaseerd is op hun eigen onderzoek met de individuele patiëntgegevens waarover zij beschikten.

Het gaat hier dus om een **narratieve review** en geen systematische review, wat de geloofwaardigheid van de resultaten afzwakt. Ook het ontbreken van een gestructureerde abstract doet vragen rijzen over de kwaliteit van de studie.

Resultaten in perspectief

Door bij de analyse de respons onder placebo af te trekken, berekenden de auteurs de werkelijke therapeutische winst op het vlak van effect. Dat is vooral belangrijk in studies waar een grote placeborespons kan verwacht worden en ook omwille van de spontane evolutie van een migraine-aanval^{3,4}. Op deze manier berekend, is het therapeutische nut beperkt. Voor het verlichten van pijn is er met aspirine bruis een respons rate van 17,6% (95% BI van 10,8 tot 24,5) en met sumatriptan 12,7% (95% BI van 4,6 tot 20,9). Voor pijnremissie na twee uur zijn de resultaten vrijwel gelijklopend. Het aantal patiënten dat pijnvrij is na twee uur, komt overeen met de resultaten in de meta-analyse van Ferrari et al. (53 RCT's en 24098 patiënten)⁵. Lampl et al. zien hierin een bevestiging dat het relatieve nut van aspirine betrouwbaar is.

Alleen de factor 'matige pijn' bij aanvang (versus 'ernstige pijn') heeft een goede voorspelbare waarde voor een betere respons. Geslacht, leeftijd of het moment van gebruik hebben geen predictieve waarde voor de vermindering van de pijn.

De patiënten in de placebogroep krijgen vaker een ondersteunende behandeling. De auteurs omschrijven deze behandelingen niet, zodat we moeilijk de klinische relevantie van dit verschil kunnen beoordelen.

Lampl et al. vergelijken de NNT's van hun meta-analyse met de NNT's van andere publicaties die triptanen en aspirine

vergelijken. Deze werkwijze is niet erg betrouwbaar, zoals we onlangs in Minerva vaststelden⁶.

In een systematische review van de Cochrane Collaboration (2008)⁷ wordt sumatriptan oraal vergeleken met placebo, geen behandeling, een andere medicamenteuze behandeling, gedragstherapie of met fysieke therapie voor de behandeling van migraine-aanvallen bij volwassenen. Sumatriptan oraal (25, 50 en 100 mg) heeft een gunstig effect op het pijnvrij zijn na twee uur. Dit geneesmiddel wordt ook goed verdragen, niettegenstaande er vrij frequent mineure ongewenste effecten optreden. De auteurs van deze Cochrane review besluiten ook dat het effect en de ongewenste effecten van de andere triptanen over het algemeen vergelijkbaar zijn met deze van sumatriptan. Verder stellen ze dat de combinatie ergotamine + cafeïne significant minder werkzaam is dan sumatriptan en dat er onvoldoende studies zijn met andere antimigrainemiddelen.

Ongewenste effecten

Het aantal ongewenste effecten was hoger in de sumatriptangroep (16%) dan in de aspirinegroep (12%) en de placebogroep (7%). De meest vermelde ongewenste effecten waren gastro-intestinale problemen (resp. 7,2%, 3,6% en 2,9%) en neurologische problemen (resp. 3,6%, 1,8% en 1,3%). Dat wekt enigszins verbazing, gezien aspirine alom bekend is voor zijn gastro-intestinale toxiciteit. Nausea en braken kwamen het meeste voor en dit zijn symptomen die eventueel kunnen gezien worden als symptomen van een migraine-aanval. In de meta-analyse van Ferrari et al.⁵ is het risico van ongewenste effecten (zenuwstelsel, thoracaal) met sumatriptan 50 mg 7,8% hoger dan met placebo (95% BI van 2,6 tot 13,1).

Voor de praktijk

Deze meta-analyse van geringe methodologische kwaliteit brengt niet méér nieuwe elementen aan dan wat reeds in recente richtlijnen opgenomen is. Aspirine 1 g en ibuprofen 400 mg (of een ander NSAID) blijven de eerstekeuzebehandelingen bij de aanpak van een migraine-aanval, ongeacht de ernst. Bij een lichte tot matige aanval kan paracetamol ook effectief zijn¹. Bij onvoldoende effect van eenvoudige pijnstillers, kan overgestapt worden naar triptanen¹, niettegenstaande een aantal nadelen (beperking van hun gebruik bij cardiovasculaire aandoeningen, kostprijs). Hun effect en ook hun ongewenste effecten zijn dosisafhankelijk⁸.

● Besluit Minerva

In deze meta-analyse van individuele patiëntgegevens zijn aspirine bruis 1 g en sumatriptan oraal 50 mg even effectief en beide effectiever dan placebo. De talrijke methodologische beperkingen van deze publicatie zorgen er echter voor dat de conclusies niet betrouwbaar zijn. Deze meta-analyse verandert dus niets aan de huidige richtlijnen in verband met de aanpak van een migraine-aanval.



5. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Coadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.

6. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.

7. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 3.

8. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. BCFI, Brussel, juli 2008.

Medicamenteuze tromboprofylaxe na ambulante artroscopie van de knie?

- **Klinische vraag** Zijn heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) effectiever en even veilig als elastische kousen voor de preventie van diepe veneuze trombose (DVT) na ambulante artroscopie van de knie?
- **Achtergrond** Na ambulante artroscopie van de knie wordt de incidentie van symptomatische DVT geschat op 0,6% en van asymptomatische DVT (vastgesteld met venografie) op 9%¹. Behalve snelle mobilisatie, worden profylactische maatregelen niet systematisch aanbevolen wegens onvoldoende evidentie.

Analyse

K. D'Hollander

Referentie

Camporese G, Bernardi E, Prandoni P, et al; KANT (Knee Arthroscopy Nadroparin Thromboprophylaxis) Study Group. Low-molecular-weight heparin versus compression stockings for thromboprophylaxis after knee arthroscopy. *Ann Intern Med* 2008;149:73-82.

Bestudeerde populatie

- rekrutering van opeenvolgende patiënten voor ambulante diagnostische of operatieve artroscopie van de knie
- gemiddelde leeftijd: ongeveer 42 (SD 15) jaar; 1,6 maal meer mannen
- exclusiecriteria: <18 jaar, zwangerschap, voorgeschiedenis van trombo-embolie, kanker, trombofilie, anticoagulatietherapie, overgevoeligheid aan LMWH, recente majeure bloeding, ernstig nier- of leverfalen, te verwachten slechte therapietrouw, geografische ontoegankelijkheid, lidmaat tijdens ingreep langer dan 1 uur afgebonden.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie met blinding van de beoordelaar
- drie onderzoekarmen: elastische kousen (30 tot 40 mmHg ter hoogte van de enkel) gedurende zeven dagen (n=660); subcutaan LMWH (nadroparine 3 800 I.E. anti-Xa) eenmaal per dag gedurende zeven dagen (n=657); subcutaan LMWH (nadroparine 3 800 I.E. anti-Xa) eenmaal per dag gedurende veertien dagen (n=444)
- follow-up: systematische ondervraging naar therapietrouw en symptomen van DVT of longembolie door verpleegkundige en duplexonderzoek van beide onderste ledematen na zeven of veertien dagen door geblindeerde arts; bij normale bevindingen verdere opvolging gedurende drie maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - werkzaamheid: samengesteld eindpunt van asymptomatische proximale DVT, symptomatische veneuze tromboembolie en globale mortaliteit
 - veiligheid: samengesteld eindpunt van majeure en klinisch relevante bloedingen

- secundaire uitkomstmaat:

- werkzaamheid: primair eindpunt + asymptomatische distale DVT
- veiligheid: alle bloedingen

- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- therapietrouw: 90 tot 92% in de drie groepen
- vroegtijdige stopzetting van de onderzoekarm met LMWH gedurende veertien dagen, omdat tijdens een interimanalyse de werkzaamheid niet beter bleek dan met LMWH gedurende zeven dagen en er meer ongewenste effecten te verwachten waren
- absolute verschillen voor de primaire en secundaire uitkomstmaat na drie maanden follow-up: zie tabel
- post hoc subgroepanalyse: absoluut verschil van het primaire eindpunt groter tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (zeven dagen) wanneer meniscectomie werd uitgevoerd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na artroscopie van de knie, een behandeling met LMWH gedurende zeven dagen een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit asymptomatische proximale DVT, symptomatische veneuze trombo-embolie en globale mortaliteit meer reduceert dan één week elastische kousen dragen.

Financiering: niet vermeld

Belangenvermenging: geen aangegeven

Tabel. Aantal primaire en secundaire eindpunten (%) in de groep met elastische kousen (zeven dagen) en in de LMWH-groepen (zeven en veertien dagen) met absoluut risicoverschil (met 95% BI) tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (zeven dagen).

| Uitkomstmaat | Elastische kousen 7 dagen; n=660 | LMWH 7 dagen; n=657 | Absoluut risicoverschil tussen elastische kousen (zeven dagen) en LMWH (7 dagen) | LMWH 14 dagen; n=444 |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------------|---|-------------------------|
| Primair/werkzaamheid | 3,2% | 0,9% | 2,3% (95% BI 0,7 - 4) | 0,9% |
| Symptomatische distale DVT | 11 events | 2 events | 1,4 (95% BI 0,3 - 2,4) | 0,2% |
| Secundair/werkzaamheid | 4,7% | 1,8% | 2,9% (95% BI 1,0 - 4,9) | 2,5% |
| Primair/veiligheid | 0,3% | 0,9% | -0,6% (95% BI -1,5 - 0,2) | 0,5% |
| Secundair/veiligheid | 3,3% | 4,4% | -1,1% (95% BI -3,2 - 1,0) | 4,1% |

Methodologische beschouwingen

Alle deelnemers van de studie ondergingen een ambulante arthroscopie. Uit een post hoc subgroepanalyse bleek echter dat de incidentie van DVT groter was bij patiënten die daarnaast ook nog een meniscectomie ondergingen. Hieruit kunnen we besluiten dat de onderzoekers vertrokken van een heterogene studiepopulatie. Het is jammer dat ze hiervoor niet hebben gestratificeerd. Het belangrijkste methodologische minpunt van deze gerandomiseerde studie is echter dat ze niet dubbelblind werd uitgevoerd. De auteurs zeggen dat ze niet over de financiële middelen beschikten om placebo elastische kousen en spuitjes te bekostigen, maar dit is helaas geen wetenschappelijk argument. De auteurs vermelden dat de artsen die het duplexonderzoek uitvoerden geblindeerd waren, maar niet of de verpleegkundigen die naar symptomatologie peilden wel of niet geblindeerd waren. Hierdoor is het mogelijk dat het aantal klinische DVT's in één groep werd overschat. Dit kan de interpretatie van de resultaten beïnvloeden (zie verder). Het afwezig zijn van externe financiering en belangenvermenging steunt de geloofwaardigheid van de resultaten.

Resultaten in perspectief

Men koos voor een samengestelde uitkomstmaat omdat de studiepopulatie te klein was om een statistisch significant verschil in symptomatische proximale DVT, longembolie en mortaliteit te kunnen vaststellen na arthroscopie van de knie. Kunnen we een absolute risicoreductie (7 dagen LMWH versus elastische kousen) van de primaire uitkomstmaat met 2,3%, wat overeenkomt met een NNT van 43, als klinisch relevant beschouwen?

In de primaire uitkomstmaat zijn ook asymptomatische proximale DVT's geïncludeerd. Dat is correct want zowel met een symptomatische als met een asymptomatische proximale DVT (boven vena poplitea) is het risico van een fataal en niet-fataal longembolus, recurrenente veneuze trombo-embolie en posttrombotisch syndroom groot^{2,3}.

Het gevonden verschil in de primaire uitkomstmaat houdt vooral verband met een daling van de incidentie van symptomatische distale DVT's in de LMWH-groep (zie tabel). Onbehandelde symptomatische distale DVT's breiden in 25 tot 30% van de gevallen uit naar de proximale venen³.

Hoewel weinig onderbouwd⁴, bevelen verschillende richtlijnen dan ook aan om symptomatische distale DVT's medicamenteus te behandelen^{5,6}. Asymptomatische distale DVT's (onder vena poplitea) daarentegen worden zelden symptomatisch en verdwijnen meestal spontaan. De secundaire uitkomstmaat die ook asymptomatische distale DVT's bevat, is daarom klinisch weinig relevant. Opvallend in deze studie is dat de incidentie van symptomatische en asymptomatische distale DVT's even hoog is (zie tabel), terwijl we in de bestaande literatuur veel kleinere incidenties van symptomatische distale DVT's terugvinden. De wijze van actief opsporen heeft vermoedelijk geleid tot een 'vals' verhoogd aantal symptomatische distale DVT's. Daarom is de klinische relevantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat eveneens twijfelachtig.

Een review van de Cochrane Collaboration onderzocht verschillende profylactische maatregelen (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) na arthroscopie van de knie. De auteurs includeerden vier studies met in totaal 527 patiënten, dus minder patiënten dan in de hier besproken studie. In vergelijking met placebo verminderen LMWH alleen het aantal asymptomatische distale DVT's. De NNT om één asymptomatische distale DVT te voorkomen bedraagt zeventien. Als we ervan uitgaan dat symptomatische 10 tot 20 maal minder voorkomen dan asymptomatische distale DVT's, zou de NNT uiteindelijk 170 tot 340 bedragen. De NNH voor ongewenste effecten bedraagt daarentegen 20. De auteurs besluiten dan ook terecht dat er geen evidentie bestaat voor de effectiviteit en de veiligheid van LMWH als profylactische behandeling voor DVT na arthroscopie van de knie². De hier besproken studie heeft onvoldoende power om een statistisch significant verschil in majeure of klinisch relevante bloedingen te kunnen aantonen.

Voor de praktijk

Behalve snelle mobilisering raden de huidige richtlijnen het routinematige gebruik van andere profylactische maatregelen (zoals elastische kousen en LMWH) niet aan. Ze adviseren wel om profylactische behandeling met LMWH te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico van veneuze trombo-embolie of bij patiënten die een gecompliceerde ingreep ondergaan^{6,7}. De resultaten van de hier besproken studie spreken de richtlijnen niet tegen.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat na ambulante arthroscopie van de knie, een profylactische behandeling met LMWH gedurende zeven dagen de incidentie van veneuze trombo-embolie doet dalen, in vergelijking met het dragen van elastische kousen. Gezien de twijfelachtige klinische relevantie van de samengestelde primaire uitkomstmaat blijft het onduidelijk of de voordelen van routinematige profylaxe opwegen tegen de nadelen (meer bloedingen), zeker bij een laagrisicopopulatie.



Referenties

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S
2. Ramos J, Perrotta C, Badarotti C, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. MacManus RJ, Fitzmaurice D. Thromboembolism. *BMJ Clin Evid* 2007;12:208.
4. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(suppl1):122-30.
5. Oudega R, Van Weert H, Stoffers HE, et al. NHG-Standaard Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37.
6. Institute for Clinical System Improvement (ICSI). Health care guideline: Venous thromboembolism prophylaxis. Fourth edition, June 2007
7. CBO. Conceptrichtlijn. Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht, 2008.

Anti-androgene behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker

- **Klinische vraag** Wat is de effectiviteit van een anti-androgene behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker bij mannen van minstens 66 jaar in vergelijking met een conservatieve behandeling?
- **Achtergrond** De aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering raden een actieve opvolging aan als eerste-keuzebehandeling van gelokaliseerde prostaatkanker¹. Heel wat patiënten worden echter verwezen voor chirurgische of farmacologische castratie (PADT - primary androgen deprivation therapy). Deze behandeling zou de proliferatie van kankercellen doen dalen en zou zo een invasievere ingreep uitstellen. De effectiviteit van dergelijke behandeling is niet aangetoond in een RCT.

Analyse
J.L. Belche

Referentie
Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-81.

Bestudeerde populatie

- 89 877 patiënten geregistreerd in een Noord-Amerikaanse epidemiologische gegevensbank (Surveillance, Epidemiology and End Results - SEER) met een link naar de gegevens van Medicare (ziekteverzekering)
- inclusiecriteria: mannen van minstens 66 jaar, met prostaatkanker stadium T1 of T2 (=gelokaliseerd stadium)
- exclusiecriteria: overlijden, prostatectomie of lokale radiotherapie binnen 180 dagen na de diagnose; onvolledige gegevens; (hormonale of chirurgische) castratie vóór diagnose
- inclusie: 19 271 mannen, mediane leeftijd 77 jaar, follow-up van overleving gedurende mediaan 81 maanden.

Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- PADT in 41% van de gevallen (n=7 867): orchidectomie en LHRH-antagonisten binnen 180 dagen na diagnose
- conservatieve behandeling (actieve opvolging, zonder chirurgie, radiotherapie of anti-androgene behandeling) voor de anderen (n=11 404).

Uitkomstmeting

- globale mortaliteit en specifieke mortaliteit door prostaatkanker (kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie)
- Cox-regressieanalyse
- **Instrumental Variable Analysis (IVA-analyse)**

- co-variabelen: leeftijd op moment van diagnose, ras, geografische gegevens, inkomen, burgerlijke status, klinisch stadium (T) en tumorale differentiatie (Gleason-score), jaar van diagnose, co-morbiditeit.

Resultaten

- talrijke karakteristieken verschillen tussen beide cohorten, in het bijzonder is er een grotere differentiatiegraad van de kanker bij de patiënten in de conservatieve behandelingsgroep
- mortaliteit: zie tabel
- IVA-analyse: geen verschil voor globale mortaliteit maar wel voor specifieke mortaliteit in geval van weinig gedifferentieerde kanker.

Besluit van de auteurs

Voor de meeste oudere patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker vonden de auteurs wat betreft de overleving geen enkele winst voor een anti-androgene behandeling vergeleken met een conservatieve behandeling.

Financiering: Departement van Defensie van de V.S. die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen en het National Cancer Institute (V.S.) dat tussenkwam in verschillende stadia van het onderzoek.

Belangenvermenging: geen enkele aangegeven

Tabel. Incidentie (%), niet-gecorrigeerd en gecorrigeerd Relatief Risico (95% BI) voor de mortaliteit door prostaatkanker of voor de globale mortaliteit in functie van de differentiatiegraad van kanker, voor een anti-androgene behandeling (PADT) versus een conservatieve behandeling.

| Uitkomstmaat | | Incidentie PADT/TC versus cons. behandeling | Relatief Risico | |
|---------------------------------|---------------------------|---|----------------------------|-------------------------|
| | | | niet-gecorrigeerd (95% BI) | gecorrigeerd (95% BI) |
| Mortaliteit door prostaatkanker | alle differentiatiegraden | 2,6/1,3 | 2,12 (1,92-2,33) | 1,76 (1,59-1,95) |
| | matige differentiatie | 1,7/0,8 | 2,07 (1,81-2,38) | 1,83 (1,58-2,12) |
| | weinig differentiatie | 4,7/4,1 | 1,14 (0,99-1,32) | 1,12 (0,96-1,29) |
| Globale mortaliteit | alle differentiatiegraden | 11,9/9,5 | 1,25 (1,21-1,3) | 1,17 (1,12-1,21) |
| | matige differentiatie | 10,4/8,8 | 1,19 (1,13-1,24) | 1,15 (1,10-1,21) |
| | weinig differentiatie | 15,3/14,4 | 1,05 (0,98-1,13) | 1,04 (0,97-1,13) |

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate Cancer: diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 58, February 2008.
 2. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:435-48.
 3. Albertsen PC, Hanley JA, Fine JL. 20 years outcomes following

conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
 4. Ockrim JL, Abel PD. Long term androgen deprivation therapy in prostate cancer [Editorial]. *BMJ* 2008; 337:a1361.
 5. Martindale: The complete drug reference. Edited by Sean Sweetman.

Methodologische beschouwingen

De beperkingen van deze studie komen overeen met deze van een observationeel onderzoek: heel wat vertekende factoren kunnen tijdens de rekrutering en tijdens de verzameling van gegevens niet in rekening gebracht worden waardoor de toekenning (of niet) van een effect onbetrouwbaar wordt. De bepaling van de doodsoorzaak gebeurde op basis van de epidemiologische gegevensbank SEER. We weten niet of de onderzoekers andere, meer betrouwbare diagnostische bronnen dan overlijdenscertificaten raadpleegden.

De auteurs gebruikten voor hun analyse de IVA-techniek. Dankzij IVA kan men de afwezigheid van randomisatie compenseren. Men gebruikt variabelen die bepalen wat de mogelijkheid is om de behandeling te krijgen, maar die niet afhangen van het resultaat van deze behandeling. Door deze techniek worden heel wat gekende en ongekende karakteristieken gelijkmatig verdeeld. Een Cox-regressieanalyse daarentegen houdt alleen rekening met gemeten vertekende factoren. Het is wel zo dat IVA niet alle mogelijke interferenties met een niet-gemeten factor uitsluit, maar de kans op vertekening is wel veel kleiner. De onderzoekers hielden bijvoorbeeld geen rekening met roken, wat toch doet vermoeden dat ze niet alle mogelijke vertekende factoren in rekening brachten. In deze studie voert men een IVA-analyse uit die rekening houdt met de geografische plaats en met de mate waarin anti-androgene behandelingen in de verschillende regio's worden toegepast. De analyse toont aan dat de gemeten karakteristieken (leeftijd op moment van diagnose, kankerstadium, graad van differentiatie) tussen de groepen correct verdeeld zijn wanneer de groepen worden samengesteld naargelang het meer of minder gebruik van anti-androgene behandelingen in de regio. Wanneer we aannemen dat het effect van een behandeling niet afhangt van de regio van eenzelfde land, evalueert de vergelijking tussen de overleving van patiënten in een regio met meer gebruik en een andere regio met minder gebruik van de behandeling, de effectiviteit van deze behandeling. Door de strikte inclusiecriteria (exclusie van onvolledige dossiers) kon men selectiebias beperken.

Interpretatie van de resultaten

Het verschil in resultaat tussen de Cox-regressie- en de IVA-analyse komt overeen met de door de auteurs verwachte vertekening. De beslissing om een behandeling te starten is immers afhankelijk van de keuze van de patiënt en van de voorkeur van de arts: de gedifferentieerde tumoren met een betere prognose worden hier frequenter conservatief behandeld.

De auteurs stellen een grotere kankergerelateerde mortaliteit vast bij de patiënten behandeld met PADT; ze veronderstellen dat dit komt door meer onderdrukking van goed gedifferentieerde cellen in vergelijking met de ongedifferentieerde cellen die gemakkelijker prolifereren. De cijfers

suggereren ook een toename van de globale mortaliteit bij anti-androgene behandeling.

Patiënten met co-morbiditeit en vanuit diverse sociale situaties maakten deel uit van deze cohort en kregen hier dezelfde behandelingsmogelijkheden als in de dagelijkse praktijk, dit in tegenstelling met het rigoureuze studie-opzet van een RCT.

De conclusies van deze studie kunnen we niet extrapoleren naar jongere patiënten.

Andere studies

Een systematische review die verschillende behandelingsmogelijkheden voor gelokaliseerde prostaatcarcinoom vergeleek², vond slechts 3 RCT's van onvoldoende kwaliteit en kon geen conclusies trekken.

De auteurs van de hier besproken studie vermelden ook andere studies, maar met verschillende populaties (meer gevorderd stadium van kanker) of met andere behandelingsopties (anti-androgenen: bicalutamide of diethylstilbestrol). De resultaten van deze studies komen evenwel overeen met de resultaten van de hier besproken studie.

In een studie die het risico van progressie van gelokaliseerde kankers (Gleason 2-4) over 20 jaar opvolgt, is de mortaliteit door prostaatcarcinoom niet hoger met actieve opvolging dan met alleen PADT³; een agressieve houding is in deze situaties niet te overwegen.

Voor de praktijk

Castratie veroorzaakt heel wat ongewenste effecten: warmte-opwellingen, gewichtstoename, depressie, libidoverlies, maar ook een toegenomen risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardischemie, plotse cardiale sterfte, myocardinfarct), zelfs bij langdurig gebruik van LHRH-antagonisten⁴, fracturen, glucose-intolerantie, verminderde levenskwaliteit⁵.

Aan patiënten met gelokaliseerde prostaatcarcinoom wordt meer en meer een anti-androgene behandeling voorgesteld. In de V.S. staat deze geneesmiddelenklasse op de zesde plaats van de geneesmiddelenuitgaven. Hieraan moeten we nog de kostprijs voor de behandeling van de geassocieerde morbiditeit toevoegen.

De recentste aanbevelingen over prostaatcarcinoom stellen dat voor patiënten met een laag risico, de actieve opvolging te verkiezen is boven een radicale behandeling¹. Deze beslissing moet echter genomen worden in functie van de wensen van de patiënt, van zijn co-morbiditeit en van zijn levensverwachting. Wat de modaliteiten van een actieve opvolging betreft, komen de auteurs, bij gebrek aan bewijs, tot een consensus voor de praktijk: minstens één PSA-dosage per jaar. Voor de rest verwijzen ze naar de lokaal uitgewerkte professionele consensus. Deze observationele studie brengt geen bijkomende argumenten aan om deze aanbevelingen te wijzigen.

● Besluit Minerva

Uit deze observationele studie bij mannen van minstens 66 jaar met gelokaliseerde prostaatcarcinoom blijkt dat de totale en orgaanspecifieke mortaliteit van een anti-androgene behandeling vergelijkbaar is met deze van een conservatieve behandeling. Er zijn geen nieuwe argumenten die een wijziging van de bestaande aanbevelingen verantwoorden. Een actieve opvolging is te verkiezen.



De beschikbare moleculen in België zijn gosereline, leuprolide, triptoreline, in maandelijkse of trimestriële inspuiting (150 tot 300 euro voor 3 maanden).

Ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA

- **Klinische vraag** Vermindert een ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA het risico van vroegtijdig recidief in vergelijking met de gewone aanpak?
- **Achtergrond** De recidiefkans voor een cerebrovasculair accident (CVA) neemt toe tot 10% in de eerste week na een transitair ischemisch accident (TIA) of een mineur cerebrovasculair accident. Studies op basis van theoretische modellen geven aan dat een snelle inschakeling van de momenteel beschikbare preventieve behandelingen dit risico met 80 tot 90% kan verlagen. Omdat er nog geen bewijs bestaat, past men binnen de huidige gezondheidszorg deze strategie nog niet toe. De Early use of EXisting PREventive STRategies for Stroke (EXPRESS)-studie onderzoekt de effectiviteit van het onmiddellijk starten van een secundaire preventiebehandeling bij patiënten met een TIA of een mineur CVA die geen ziekenhuisopname vereisen.

Analyse
A. Peeters

Referentie

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.

Bestudeerde populatie

- cohort van in totaal 91 000 personen; alle leeftijden; ingeschreven bij 63 huisartsen in negen huisartspraktijken in Oxfordshire (U.K.)
- waarvan er 1 278 een TIA of CVA doormaken tijdens de studie.

Onderzoeksoptzet

- observationele studie naar het optreden van een primair of recidiverend TIA of CVA in een onderzoekspopulatie van Oxfordshire (Oxford Vascular Study - OXVASC¹)
- fase 1 (van april 2002 tot september 2004; 634 patiënten): voor patiënten bij wie een onmiddellijke hospitalisatie niet noodzakelijk is, verwittigt de huisarts het ziekenhuis via fax; het ziekenhuis roept de patiënt telefonisch op voor een CT van de hersenen en een EKG en vervolgens - indien noodzakelijk - voor een echo-Doppler van de halsvaten, een transthoracale echocardiografie en een transoesophagale echocardiografie; de huisarts krijgt een verslag met behandelingsopties: 75 mg aspirine, clopidogrel in geval van contra-indicatie voor aspirine, 40 mg simvastatine, arteriële bloeddrukdaling (behalve wanneer <130 mmHg) met eventuele toevoeging van 4 mg perindopril met of zonder 1,25 mg indapamide², anticoagulatie in het geval van voorkamerfibrillatie (VKF)
- fase 2 (van oktober 2004 tot maart 2007; 644 patiënten): de huisarts verwijst de patiënt onmiddellijk door voor neurovasculair onderzoek; bij bevestiging van diagnose worden onmiddellijk 300 mg aspirine en de aanbevolen behandelingen (voor 1 maand) voorgeschreven; de huisarts krijgt een verslag
- **centrale registratie** van gebeurtenissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met een recidief CVA de eerste 90 dagen na het eerste medische contact voor een TIA of een CVA
- secundaire uitkomstmaten: niet duidelijk beschreven.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: hoger percentage tijdens fase 1 dan tijdens fase 2 voor de ganse studiepopulatie (de patiënten met TIA of mineur CVA): 10,3% versus 2,1% (gecorrigeerde HR 0,20 (95% BI van 0,08 tot 0,40; p=0,0001); dezelfde resultaten voor de patiënten met alleen TIA (p=0,0015)
- voor de 607 patiënten die zich op de spoedgevallendienst aanmelden: geen significant verschil tussen fase 1 en 2
- voor de 620 patiënten verwezen naar een poliklinische dienst: risico van CVA significant lager tijdens fase 2 dan tijdens fase 1 (2,1% versus 10,3%; p=0,0001)
- gemiddeld tijdsinterval tussen het eerste consult en de neurovasculaire consultatie: 3 dagen (IQR 2-5) tijdens fase 1 en <1 dag (IQR 0-3) tijdens fase 2; p<0,0001 voor het verschil; gemiddeld tijdsinterval tot het eerste geneesmiddelenvoorschrift: 20 dagen (IQR 8-53) tijdens fase 1, één dag (0-3) tijdens fase 2; p<0,0001 voor het verschil
- minder recidieven tussen het eerste patiëntcontact en de gespecialiseerde consultatie tijdens fase 2 (3/281) dan tijdens fase 1 (11/310, p=0,048)
- het bloedingsrisico als gevolg van de snelle instelling van de behandeling is na 30 dagen niet toegenomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een snelle start met standaardbehandeling voor secundaire preventie na TIA of beperkt CVA het risico van een vroegtijdig recidief vermindert met 80%. Opvolging is nodig om de resultaten op langere termijn te kennen. Deze resultaten hebben echter onmiddellijk implicaties voor het zorgaanbod en patiënteducatie aangaande TIA en CVA.

Financiering: de instellingen die de OXVASC-studie financierden zijn in geen enkel stadium van de studie, noch van deze EXPRESS-studie tussengekomen.

Belangenvermenging: de eerste auteur kreeg van verschillende farmaceutische bedrijven vergoedingen voor diverse redenen; de andere auteurs verklaren geen enkele belangenvermenging te hebben.

1. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-33.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
3. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60.

4. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
5. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
6. Crosjean M, Gourbin C. Recommandation de bonne pratique. La prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. *SSMG*, 2003.

Methodologische beschouwingen

Het gaat om een prospectieve, observationele studie in twee fasen, wat we niet mogen verwarren met een historische cohort als controle. Bij de vergelijking met een historische cohort is de cohort, zoals de naam het zelf zegt, op een retrospectieve manier samengesteld. Daarbij is het gevaar reëel dat niet met alle gevallen rekening wordt gehouden wat kan leiden tot **selectiebias**. In deze studie is de controlegroep (fase 1 van de studie) prospectief gerekruteerd met inclusie van alle patiënten binnen de onderzoekspopulatie (OXVASC) die consulteerden omwille van een TIA of een CVA. Ook het feit dat deze studie plaatsvond binnen de onderzoekspopulatie van een goed opgezette en gevalideerde populatiestudie zorgt ervoor dat selectiebias en referentiebias (verwijzing) tot het minimum beperkt zijn. De groep patiënten die consulteerde met vermoeden van TIA of CVA, werd afgebakend en opgevolgd, onafhankelijk van de plaats waar het consult plaatsvond (spoedgevallendienst, ziekenhuis, thuiszorg), grotendeels in het kader van de OXVASC-studie (95% werd gezien in het referentieziekenhuis). Bij vermoeden van recidief TIA of CVA werd de patiënt onderzocht door een neuroloog die deel uitmaakte van het onderzoeksteam van de studie. Een onafhankelijke neuroloog die niet op de hoogte was van de studiefase, evalueerde op het einde van de studie opnieuw alle gevallen. De follow-up van deze observationele studie gebeurde dus nauwkeurig en correct.

De manier waarop deze studie is uitgevoerd verhoogt haar externe validiteit. In de EXPRESS-studie selecteerde men niet op leeftijd, wat wordt geïllustreerd door het feit dat één derde van de patiënten ouder was dan 80 jaar en 10% ouder dan 90 jaar.

Resultaten in perspectief

Enkele beperkingen van de studie bemoeilijken de interpretatie van de resultaten. Zo weten we niet wat het effect is van elk geneesmiddel afzonderlijk. Een aanvalsdosis van 300 mg aspirine versus een later opgestarte dagelijkse dosis van 75 mg zou een deel van de winst kunnen verklaren. We weten ook niets over de aanpak van patiënten die zich onmiddellijk in het ziekenhuis aanmeldden. Voor hen was er geen enkel verschil in recidief CVA vastgesteld tussen fase 2 en fase 1. De vastgestelde risicoreductie is volledig in lijn met de reductie die wordt voorspeld op basis van het gecombineerde effect van de verschillende behandelingen, en ook in lijn met andere studies over snelle en intensieve interventies³. De lijst van aanbevolen geneesmiddelen (as-

pirine, clopidogrel in het geval van contra-indicatie voor aspirine, simvastatine, antihypertensiva en anticoagulantia indien nodig) zou nog kunnen aangevuld worden. We hebben echter méér gegevens nodig over de combinatie van aspirine met clopidogrel (die volgens verschillende studies in de acute fase na TIA of CVA effectiever zou zijn dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, o.a. de MATCH-studie⁴) of over de combinatie van aspirine met dipyridamol in de acute fase na TIA of CVA, waarbij de combinatie op langere termijn post-CVA misschien enige winst oplevert⁵. We willen ook wijzen op het zeer lange tijdsinterval dat nodig was om de medicamenteuze behandeling in fase 1 op te starten (gemiddeld 20 dagen - IQR 8 tot 53). Dit houdt waarschijnlijk verband met de organisatie van de zorg in het Verenigd Koninkrijk.

Voor de praktijk

Deze goed uitgevoerde observationele studie toont aan dat een zeer snelle medicamenteuze aanpak (aspirine, statine, antihypertensiva) winst oplevert in vergelijking met een uitgestelde start van deze behandeling bij patiënten die na een TIA of een mineur CVA door hun behandelende arts onmiddellijk worden verwezen naar een neurovasculaire consultatie in het ziekenhuis. Daarentegen is er geen verschil in uitkomst voor patiënten die zich onmiddellijk in het ziekenhuis aanmeldden (met een hogere incidentie van hemorragische accidenten). Deze studie bevestigt dat we absoluut niet mogen aanvaarden om een adequate preventieve behandeling van een recidief CVA uit te stellen. Dit wordt ook benadrukt in een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering van SSMC⁶. Deze behandelingen moeten dus zeer snel ingesteld worden vanaf het eerste contact, met uitzondering van een anti-aggregerende behandeling (eventueel een combinatie) waarvoor we de cerebrale beeldvorming moeten afwachten. Het grote publiek is onvoldoende op de hoogte van de symptomen van een TIA of een CVA en van de noodzaak om dringend medische hulp te zoeken. Ook de behandelende arts heeft hierin een plaats. Snelle medische toegankelijkheid voor raadpleging en voor neurovasculair onderzoek is eveneens noodzakelijk.

● Besluit Minerva

De EXPRESS-studie toont het belang aan om na een TIA of een CVA bij niet-gehospitaliseerde patiënten, snel een medicamenteuze behandeling op te starten (aspirine na uitsluiting van een hemorragisch CVA, statine, antihypertensiva en anticoagulatie wanneer nodig). Deze studie bevestigt de huidige aanbevelingen.



Fibromyalgie en pregabaline

P. Chevalier

Minerva publiceerde begin 2009 een bespreking over het effect van duloxetine bij fibromyalgie¹. Een ander geneesmiddel, pregabaline, claimt eveneens deze indicatie en baseert zich hiervoor in hoofdzaak op twee studies.

Het eerste, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoek liep over acht weken². De auteurs onderzochten het effect van verschillende doses pregabaline (150, 300 en 450 mg per dag) op de symptomen van fibromyalgie. In vergelijking met placebo was alleen de dosis van 450 mg per dag effectief voor de vermindering van pijn (één punt op een schaal van tien punten, zonder te vermelden welke vermindering klinisch relevant is), voor de verbetering van slaapproblemen en van vermoeidheid. In deze studie-arm stopte 25% van de patiënten de behandeling, hoofdzakelijk omwille van ongewenste effecten.

De tweede studie, eveneens multicenter en dubbelblind, liep gedurende dertien weken³. Alleen de dosis van 600 mg per dag (en niet 300 en 450 mg per dag) had gedurende de ganse studieduur een gunstig effect op de gemiddelde pijn gemeten over het verloop van één week. Tijdens de laatste twee weken opvolging was er een vermindering van het verschil ten opzichte van placebo. De andere primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt: gemiddelde pijn over het verloop van één week en totale score op de **PGIC**-schaal (Patient Global Impression of Change) en de **FIC**-vragenlijst (Fibromyalgia Impact Questionnaire). Hiervoor was er geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo. In de groep met

Pregabaline aan een dosis van 450 of 600 mg per dag heeft een beperkt gunstig effect op sommige symptomen van fibromyalgie, maar ten koste van ongewenste effecten die vaak aanleiding geven tot het stopzetten van de behandeling.

pregabaline 600 mg per dag stopte 44% van de patiënten de behandeling vroegtijdig: 32,6% stopte omwille van ongewenste effecten (in de groep met 300 mg per dag was dit 18,9% en in de placebogroep 10%). De ongewenste effecten met pregabaline zijn: neuropsychische symptomen (slaperigheid, ataxie, evenwichtsstoornissen), nausea, gewichtstoename, oedeem en lever- of visusstoornissen⁴.

Referenties

1. Chevalier P. Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie? *Minerva* 2009;8(1):6-7.
2. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
3. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
4. Syndrome polyalgique idiopathique diffus, alias fibromyalgie. *Rev Prescr* 2008;28:763-8.

Fibromyalgie en antidepressiva

P. Chevalier

Bij de bespreking over duloxetine en pijn gerelateerd aan fibromyalgie, kwam het effect van antidepressiva reeds ter sprake¹. Einde 2008 verscheen een nieuwe systematische review over dit onderwerp². Eens te meer vallen de korte opvolgingstermijn op (gemiddeld 8 weken, range van 2 tot 26) en ook de beperkte methodologische kwaliteit van de studies. Van 500 'peer-reviewed' artikels over de behandeling van fibromyalgie, behielden de auteurs 26 RCT's. De helft van deze publicaties kreeg een **Jadad-score** van ≥ 4 (goede tot zeer goede kwaliteit). Bij 65% van de studies werd geen intention to treat analyse uitgevoerd. Slechts één studie corrigeert voor multiële testing. De resultaten van de studies met een Jadad-score van ≥ 4 zijn minder positief.

Deze systematische review bevestigt dat amitriptyline het best onderzochte antidepressivum is (13 studies). De effectgrootte is matig: een gemiddelde pijnreductie van 26% en een verbetering van de levenskwaliteit met 30%. We weten echter niet hoe de auteurs deze cijfers berekenden. Bij de samenvatting per specifiek antidepressivum zijn alle studies geïnccludeerd zonder rekening te houden met de aangegeven methodologische beperkingen. De langste studie (zes maanden) vergelijkt amitriptyline (en cyclobenzaprine) met placebo. Na één maand is er een klinische verbetering (en is amitriptyline significant beter dan placebo). De verbetering is na zes maanden nog groter (maar zonder significant verschil tussen amitriptyline en placebo)³.

Deze systematische review leert ons niets nieuws over het effect van antidepressiva op de symptomen van fibromyalgie, behalve dat amitriptyline op korte termijn een matig effect heeft.

Hoewel de auteurs van deze systematische review in hun besluit vermelden dat 'talrijke' SSRI's en antidepressiva van de tweede groep (duloxetine en milnacipran) waarschijnlijk ook effectief zijn, brengen ze hiervoor geen degelijk bewijs aan.

Referenties

1. Chevalier P. Duloxetine: minder pijn bij fibromyalgie? *Minerva* 2009;8(1):6-7.
2. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
3. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32-40.

Produktnamen

amitriptyline: tricyclisch antidepressivum (Redomex®)
cyclobenzaprine: spierrelaxans met centrale werking, niet gecommmercialiseerd in België
duloxetine: antidepressivum van de tweede groep (Cymbalta®)
milnacipran: antidepressivum van de tweede groep, niet beschikbaar in België.

Vermoeidheid door kanker wordt omschreven als het subjectieve gevoel van overheersende en blijvende moeheid die niet verdwijnt door te slapen of te rusten en die een negatief effect kan hebben op het emotionele, fysieke en mentale welzijn¹.

Minton et al. publiceerden in 2008 een systematische review over het effect van geneesmiddelen op deze vorm van vermoeidheid². Zij includeren alleen studies die op een zeer goede manier vermoeidheid meten (bv. alleen op basis van de VAS-schaal is onvoldoende). Zij geven hierover echter niet meer details zodat we het belang van de resultaten moeilijk kunnen inschatten. De effectgrootte is trouwens gering voor alle geëvalueerde geneesmiddelen (N= 27 studies, n= 6 746 patiënten). In een meta-analyse van twee studies (n= 264) is methylfenidaat effectiever dan placebo. Het gewogen gemiddelde verschil voor de score 'vermoeidheid' bedraagt -0,30 (95% BI van -0,54 tot -0,05; p=0,02). Voor anemie door chemotherapie is erythropoëtine effectiever dan placebo (meta-analyse van 10 studies met 2 226 patiënten): gewogen gemiddelde verschil van -0,30 (95% BI van -0,46 tot -0,29; p=0,008). Darbepoëtine is randsignificant effectiever dan placebo (meta-analyse van vier studies met 964 patiënten) in het geval van anemie (door chemotherapie in drie van de vier studies): gewogen gemiddelde verschil van -0,13 (95% BI van -0,27 tot 0,00; p=0,05). Van progestagenen en paroxetine is het effect niet aangetoond. In alle studies komen zeer frequent ongewenste effecten voor, die echter geen verband houden met het onderzochte geneesmiddel. Er is ook geen verschil tussen de actieve behandelingen en placebo wat betreft het aantal patiënten dat de studie stopzet. Omwille van het risico van afhankelijkheid met methylfenidaat en zeker omwille van de cardiale risico's, wachten we beter de resultaten af van lopende studies, zodat we meer zicht krijgen op de risico-winst-verhouding bij deze indicatie. De veiligheid van erythropoëtine voor deze indicatie is recent in vraag gesteld nadat men een verhoogde mortaliteit vaststelde in vergelijking met placebo³. Deze verhoogde mortaliteit was waarschijnlijk te wijten aan de nagestreefde hemoglobineconcentratie (12 tot 14 g/dl), die in één van de twee studies hoger was dan normaal (10-12 g/dl)⁴.

In deze systematische review is er een beperkt bewijs van werkzaamheid voor methylfenidaat, erythropoëtine en darbepoëtine (voor beide laatste in het geval van anemie). Op dit ogenblik is het echter niet mogelijk om een besluit te formuleren over de risico-winstverhouding. We beschikken niet over vergelijkingen met een niet-medicamenteuze aanpak.

Referenties

- Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress - exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1689-95.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1155-66.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2606-17.
- Bamias A, Aravantinos C, Kalofonos C, et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human Erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology* 2003;64:102-10.

Antipsychotica bij dementie

P. Chevalier

Minerva publiceerde in 2006 een bespreking over het effect van een medicamenteuze behandeling (o.a. van antipsychotica) op neuropsychiatrische symptomen bij dementie. We besloten toen dat er een gebrek is aan bewijs voor de effectiviteit van de klassieke neuroleptica en dat risperidon en olanzapine een beperkt effect hebben met daarentegen een verhoogd risico van ischemisch CVA¹. Dat risico was reeds gemeld voor de klassieke neuroleptica in observationeel onderzoek. In 2008 verscheen een retrospectieve cohortstudie bij personen met dementie (20 682 thuiswonend en 20 559 geïnstitutionaliseerd)². De auteurs evalueren tijdens de eerste dertig dagen na de start van de behandeling het geheel van ernstige ongewenste effecten van antipsychotica bij ouderen met dementie. Ernstige ongewenste effecten zijn deze die aanleiding geven tot dringende hospitalisatie of overlijden. Risperidon was veruit het meest voorgeschreven atypische neurolepticum en haloperidol het meest voorgeschreven klassieke.

- het risico van een ernstig ongewenst effect bij gebruik van een atypisch neurolepticum is 3,8 keer groter in vergelijking met geen gebruik ervan (95% BI van 2,77 tot 3,68)
- het risico van een ernstig ongewenst effect bij gebruik van een klassiek neurolepticum is 3,2 keer groter in vergelijking met geen gebruik ervan (95% BI van 3,31 tot 4,39).

Het effect van antipsychotica bij ouderen met dementie is in het beste geval gering¹. In deze retrospectieve studie is aangetoond dat er, op korte termijn, bij alle antipsychotica een risico bestaat van CVA of van andere ernstige ongewenste effecten (heupfractuur, extrapiramidale effecten) en van

| Ongewenste effecten | Atypische neuroleptica) | Klassieke neuroleptica |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Extrapiramidale verschijnselen | 0,3% | 0,2% |
| Vallen met heupfractuur | 1,2% | 1,2% |
| CVA | 0,7% | 0,6% |
| Overlijden | 2,7% | 4,6% |

In 2008 besprak Minerva een studie waarbij werd aangetoond dat het mogelijk is om bij ouderen met dementie het chronische gebruik van neuroleptica stop te zetten. Voor de meeste ouderen had dit geen negatief effect op hun gedrag, cognitie of psychologische toestand³.

Referenties

- De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
- Rochon PA, Normand SL, Comes T, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168:1090-6.
- Chevalier P. Neuroleptica bij patiënten met dementie: verderzetten of stoppen? *Minerva* 2008;7(10):155.

● Glucosamine en/of chondroïtine, en gewrichtsruimte

P. Chevalier

Wat is het effect van glucosamine en/of chondroïtine op de gewrichtsruimte in het geval van artrose? Voor het verlichten van de symptomen van artrose gebruiken patiënten frequent glucosamine of chondroïtine in monotherapie of in associatie. De promotie van deze middelen suggereert een gunstig effect op gewrichtsletsels door het afremmen van de afname of zelfs het verbeteren van de gewrichtsruimte.

In één studie was er geen verbetering van de gewrichtsruimte met chondroïtine, maar een verslechtering met placebo, wat een significant verschil gaf, maar met een betrouwbaarheidsinterval dat dit verschil nog net ondersteunde (95% BI van 0,01 tot 0,27; $p=0,04$)¹.

In een meta-analyse² van slechts twee RCT's ($n=414$) had glucosamine een gunstiger effect dan placebo op de reductie van de progressie van structurele letsels van gonartrose (RR=0,46; 95% BI van 0,28 tot 0,73; $p=0,0011$; NNT=9; 95% BI van 6 tot 20). In absolute waarde was er in de eerste RCT een vermindering van de gewrichtsruimte met méér dan 0,5 mm bij 15% van de glucosaminegebruikers en bij 30% van de placebogebruikers. In de tweede RCT bedroeg die vermindering resp. 5% en 14%. De variatie tussen beide studies was dus groot. De uitval over drie jaar was echter hoog in beide studies: 36 en 46% in de glucosamine en 33 en 35% in placebogroep. Omwille van al deze redenen is een kritische benadering van de resultaten van deze meta-analyse aangewezen. De meta-analyse toonde eveneens een gunstig effect aan van glucosamine op pijn en op fysiek functioneren, wat niet het geval was in een Cochrane-meta-analyse³ wanneer men alleen de studies met een correcte methodologie includeerde.

In 2008 publiceerde Minerva een korte bespreking van een RCT die geen gunstig effect aantoonde van glucosamine bij coxartrose, noch op het verminderen van de symptomen noch op de evolutie van de gewrichtsruimte⁴. De resultaten van de

grote GAIT-studie waren gelijklopend⁵: geen effect op pijnvermindering bij gonartrose met glucosamine, chondroïtine of een associatie van beide middelen.

In 2008 verschenen de resultaten van de GAIT-studie voor de uitkomstmaat 'gewrichtsruimte'⁶. Er is na twee jaar geen significant verschil (criterium; minstens 0,2 mm) tussen de verschillende behandelingsgroepen en placebo.

De GAIT-studie toont aan dat er geen klinisch significant effect is van glucosamine, chondroïtine of de associatie van beiden op de evolutie van de gewrichtsruimte van de knie in het geval van knieartrose.

Referenties

1. Michel BA, Stucki C, Frey D, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-86.
2. Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2005;39:1080-7.
3. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
4. Chevalier P. Glucosamine: evenmin effectief voor heupartrose. *Minerva* 2008;7(8):128.
5. Chevalier P. Glucosamine en/of chondroïtine voor gonartrose? *Minerva* 2006;5(9):148-50.
6. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-91.

● Oefeningen bij kankergerelateerde vermoeidheid

P. Chevalier

Vermoeidheid door kanker wordt omschreven als het subjectieve gevoel van overheersende en blijvende moeheid die niet verdwijnt door te slapen of te rusten en die een negatief effect kan hebben op het emotionele, fysieke en mentale welzijn van de patiënt¹.

In dit nummer bespreekt Minerva kort de resultaten van een systematische review over het effect van een medicamenteuze behandeling op deze vermoeidheid. Slechts voor enkele geneesmiddelen is er een beperkt bewijs van effect (methylfenidaat, erythropoëetine en darbepoëetine in het geval van anemie)².

Cramp et al. publiceerden in 2008 een Cochrane-review over het effect van oefeningen om de vermoeidheid te verminderen³. Zij includeren 28 RCT's met in totaal 2 083 volwassenen, meestal vrouwen met borstkanker ($N=16$ en $n=1 172$). In een meta-analyse vergelijken zij 22 interventies (oefenprogramma's) met een controle-interventie. De controle-interventies zijn zeer uiteenlopend: geen interventie, gewone zorg, inschrijving op een wachtlijst, relaxatie, stretchoefeningen, Tai Chi, groepspsychotherapie... De interventie duurt 3 tot 32 weken (modus 12). De onderverdeling voor de drie graden van vermoeidheid (lichte, matige, ernstige) is niet gevalideerd. Oefeningen zijn effectiever dan een controle-interventie (gewogen gemiddelde verschil van -0,23; 95% BI van -0,33 tot -0,13). De auteurs besluiten dat oefeningen tijdens en na de behandeling voordelig zijn voor kankerpatiënten met klachten van vermoeidheid. Specifieke aanbevelingen over de soort oefeningen (aërobische of weerstandsoefeningen), hoe uitvoeren, de frequentie, duur en intensiteit, is niet mogelijk, vermits precieze gegevens hierover ontbreken.

Deze systematische review toont aan dat oefeningen effectief zijn bij volwassenen voor het verminderen van de vermoeidheid tijdens en na een kankerbehandeling.

Referenties

1. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress- exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1689-95.
2. Chevalier P. Geneesmiddelen bij kankergerelateerde vermoeidheid. *Minerva* 2009;8(3):38.
3. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.

Analyse volgens intention to treat (Eng: intention-to-treat analysis)

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

Centrale registratie

Tijdens het verloop van een klinische studie kunnen de gebeurtenissen die zich voordoen, door de verschillende onderzoekers anders worden geïnterpreteerd. De bevestiging dat een gebeurtenis overeenkomt met de oorspronkelijke definitie in het protocol, wordt betrouwbaarder wanneer een comité van onafhankelijke experts (los van de onderzoekers) de gebeurtenissen registreert.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

Crossover studie (Eng: crossover study)

Bij een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld.

FIQ - Fibromyalgia Impact Questionnaire

De FIQ bestaat uit 20 items en 10 subscores en wordt door de patiënt ingevuld. Elf vragen gaan over fysieke functionele capaciteiten. De andere domeinen zijn o.a.: pijn, moeheid, ankylose, vermoeidheid bij het ontwaken, niet in staat zijn om te werken, aantal dagen waarop men zich goed voelt, symptomen van angst en depressie.

IQR - Interkwartiele afstand (Eng: InterQuartile Range)

De interkwartiele afstand is een maat voor spreiding van de waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75-P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemingen liggen.

IVA - Instrumental Variable Analysis

Analyse gebaseerd op een causaal model dat rekening houdt met (al dan niet gemeten) vertekende factoren. De geïncorporeerde variabelen in deze studie zijn: leeftijd, ras, comorbiditeit, kankerstadium, differentiatiegraad, inkomen, woonomstandigheden, burgerlijke staat, jaar van diagnose.

JADAD-score

De Jadadscore is een indicatie voor methodologische kwaliteit. Twee punten worden toegekend indien de randomiseringsprocedure wordt vermeld en adequaat is. Twee punten worden toegekend als de blinding wordt vermeld en

adequaat is. Eén punt wordt toegekend indien de dropouts (studieuitval) en withdrawals (patiënten die stoppen met de studie) vermeld zijn. Wanneer de randomisatieprocedure vermeld, maar inadequaat is, wordt slechts 1 punt toegekend. Hetzelfde geldt voor de blinding. De Jadadscore kan zich situeren tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit).

Narrative review

In een 'narrative review' maakt de auteur zelf een selectie van te includeren studies en ontbreekt er meestal een (beschrijving van een) zoekstrategie. De wetenschappelijke waarde van een 'narratieve review' is daarom beperkt.

NNH - Number Needed to Harm

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

NNT - Number Needed to Treat

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

Odds ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio is de verhouding van twee odds.

PGIC - Patient Global Impression of Change

De PGIC-schaal is een vragenlijst waarbij de patiënt zijn globale perceptie van verandering inschat op een schaal van 1 (veel beter) tot 7 (duidelijk slechter).

Post hocanalyse

Dit is een analyse die achteraf gebeurt, zonder dat deze in het protocol was vastgelegd. De waarde hiervan is dus beperkt.

Prospectief cohortonderzoek

In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd.

Ratio of means

De ratio of means is de verhouding van de som van de gemiddelde uitkomsten (y) in de interventiegroepen van de studies (n) en de som van de gemiddelde uitkomsten (x) in de controlegroepen van de studies (n) ($y_1 + y_2 + \dots + y_n / x_1 + x_2 + \dots + x_n$).

Selectiebias (NI: vertekening - Eng: selection bias)

Men spreekt van selectiebias wanneer de vertekening van de resultaten wordt veroorzaakt door het selectief includeren van personen in een studie.