



Minerva

6

juli 2014

| volume 13

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

**Heeft het huidige borstkankerscreenings-
programma nog een toekomst?** 66

Tom Poelman, namens de redactie

MINERVA

**Eerstelijnszorgmanagement voor depressie
bij ouderen** 67

Sophie Liekens, Gert Laekeman, Veerle Foulon

**Serenoa repens voor benigne
prostaathyperplasie** 69

Gert Laekeman

**Doeltreffendheid van kinkhoestvaccinatie
bij adolescenten en volwassenen** 71

Barbara Michiels

**Neuropathische pijn behandelen met
een hoog gedoseerde capsaïcine pleister?** 73

Jacques Devulder

**Klinische score en snelle streptest:
nuttig bij de aanpak van acute keelpijn?** 75

Jan Matthys, Marc De Meyere

EBM-BEGRIPPEN

Relatief risico versus odds ratio 77

Barbara Michiels

VERKLARENDE WOORDENLIJST 78



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is 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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Redactie

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

Belangenconflicten

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

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~
09 332 24 55 ~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~
anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be of anne.dewaele@uclouvain.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Tom Poelman,
namens de redactie

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlands-talige redactie

Referenties: zie website

Hoe evolueert de wetenschap over screeningsmammografie?

Minerva volgt reeds lang de wetenschappelijke literatuur op over het nut van screeningsmammografie. Bij de bespreking van de studie van Elmore et al. in 1998 waarschuwden we reeds voor het hoge aantal vals-positieve resultaten^{1,2}. Als mogelijke oorzaken wezen we onder andere op beperkingen bij de technische uitvoering van het onderzoek zelf en bij de interpretatie van de verkregen radiologische beelden. Momenteel is het echter niet duidelijk of een betere radiologische techniek ook zal leiden tot minder vals-positieve resultaten. Klinische studies die de diagnostische accuraatheid van digitale mammografie met deze van conventionele mammografie vergeleken, vermelden immers tegenstrijdige resultaten³. Programma's met een meer gecentraliseerde dubbele lezing scoorden wel beter⁴. Hoe deze discussie verder ook evolueert, we zullen rekening moeten blijven houden met een cumulatieve toename van het aantal vals-positieven bij elke vrouw die zich tweejaarlijks laat screenen. Zo bleek uit de studie van Elmore et al. ook dat het risico van 6,5% op een vals-positief resultaat tijdens één screeningsronde na tien opeenvolgende mammografieën voor elke vrouw was toegenomen tot één kans op twee^{1,2,5}.

In 2000 bespraken we voor het eerst een RCT die geen significante winst in mortaliteit door borstkanker van jaarlijks klinisch borstonderzoek en tweejaarlijkse mammografie versus gewone zorg kon aantonen bij vrouwen van 45 tot 64 jaar. Naar aanleiding van het verschil in socio-economische status tussen de interventie- en de controlegroep wezen we op het gevaar van randomisatiebias in dergelijke complexe RCT's⁶. Het belang hiervan werd duidelijk met de meta-analyse van Gøtzsche en Olsen^{7,8}. Van de huidige Europese en Noord-Amerikaanse borstkankerscreeningsprogramma's bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar waren slechts twee van de acht RCT's correct gerandomiseerd. In tegenstelling tot het gepoolde resultaat van alle studies samen, zag men in de studies met correcte randomisatie geen daling meer in borstkankerspecifieke en totale mortaliteit.

Bij de bespreking van recenter gepubliceerde studies⁹⁻¹², en ook van een studie opgenomen in dit nummer¹³, merkten we op dat het netto-effect van screeningsmammografie steeds moeilijker aan te tonen is. In de controlegroepen wordt namelijk ook meer en meer opportunistisch gescreend en de (multidisciplinaire) behandeling en nabehandeling van borstkanker wordt steeds efficiënter.

Is verder onderzoek van het huidige borstkankerscreeningsprogramma nog zinvol?

In een eerder editoriaal van Minerva wezen we erop dat het een belangrijke taak is van de arts om vrouwen te informeren over de afwezigheid van harde garanties dat borstkankerscreening leidt tot een langer leven, a fortiori tot een kwalitatief beter leven¹⁴. Met de toename van het aantal studies en met de betere

methodologische kwaliteit van recente studies wordt onze twijfel over het gunstige effect op mortaliteit van borstkankerscreening met behulp van mammografie alleen maar versterkt. Waarschijnlijk is het momenteel dan ook opportuun om ons af te vragen of verder onderzoek van een screeningsprogramma met systematische tweejaarlijkse mammografie de huidige evidentie nog zal veranderen. Dergelijk onderzoek is immers complex, duur en vraagt een lange follow-up. Dat argument kan dan weer worden weerlegd door de belangrijke maatschappelijke impact van borstkanker. 18% van de overlijdens tussen de leeftijd van 50 en 59 jaar wordt immers veroorzaakt door borstkanker. Dat cijfer is bijna even hoog als het aandeel van cardiovasculaire sterfte (17%) in deze leeftijdsgroep⁵. Zoals voor elk medisch handelen mogen we ook bij dit debat de economische dimensie niet over het hoofd zien. Britse onderzoekers deden recent een poging om dit te onderzoeken¹⁵. In een wiskundig model waarbij ze een cohort van vrouwen die screeningsmammografie aangeboden kreeg, vergeleken met een groep waarbij dat niet gebeurde, stelden ze vast dat slechts 45% van de verschillende screeningsprogramma's (verschillen in leeftijdsinterval en frequentie van herhalingsmammografieën) kosteneffectief was. Het aantal gewonnen QALY's was bovendien gering wanneer men ook rekening hield met vals-positieve resultaten, overdiagnostiek en overbehandeling. De auteurs halen in hun discussie bovendien aan dat we door de steeds betere behandelingen mogen verwachten dat de kosteneffectiviteit van screeningsmammografie in de toekomst niet zal verbeteren. Als gevolg van deze therapeutische (r)evolutie stellen ze dan ook voor om te evolueren van een leeftijdsgebaseerde naar een meer risicogebaseerde screening. Alleen vrouwen screenen met een verhoogd risico kan de voordelen immers verhogen en de nadelen, evenals de kosten verlagen. Deze denkpiste opent de deur voor verder onderzoek naar andere factoren (dus niet alleen BRCA-gen) om het ontstaan en het biologische gedrag van borstkanker te voorspellen. Misschien nog voorbarig, maar deze evolutie zal ook een grondige aanpassing vragen van het huidige screeningsprogramma, waarbij het initiatief om te screenen meer bij de GMD (+) houdende huisarts zou kunnen liggen.

Besluit

Borstkanker blijft een belangrijke doodsoorzaak bij postmenopauzale vrouwen. De maatschappelijke wil om deze ziekte vroegtijdig op te sporen blijft dan ook opportuun. De huidige evidentie over de geringe gezondheidswinst, het verlies aan levenskwaliteit voor een belangrijke groep vrouwen en de vermoedelijk negatieve kosten-baten balans stellen het nut van systematische borstkankerscreening met mammografie steeds meer in twijfel. Waarschijnlijk is het veel zinvoller om alleen vrouwen met een verhoogd risico voor borstkanker te screenen. Dat vraagt om verder wetenschappelijk onderzoek.

Eerstelijnszorgmanagement voor depressie bij ouderen

Achtergrond

Prospectieve studies tonen een verband aan tussen depressie en verhoogde mortaliteit bij ouderen^{1,2}. Slechte therapietrouw zou hierbij een medierende factor kunnen zijn. Het positieve effect van samenwerking tussen depressiezorgmanager, huisarts en psycholoog op het verbeteren van depressieve symptomen, functioneren en levenskwaliteit bij ouderen met depressie werd reeds aangetoond³. Gerandomiseerde studies die onderzoeken of dergelijke praktijkondersteuning ook leidt tot een lagere mortaliteit ontbreken echter.

Klinische vraag

Wat is het effect van een eerstelijnszorgmanagement op de aan depressie gerelateerde mortaliteit bij ouderen, in vergelijking met gewone zorg?

Samenvatting

Duiding

Sophie Liekens, Gert Laekeman en Veerle Foulon, Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, KU Leuven Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences

Referentie

Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, et al. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013;346:f2570.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlands-stalige redactie

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 9072 Engelssprekende patiënten ouder dan 60 jaar met een mini-mental state examination (MMSE) score >17; met een geplande afspraak in 20 huisartsenpraktijken in New York City, Philadelphia en Pittsburgh
- selectie van 1061 patiënten met een **Centers for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)** score >20; toevoeging van een steekproef van 505 patiënten met een negatieve CES-D score en 322 patiënten met een negatieve CES-D score maar een voorgeschiedenis van depressie
- uiteindelijke inclusie van 1238 patiënten; gemiddelde leeftijd van 70 jaar; met majeure depressie (n=396), mineure depressie (n=203) of geen depressie (n=627) volgens de **DSM IV**-criteria.

Onderzoekopzet

- clustergerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventiegroep (n=616): zowel de huisartsen als de familie van de patiënten kregen educatie over depressie; hiernaast werd de huisarts ondersteund door een depressiezorgmanager (maatschappelijk werker, verpleegkundige of psycholoog) die zelf werden bijgestaan door een psychiater; de depressiemanager had als taak om via rechtstreeks of telefonisch contact depressieve symptomen, ongewenste effecten van medicatie en therapietrouw op te volgen en volgens een algoritme de dosis van de medicatie te verhogen of medicatie te wijzigen en psychotherapie aan de behandeling toe te voegen
- controlegroep (n=622): de huisarts kreeg alleen educatie over depressie
- follow-up van patiënten via de nationale gezondheidsdatabank.

Uitkomstmeting

- verschil in mortaliteit tussen patiënten met en zonder depressie; verschil in mortaliteit tussen interventie- en controlegroep
- gevisualiseerd met **Kaplan Meier curves**; berekend met hazard ratio's gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, echtelijke staat, roken, cardiovasculaire ziekte, CVA, diabetes, kanker, cognitieve functie en zelfmoordgedachten.

Resultaten

- tijdens een mediane follow-up van 98 maanden (range van 0,8 tot 116,4) stierven 405 patiënten waarvan 215 patiënten met en 190 patiënten zonder depressie
- in de controlegroep hadden patiënten met majeure depressie significant meer kans om te sterven dan patiënten zonder depressie (HR 1,90; 95% BI van 1,57 tot 2,31); dit gold niet voor de interventiegroep (HR 1,09; 95% BI van 0,83 tot 1,44); zowel in de interventiegroep als in de controlegroep hadden patiënten met mineure depressie niet meer kans om te sterven
- patiënten met majeure depressie hadden in de interventiegroep 24% minder kans om te sterven dan patiënten in de controlegroep (HR 0,76; 95% BI van 0,57 tot 1,00); voor patiënten met mineure depressie was er geen statistisch significant verschil in mortaliteit tussen interventie- en controlegroep
- in de interventiegroep hadden patiënten met majeure depressie meer kans om te sterven door kanker dan patiënten zonder depressie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ouderen met majeure depressie die met bijkomende middelen intensief behandeld worden, in vergelijking met de gewone zorg een lager mortaliteitsrisico hebben. Hun mortaliteitsrisico is vergelijkbaar met dat van ouderen zonder depressie.

Financiering van de studie National Institute of Mental Health (NIMH), dat niet betrokken was bij de opzet en het verloop van de studie, noch bij de verzameling, de verwerking en de publicatie van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

Omwille van de aard van de interventie kozen de onderzoekers terecht voor een clustergerandomiseerde klinische studie met randomisatie op praktijkniveau. Hierbij hield men rekening met de ligging en de grootte van de praktijk, de academische affiliatie en het type praktijkpopulatie. Ook patiënten zonder depressie werden in de studiepopulatie opgenomen. Zo kon men het verband tussen depressie en sterfte binnen elke studiegroep achterhalen en gebruiken als controle voor het verschil in mortaliteit tussen de interventie- en de controlegroep (*zie verder*). De auteurs berekenden de power echter niet op een correcte manier, waardoor het niet zeker is of de steekproefgrootte groot genoeg was om een verschil in mortaliteit aan te tonen, ook al werden de patiënten gedurende mediaan 98 maanden opgevolgd. Het is evenmin duidelijk hoe groot de studie-uitval was. De resultaten zijn wel op een correcte manier gecorrigeerd voor clustering en voor confounders.

Interpretatie van de resultaten

Verschillende prospectieve studies^{1,2} toonden eerder al een associatie aan tussen depressie en verhoogde mortaliteit bij ouderen. Mortaliteit kunnen we dus beschouwen als een correct gekozen en klinisch sterke uitkomstmaat. Alleen in de controlegroep (en niet in de interventiegroep) was er een statistisch significant verband tussen majeure depressie en verhoogde mortaliteit. Parallel hiermee hadden patiënten met majeure depressie in de interventiegroep 24% minder kans om te sterven dan patiënten in de controlegroep. Het betrouwbaarheidsinterval is echter zeer breed (43% tot 0%) wat de betrouwbaarheid van dit resultaat in twijfel trekt. Een **type I-fout** is dus niet uitgesloten. De interventie had geen significant effect op mortaliteit bij mineure depres-

sie, maar misschien is dit te wijten aan een **type II-fout**. Eerder onderzoek toonde immers aan dat het verhoogde risico van mortaliteit niet alleen bestaat bij majeure depressie, maar ook bij subklinische vormen van depressie¹.

De 15 zorgmanagers van de interventiegroep waren maatschappelijk werkers, verpleegkundigen en psychologen. De auteurs geven echter geen toelichting waarom voor deze beroepsgroepen gekozen werd en of er een verschil was in resultaat afhankelijk van het type zorgmanager. We weten ook niet of ze concreet ingebed zijn in de praktijk en hoe vaak ze beroep deden op de psychiatrische back-up. Wat de precieze toegevoegde waarde van de zorgmanagers inhoudt, is niet correct in te schatten. Evenmin weten we welke acties (toevoegen van psychotherapie, dosisverhoging van medicatie, opvolgen van symptomen, nevenwerkingen van medicatie en therapietrouw) het resultaat bepaald hebben.

In verband met de extrapolatiebaarheid moeten we ook nog opmerken dat de rekrutering via screening en niet op basis van klachten van depressie verliep. Ouderen met depressie tijdig identificeren wordt door sommige richtlijnen echter wel als preventieve maatregel aanbevolen⁴. Het is tot slot niet duidelijk of de geïnccludeerde huisartspraktijken (waaraan meestal ook verpleegkundigen, psychiaters, gerieters,... verbonden zijn) overeenkomen met de courante huisartspraktijk.

Referenties

1. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227-36.
2. Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002;52:205-25.
3. Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332:259-63.
4. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. Aanbeveling voor medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.
5. Depressie op oudere leeftijd. *Duodecim Medical Publications Ltd* 16/8/2010.
6. Capoccia KL, Boudreau DM, Blough DK, et al. Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:364-72.
7. Bell S, McLachlan AJ, Aslani P, et al. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. *Aust New Zealand Health Policy* 2005;2:29.
8. Bultman DC, Svarstad BL. Effects of pharmacist monitoring on patient satisfaction with antidepressant medication therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42:36-43.

Besluit van Minerva

Deze studie tracht aan te tonen dat ondersteuning van de huisarts met extra middelen om ouderen met majeure depressie in de huisartspraktijk volgens de richtlijnen op te volgen, de mortaliteit ten opzichte van gebruikelijke zorg verlaagt. Het is niet duidelijk of de steekproefgrootte groot genoeg was om op een correcte manier een verschil in mortaliteit aan te tonen. Het is evenmin duidelijk welk deel van de interventie het meeste impact had op het resultaat.

Voor de praktijk

Aangepaste informatie geven over de aard, het verloop en de behandeling van depressie, zowel aan de patiënt, aan zijn familie als aan zijn verzorgers wordt aanbevolen. Voldoende ondersteuning van verzorgend personeel kan hierbij nuttig zijn⁵. De huidige studie toont aan dat de inzet van zorgmanagers in de eerste lijn niet alleen effectief is om depressieve symptomen te verminderen³, maar ook om bij ouderen met majeure depressie de mortaliteit te reduceren. De vraag stelt zich echter hoe deze zorgmanagers te implementeren zijn in de huidige praktijk, welke vooropleiding ze best hebben, en of ze effectief deel moeten uitmaken van de huisartspraktijk. Een andere optie is om de rol van de bestaande zorgverleners te versterken. Ook (klinische) apothekers zouden bijvoorbeeld kunnen bijdragen aan de opvolging van patiënten met depressie. Eerder is reeds aangetoond dat apothekers het potentieel hebben om de kwaliteit van de geestelijke gezondheidszorg te verbeteren door middel van dosisaanpassingen, opvolging van de therapietrouw en van de ongewenste effecten⁶⁻⁸.

Serenoa repens voor benigne prostaathyperplasie

Achtergrond

Geneesmiddelen op basis van planten worden in toenemende mate gebruikt voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie (BPH)¹. Zo gebruikt men een extract van *Serenoa repens* of dwergpalm voor de behandeling van lage urinewegsymptomen (LUTS). Het precieze werkingsmechanisme is echter nog niet bekend en het voordeel ten opzichte van placebo of andere behandelingen staat niet vast².

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van *Serenoa repens* voor de behandeling van symptomen van benigne prostaathyperplasie?

Samenvatting

Duiding

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie

Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE (tot 2011), EMBASE (tot 2011), CINAHL, Web of Science, SCOPUS, BIOSIS Previews, LILACS, ClinicalTrials.gov, controlled-trials.com, World Health Organization (WHO)
- systematische reviews, literatuurlijsten, praktijkrichtlijnen, abstracts van wetenschappelijke vergaderingen.

Geselecteerde studies

- 32 RCT's die bij mannelijke patiënten met symptomen van benigne prostaathyperplasie het effect van *Serenoa repens* gedurende minstens 30 dagen (variërend per studie van 4 tot 72 weken) vergeleken met placebo of met een actieve comparator op goed gedefinieerde primaire klinische uitkomstmaten zoals **AUASI** of **IPSS** en op secundaire uitkomstmaten zoals piekstroom, prostaatvolume, nycturie, klinische beoordeling door patiënt of arts en ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- 5666 hoofdzakelijk (90%) blanke mannen van gemiddeld 64,6 jaar (40 tot 90 jaar) oud met symptomatische BPH.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verbetering op gevalideerde symptoomschalen voor **LUTS** (AUASI of IPSS); globale verbetering van LUTS; ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: verandering van piekstroom, prostaatvolume, nycturie.

Resultaten

- *Serenoa repens* versus placebo (N=17)
 - ~ slechts vijf studies met verbetering op AUASI of IPSS als uitkomstmaat: geen significant verschil op matig lange (6 tot 12 maanden) en lange termijn (>1 jaar) (WMD -0,16 punten; 95% BI van -1,45 tot 1,14; N=3; I²=52%); geen significant verschil in 2 studies van hoge kwaliteit (n=582) (WMD 0,25 punten; 95% BI van -0,58 tot 1,07; N=2; I²=0%)
 - ~ significante verbetering van door patiënten geëvalueerde LUTS (RR 1,83; 95% BI van 1,09 tot 3,08; N=4; I²=86%) maar geen significante verbetering van door artsen geëvalueerde LUTS (RR 1,81; 95% BI van 0,78 tot 4,21; N=2; I²=91%)

- ~ significante verbetering van nycturie (WMD -0,79; 95% BI van -1,28 tot -0,29; N=9; I²=76%), maar na 72 weken geen significant effect op nycturie volgens AUASI in een studie van hoge kwaliteit (n=369)
- ~ geen significante verbetering van urinepiekstroom (N=6; I²=21%) en geen significante vermindering in prostaatvolume ten opzichte van de beginwaarde (N=2; I²=11%)
- ~ geen verschil in studie-uitval en in ongewenste effecten (die zeldzaam waren)
- *Serenoa repens* versus actieve comparator (N=4)
 - ~ geen significante verschillen van *Serenoa repens* versus finasteride (N=1) en tamsulosine (N=2)
- *Serenoa repens* in combinatietherapie versus placebo of versus actieve comparator
 - ~ tegenstrijdige resultaten tussen combinatietherapie met *Serenoa repens* versus placebo (N=5)
 - ~ geen effect van combinatietherapie met *Serenoa repens* versus actieve comparator (N=5).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat *Serenoa repens* in dubbele en driedubbele dosis de urinaire piekstroom en de prostaatkroon niet verbetert bij mannen met symptomen van benigne prostaathyperplasie.

Financiering van de studie intern: Management Decision and Research Center/Department of Veterans Affairs, USA; Center for Chronic Diseases Outcomes Research, USA; extern: Cochrane Complementary Medicine Field bursary award, USA; Cochrane Complementary Medicine Field; National Institutes of Health (NIH); National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is op een correcte manier uitgevoerd. Zowel de selectie, de methodologische beoordeling als de data-extractie van de geïncludeerde studies gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De meeste (27 van de 32) studies waren dubbelblind en concealment of allocation was correct uitgevoerd in 14 studies.

De studies verschilden onderling sterk op het vlak van patiëntkarakteristieken, type (hexaan, diverse sterkten van ethanol, superkritische CO₂) en dosering van het gebruikte extract, uitkomstmaten (oudere studies rapporteerden vooral afzonderlijke urinaire parameters, terwijl recentere studies meer gebruik maakten van AUASI en IPSS) en follow-up (4 tot 72 weken). Omwille van deze klinische heterogeniteit konden de auteurs slechts een beperkt aantal studies poolen in functie van de uitkomstmaten: 4 voor gecombineerde urinaire parameters (IPSS/AUASI); 9 voor nycturie; 6 voor piekstroom; 4 voor ongewenste effecten. Door het geringe aantal studies was het niet mogelijk om een funnel plot uit te voeren.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review en meta-analyse is eigenlijk een update van een meta-analyse uit 2009, die besloot dat Serenoa repens niet beter is dan placebo voor de klinische verbetering van symptomen van BPH³. Dit resultaat steunde vooral op één studie van hoge methodologische kwaliteit⁴. De onderzoekers van de hier besproken systematische review vonden een recentere studie waarbij men na 72 weken geen verschil zag in aantal responders (= 3 punten op de AUASI) (resp. 42,6% en 44,2%; RR=0,96; 95% BI 0,76 tot 1,22) tussen een dubbele en driedubbele dosis Serenoa repens versus placebo⁵. Het gepoolde resultaat van deze 2 studies van hoge

methodologische kwaliteit bevestigt dat Serenoa repens klinisch niet beter scoort dan placebo. Het nauwe betrouwbaarheidsinterval en de afwezigheid van statistische heterogeniteit versterkt de betrouwbaarheid van dit resultaat.

Bij het interpreteren van de resultaten moeten we echter rekening houden met een belangrijke klinische heterogeniteit. Zo was er een grote variabiliteit in de gebruikte extracten. Het hexaan extract (niet gecommmercialiseerd in België) is hierbij het meest bestudeerd. De twee wel geregistreerde extracten (superkritisch CO₂ extract en een alcoholisch extract) in België zijn dan weer weinig onderzocht. Bij gebrek aan gegevens over fytochemische equivalentie moeten deze extracten als afzonderlijke entiteiten beschouwd worden. De onderzoekers sturen in hun besluit dan ook aan op meer placebogecontroleerd onderzoek met gestandaardiseerde extracten van Serenoa repens, en dit met een lange follow-up van klinisch relevante uitkomstmaten.

Een oudere meta-analyse includeerde alle studies uitgevoerd met hetzelfde gecommmercialiseerd hexaan extract⁶. Het literatuuronderzoek gebeurde echter op een niet-transparante manier. De methodologische kwaliteit van de 17 gevonden (waaronder 4 niet-gepubliceerde) studies werd evenmin geëvalueerd. Er bleek een significante verbetering in urinaire piekstroom en nycturie ten opzichte van placebo te bestaan. De klinische relevantie hiervan is echter onduidelijk. Er was geen statistisch significante verbetering van IPSS met Serenoa repens versus placebo (N=1).

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van Serenoa repens ten opzichte van actieve comparatoren (finasteride, alfuzosine, tamsulosine). Er zijn evenmin drie-armige studies waarin Serenoa repens, comparator én placebo simultaan met elkaar vergeleken werden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration besluit dat Serenoa repens niet werkzaam is voor de behandeling van lage urinewegsymptomen bij benigne prostaathyperplasie. Op basis van deze studie is het echter niet duidelijk of dit geldt voor alle extracten van Serenoa repens. Om hierover uitsluitsel te kunnen geven zijn degelijke klinische studies van lange duur nodig, waarin gestandaardiseerde extracten van Serenoa repens vergeleken worden met placebo of een actieve comparator.

Voor de praktijk

Bij specifieke mictieklachten vormt een alfa-blokker de eerstekeuzebehandeling van LUTS in de eerste lijn. In de tweede lijn zou, bij patiënten met een fors vergrote prostaat, de combinatie van een alfablokker met een 5-alfa-reductaseremmer overwogen kunnen worden⁷. Minerva besloot in een eerdere duiding dat de combinatiebehandeling van doxazosine (alfa-blokker; niet geregistreerd in België) met finasteride (5-alfa-reductase inhibitor) globaal de klinische progressie of de kans op complicaties reduceert, maar dat deze behandeling duur is voor de patiënt, gepaard gaat met ongewenste effecten, onder andere op de levenskwaliteit, en slechts na enkele maanden werkzaam is⁸. Behandeling van LUTS met fytotherapie wordt niet aanbevolen volgens de huidige richtlijnen⁹⁻¹⁰. De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration ondersteunt deze aanbevelingen. We moeten wel opmerken dat de in België geregistreerde preparaten van Serenoa repens een superkritisch CO₂ extract en een alcoholisch extract betreffen. Deze producten werden onvoldoende klinisch bestudeerd.

Referenties

1. Bales G, Christiano AP, Kirsh E, Gerber CS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology* 1999;54:86-9.
2. Mc Nicholas T, Kirby R. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms (LUTS). *Clin Evid* 2009.
3. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, Issue 4.
4. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354:557-66.
5. Bary MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of Saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms. *JAMA* 2011;306:1344-51.
6. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:751-6.
7. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHC-Standaard Mictieklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
8. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
9. Benigne prostaathypertrofie. *Duodecim Medical Publications Ltd* 4/10/2010.
10. LUTS in men, age-related (prostatism). *NICE Clinical Knowledge Summaries*, 2010.

Doeltreffendheid van kinkhoestvaccinatie bij adolescenten en volwassenen

Klinische vraag

Achtergrond

Adolescenten en volwassenen vormen het reservoir van *Bordetella pertussis* en fungeren als vector voor infectie bij kwetsbare pasgeborenen¹. Sinds men wereldwijd overschakelde van een cellulair naar een acellulair kinkhoestvaccin met minder ongewenste effecten², traden er opnieuw periodisch kinkhoestepidemieën op ondanks de hoge vaccinatiegraad bij kinderen. Hierop bracht men een vaccin op de markt met een afgezwakt acellulair kinkhoestvaccin in combinatie met een tetanus- en een afgezwakt difterie-anatoxine (dTpa) om deze groep van (jong) volwassenen te hervaccineren. Zo worden in België adolescenten op 15-jarige leeftijd systematisch gevaccineerd en wordt cocoonvaccinatie aangeraden voor ouders en grootouders van pasgeborenen¹. Aanvankelijk toonde dit nieuwe boostervaccin een hoge effectiviteit². Er zijn echter vermoedens dat het vaccin minder doeltreffend is bij een nieuwe cohort van jong volwassenen die alleen het acellulair vaccin in de basisvaccinatie gekregen heeft³.

Wat is de doeltreffendheid van een afgezwakt acellulair kinkhoestvaccin (dTpa) bij adolescenten en volwassenen?

Samenvatting

Duiding

Barbara Michiels,
Vakgroep Eerstelijns-
en Interdisciplinaire
zorg, Centrum voor
Huisartsgeneeskunde,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Baxter R, Bartlett J,
Rowhani-Rahbar A,
et al. Effectiveness of
pertussis vaccines for
adolescents and adults:
case-control study. *BMJ*
2013;347:f4249.

Tekst onder de verant-
woordelijkheid van de
Nederlandstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 3,2 miljoen personen ingeschreven in de Kaiser Permanente van Noord-California (KPNC), een privaat gezondheidszorgsysteem dat onder andere bestaat uit 49 ambulante poliklinieken en 19 ziekenhuizen en beschikt over een centraal laboratorium en een databank die alle demografische gegevens, consultaties, diagnoses, gebruikte medicatie, vaccinaties en laboratoriumtests van alle individuele patiënten registreert.

Onderzoekopzet

- case-control studie
- cases: patiënten van 11 jaar of ouder die tussen januari 2006 en december 2011 een positieve PCR (Polymerase Chain Reaction) -test voor kinkhoest hadden (n=668)
- twee controlegroepen:
 - ~ patiënten met een negatieve PCR-test voor kinkhoest (n=10 098)
 - ~ met de cases gematchte patiënten (voor geslacht, leeftijd, etniciteit, polikliniek, die hetzelfde (cellulair of acellulair) kinkhoestvaccin als kind gekregen hebben) en waarbij geen PCR-test was uitgevoerd (n=21 599)
- exclusie: zowel cases als controles met een leeftijd jonger dan 11 jaar, waarbij dTpa toegediend werd minder dan een week vóór de PCR test of met een onduidelijke registratie van de vaccinatiestatus.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: doeltreffendheid van dTpa-vaccinatie uitgedrukt als 1 – gecorrigeerde Odds ratio (OR) (van kinkhoest bij gevaccineerde versus bij niet-gevaccineerde patiënten) *100%
- secundaire uitkomstmaat: doeltreffendheid van dTpa-vaccinatie in de subgroep die als kind nooit tegen kinkhoest gevaccineerd werd (geboren vóór 1950), in de subgroep die alleen met het cellulair vaccin gevaccineerd werd (geboren tussen 1950 en 1985) en in de subgroep die alleen met het acellulair vaccin gevaccineerd werd (geboren na 1996)

- **logistische regressie-analyse** met als confounders: de datum waarop de PCR-test werd uitgevoerd, het type kinkhoestvaccin gekregen in de kindertijd, geslacht, leeftijd, etniciteit en polikliniek.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 24% van de PCR-positieve gevallen van kinkhoest (cases) had een dTpa-vaccin gekregen versus 31,9% van de PCR-negatieve controles (p<0,001); de gecorrigeerde doeltreffendheid van dTpa was 53% (95% BI van 41,9% tot 62%) vergeleken met de PCR-negatieve controles en 64% (95% BI van 55,5% tot 70,9%) vergeleken met de gematchte controles
- secundaire uitkomstmaat: in de subgroep die als kind nooit tegen kinkhoest gevaccineerd werd zag men geen significante doeltreffendheid van dTpa; in de subgroepen die alleen met het cellulair of alleen met het acellulair kinkhoestvaccin gevaccineerd werden zag men een gelijkaardige significante doeltreffendheid van dTpa.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het acellulair kinkhoestvaccin (dTpa) matig doeltreffend is voor de preventie van PCR-bevestigde kinkhoest bij adolescenten en volwassenen.

Financiering van de studie Kaiser Permanente

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs hebben van verschillende farmaceutische bedrijven onderzoeksgeld ontvangen voor andere niet-verbonden studies; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Vermits de opzet van deze studie observationeel (case-control studie) is, kan bias niet uitgesloten worden. Ongekende factoren die zowel invloed hebben op het doormaken van kinkhoest als op het krijgen van een kinkhoestvaccin, kunnen de berekening van de doeltreffendheid van het boostervaccin sterk beïnvloed hebben. Zo zijn de laagste inkomens ondervertegenwoordigd in de studiestudiepopulatie. Een ander voorbeeld is het tijdstip van testen ten opzichte van het optreden van klachten: het zou kunnen dat er in de gevaccineerde groep of bij de milde gevallen minder snel getest werd, of dat bepaalde groepen minder snel medische hulp inriepen en hierdoor later gevaccineerd en/of later getest werden, of dat door het voorkomen van kinkhoestgevallen in de nabijheid (zoals in de eigen familie) er sneller en meer gevaccineerd werd en sneller en meer getest werd. De auteurs hebben de beïnvloedende factoren waarvan de gegevens beschikbaar waren zoals leeftijd, datum van de PCR-test, de polikliniek waar de PCR-test werd uitgevoerd, het soort vaccin dat in de kindertijd gegeven werd, het geslacht en de etniciteit, wel in rekening gebracht. Maar ongekende factoren zoals BMI en/of roken kunnen eveneens invloed hebben op de ernst van de infectie en op de immuniteit. De auteurs hebben gewerkt met 2 verschillende controlegroepen om zoveel mogelijk bias weg te werken, maar voor beide groepen ontbreekt dezelfde informatie.

Bij de analyse wordt een Odds ratio (OR) bepaald (noodzakelijk bij case-control studies), die men nadien gebruikt om de doeltreffendheid van het vaccin te berekenen. Door de lage incidentie van kinkhoest (<0,1%) is de doeltreffendheid, berekend op basis van de OR betrouwbaar (zie *methodologisch artikel*).

Interpretatie van de resultaten

Deze observationele studie doet een verdienstelijke poging om zicht te krijgen op de klinische doeltreffendheid van het kinkhoestvaccin bij (jong) volwassenen. Tijdens deze studie maakte de regio (California 2010-2011) een grote kinkhoestepidemie door en bij het begin van deze epidemie was ongeveer 30% van de populatie recent gevaccineerd met een dTpa-booster. De toename van het aantal kinkhoestgevallen is echter gedeeltelijk toe te schrijven aan een grotere alertheid en snellere bevestiging via PCR zodat vergelijken met vroegere epidemieën moeilijk blijft.

Een belangrijk probleem hierbij is dat de diagnose van kinkhoest klinisch niet zo gemakkelijk is en meestal retrospectief gesteld wordt. PCR-testen zijn heel sensitief en specifiek voor de ernstige gevallen, maar de gevoeligheid vermindert voor de milde gevallen. Vermits een vaccin ook de ambitie heeft om overdracht van infectie te voorkomen moet er ook een effectiviteit voor minder ernstige infecties kunnen aangetoond worden. In deze studie kan men dit onderscheid niet maken (er zijn geen gegevens over de ernst van de klachten), maar de auteurs gaan ervan uit dat ze ook milde gevallen includeerden vermits er maar een kleine fractie van de patiënten gehospitaliseerd werd. De vraag blijft echter onbeantwoord of het vaccin transmissie kan voorkomen en er zijn vermoedens uit dierproeven dat dit waarschijnlijk niet het geval is⁴.

Ook moet de periode van 10 jaar die nu vooropgesteld wordt als interval tussen 2 herhalingsineningen misschien verkort worden. De immuniteit tegen kinkhoest neemt immers af na het doormaken van een natuurlijke infectie en mogelijks sneller na het gebruik van acellulaire dan na het gebruik van cellulaire vaccins³. Hierbij speelt het aantal componenten in het acellulair vaccin waarschijnlijk ook een rol^{1,2}.

Besluit van Minerva

Deze observationele case-control studie toont een matige doeltreffendheid aan van minstens 50% voor een boostervaccinatie met het acellulair kinkhoestvaccin tegen het doormaken van kinkhoest bij adolescenten en volwassenen. Er zijn geen argumenten om de huidige aanbevelingen te wijzigen, maar verder onderzoek blijft nodig.

Voor de praktijk

De Hoge Gezondheidsraad beveelt op de leeftijd van 14-16 jaar een systematische toediening aan van één herhalingsvaccinatiedosis met dTpa¹. Voor diegenen die deze herhaling gemist hebben bestaat er gedeeltelijke terugbetaling van een dTpa-vaccin via het RIZIV⁶. Voor alle volwassenen wordt de toediening van één dosis dTpa aanbevolen, ongeacht de voorgeschiedenis van een (volledige of onvolledige) kinkhoestvaccinatie. Deze aanbeveling geldt zeker voor diegenen die in contact komen met zuigelingen (zoals jonge of toekomstige ouders, grootouders en hun naasten familiecontacten alsook het verzorgend personeel van pediatrische diensten, mateniteiten en kinderdagverblijven of onthaalmoeders van jonge kinderen). Buiten deze ene herhalingsdosis is er geen bijkomende herhalingsvaccinatie aanbevolen en dit zolang er niet meer gegevens beschikbaar zijn over het nut van tienjaarlijkse pertussisboosters. Zwangerschap vormt hierop een uitzondering: voor iedere zwangere vrouw wordt kinkhoestvaccinatie tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap aanbevolen, ongeacht of de vrouw voordien reeds een herhalingsinenting kreeg. Indien de vaccinatie niet tijdens de zwangerschap wordt gegeven, wordt ze zo snel mogelijk postpartum toegediend¹.

Referenties

1. Advies Hoge Gezondheidsraad 2013. Vaccinatie tegen kinkhoest.
2. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3.
3. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics* 2013;131(6):e1716-22.
4. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:787-92.
5. RIZIV Formulieren attestgeneesmiddelen.

Productnamen

Bordetella pertussis (antigenen) + difterie-anatoxine + tetanus-anatoxine (dTpa): Boostrix®

Neuropathische pijn behandelen met een hoog gedoseerde capsaiïne pleister?

Achtergrond

Een infectie met herpes zoster of HIV kan aanleiding geven tot perifere neuropathische pijn^{1,2}. Naast orale behandelingen zijn er ook topische analgetica, zoals lidocaïne, ketamine en capsaiïne beschikbaar. Het feit dat capsaiïne crème tot 4 maal per dag moet aangebracht worden, leidt vaak tot onvoldoende therapietrouw³. Met een pleister waarvan de concentratie capsaiïne 8% bedraagt zou de pijnstilling gedurende meerdere maanden kunnen aanhouden na eenmalige applicatie gedurende 30 minuten tot 1 uur^{4,5}.

Klinische vraag

Welke zijn de effecten op pijn en de ongewenste effecten van een hoog gedoseerde (8%) capsaiïne pleister in vergelijking met een lager gedoseerde (0,04%) bij patiënten met neuropathische pijn?

Samenvatting

Duiding

Jacques Devulder, multidisciplinair pijncentrum UZ Gent

Referentie

Mou J, Paillard F, Turnbull B. Qutenza (Capsaicin) 8% patch onset and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2013 30:286-94.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Qutenza Clinical Trials Database.

Geselecteerde studies

- 7 volledig uitgevoerde dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies die een 8% capsaiïne pleister gedurende 3 maanden vergelijken met een 0,04% capsaiïne pleister bij patiënten met neuropathische pijn
- bij 3 van de 7 RCT's (n=389) is er een aanvullende open-label opvolging van patiënten met de 8% capsaiïne pleister.

Bestudeerde populatie

- 2 114 patiënten met neuropathische pijn als gevolg van herpes zoster (n=1 313; gemiddelde leeftijd 70,8 (SD 11,6) jaar; 47,1% mannen) of HIV (n=801; gemiddelde leeftijd 49 (SD 8,4) jaar; 89,6% mannen).

Uitkomstmeting

- verschil tussen beide groepen in aantal patiënten met 30% daling van de gemiddelde pijnintensiteit op de **NPRS** (numeric pain rating scale) tussen het begin van de studie en de tweede tot twaalfde week van de studie
- verschil tussen beide groepen in aantal patiënten waarbij de pijn verdween (gemiddelde NPRS ≤ 1 tussen de tweede en de twaalfde week van de studie)
- percentage patiënten met 30% pijnreductie en percentage patiënten waarbij de pijn verdween tussen de start van de studie en het einde van de open-label opvolging
- tijd tot 30% pijnreductie na het aanbrengen van de pleister
- tijd tussen 30% pijnreductie en terugkeren naar de pijnintensiteit van het begin van de studie
- aantal en tijd tussen behandelingen, maximale pijnintensiteit binnen de 24 u na elke behandeling
- veranderingen in sensibiliteit (afname of toename) van de pijnlijke zone, veranderingen in kenmerken van de neuropathische pijn.

Resultaten

- 552 (43%) patiënten in de 8% capsaiïne groep versus 258 (34%) in de controlegroep hadden 30% pijnreductie (RR 1,27; 95% BI van 1,13 tot

1,43); 44% versus 35% (RR 1,29; 95% BI van 1,10 tot 1,45) in de subgroep met herpes zoster en 41% versus 31% (RR 1,31; 95% BI van 1,06 tot 1,63) in de subgroep met HIV

- 9% versus 6% was pijnvrij na 12 weken (statistisch significant); 11% versus 6% in de subgroep met herpes zoster (statistisch significant) en 7% versus 6% in de subgroep met HIV (statistisch niet significant)
- 40,3% in de subgroep met herpes zoster en 35,8% in de subgroep met HIV had 30% pijnreductie en respectievelijk 9,2% en 9,8% was pijnvrij na een mediane follow-up van 336 dagen
- tijd tot het bereiken van 30% pijnreductie was korter voor 8% capsaiïne versus controle in de subgroep met herpes zoster en langer in de subgroep met HIV
- tijd tussen 30% pijnreductie en terugkeren naar de pijnintensiteit van het begin van de studie was $157 \pm 124,9$ dagen voor patiënten behandeld met 8% capsaiïne
- maximale pijnintensiteit binnen de 24 u na elke behandeling daalde gemiddeld met 25 en 26%
- de tussentijd tussen 2 behandelingen met een 8% capsaiïne pleister was mediaan 84 tot 88 dagen; bij 37% volstond 1 behandeling; 28,6% had nood aan 2 behandelingen; 26% aan 3; 11,6% aan 4 en 0,2% aan 5
- geen statistisch significante verschillen in afname/toename van gevoeligheid en in veranderingen van de kenmerken van neuropathische pijn tussen de groep met capsaiïne 8% en 0,04%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat capsaiïne 8% effectief is bij een groot deel van de patiënten. Bij patiënten die positief reageren op capsaiïne 8% start de pijnstilling binnen luttele dagen na de behandeling en blijft ze ongeveer 5 maanden aanhouden.

Financiering van de studie Astellas Pharma Global Development (Nederland)

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse steunt niet op een systematische zoektocht in de wetenschappelijke literatuur. De onderzoekers beperken zich tot een specifieke, niet volledig transparante databank. Op één studie met slechts 38 patiënten na, komt het zoekresultaat echter wel overeen met een systematische review van de Cochrane Collaboration⁶. **Rapporteringsbias** is dus weinig waarschijnlijk. De methodologische kwaliteit van de studies werd door de onderzoekers niet beoordeeld. Het rapport van de Cochrane Collaboration besluit dat de kwaliteit van de geïncludeerde studies hoog is. Geen enkele studie beschreef evenwel de methode van randomisatie en concealment of allocation was niet duidelijk voor 1 op 4 studies. 75% beschreef wel correct hoe de blinding van de interventie verliep. De laag gedoseerde capsaiïne pleister mag men als een 'actieve' placebo-behandeling beschouwen waarbij de ongewenste lokale effecten (erythema, brandend gevoel, lokale pijn) van topisch capsaiïne geïmiteerd worden. Met een 'echte' placebopleister was blinding onmogelijk geweest. De auteurs kozen voor 30% daling van de pijnintensiteit als uitkomstmaat omdat alle geïncludeerde studies deze uitkomstmaat rapporteerden. Het is niet duidelijk in hoeverre deze pijnreductie relevant is. De Cochrane auteurs kozen daarentegen voor 50% pijnreductie als uitkomstmaat en vonden slechts 3 studies met deze uitkomstmaat. De verwerking en de rapportering van de resultaten verliep niet altijd transparant. Voor sommige vergelijkingen werd er geen statistische analyse uitgevoerd.

Interpretatie van de resultaten

Na 3 maanden gaf het eenmalig gebruik van een hoog gedoseerde capsaiïne pleister meer pijnstilling dan het eenmalig gebruik van een laag gedoseerde capsaiïne pleister. We moeten 9 patiënten behandelen met een hoog gedoseerde capsaiïne pleister in de plaats van

met een laag gedoseerde capsaiïne pleister om na 3 maanden bij 1 patiënt 30% extra daling in pijnintensiteit te bekomen. Deze NNT is vergelijkbaar met andere behandelingen voor neuropathische pijn, zoals oraal pregabaline⁷ en gabapentine⁸. Vergelijkend onderzoek is echter nodig om hierover een duidelijke uitspraak te kunnen doen.

Een meta-analyse van 3 studies met een aanvullende opvolgperiode toonde aan dat een 8% capsaiïne pleister ook op lange termijn werkzaam is. Voor meer dan 50% van de patiënten volstond 1 of 2 applicaties om op lange termijn voldoende pijnstilling te bekomen. Omwille van de open-label opvolging is een placebo-effect echter niet uitgesloten en kunnen we de natuurlijke evolutie van het pijnsyndroom niet inschatten. Het is mogelijk dat een laag gedoseerde pleister omwille van dit effect op langere termijn ook doeltreffend is. Alleen een gecontroleerde studie op lange termijn kan hierop een antwoord geven. Omwille van het open-label design kunnen we evenmin uitsluiten of de toenemende tolerantie na herbehandeling te wijten is aan selectiebias (patiënten die de pleister goed verdragen zullen waarschijnlijk langer in de studie blijven). In de evaluatie van neuropathische pijn worden slechts 2 ziektebeelden naar voor gebracht: pijn bij postherpetische en bij HIV-patiënten. De karakteristieken van de pijn worden onvoldoende beschreven: gaat het om hyperpathie, allodynie, anesthesie, scheuten, tintelingen, evoked pain versus non evoked pain?

De auteurs besteedden ook weinig aandacht aan de ongewenste effecten. Volgens het rapport van de Cochrane Collaboration⁶ waren er slechts 3 studies die lokale huidreacties op een kwaliteitsvolle manier rapporteerden. Zowel roodheid, pijn, papels, pruritis en oedeem kwamen meer voor in de hoog gedoseerde groep. Er was echter geen verschil in systemische ongewenste effecten en studie-uitval door ongewenste effecten. Uit een andere systematische review weten we dat laag gedoseerd gebruik van capsaiïne een NNH heeft van 2,5 (95% BI van 2,1 tot 3,1)⁹.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het aanbrengen van een hoog gedoseerde capsaiïne pleister (8%) op de pijnlijke huidzone bij patiënten met postherpetische en HIV-geassocieerde neuropathische pijn meer pijnstilling geeft dan een veel lager geconcentreerde capsaiïne pleister (0,04%) en gepaard gaat met een kleine toename in mineure ongewenste effecten (zoals huidirritatie). Of deze behandeling even doeltreffend is dan andere lokale en orale behandelingen moet evenwel verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

Een hoog gedoseerde capsaiïne pleister maakt (nog) geen deel uit van het standaard behandelingsarsenaal voor neuropathische pijn. NICE-CKS vermeldt wel de behandeling met laag gedoseerde capsaiïne crème (3-4 maal per dag) voor personen met postherpetische pijn die geen orale behandeling wensen of kunnen gebruiken¹⁰. Deze aanbeveling steunt echter op weinig evidentie⁹. Zowel een laag gedoseerde als een hoog gedoseerde pleister zijn in België geregistreerd. De laag gedoseerde is vrij verkrijgbaar en kan tweemaal per dag aangebracht worden voor de behandeling van spierpijn. De hoog gedoseerde pleister is alleen te verkrijgen in het ziekenhuis en mag maximaal 60 minuten ter plaatse blijven (30 minuten op de voeten). Uit de hier besproken meta-analyse blijkt dat de eenmalige applicatie van deze hoog gedoseerde pleister beter is dan de eenmalige applicatie van een laag gedoseerde pleister. Of deze dure behandeling effectiever, veiliger en kosteneffectiever is dan andere orale en topische behandelingen voor neuropathische pijn moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:310-6.
2. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome: prevalence and clinical features from a population based survey. *Arch Neurol* 1988;45:945-8.
3. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991.
4. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al; NCX-4010 C116 Study Group. NCX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.
5. Simpson DM, Brown S, Tobias J; NCX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-13.
6. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2.
7. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3.
8. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
9. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9.
10. Neuropathic pain – drug treatment. NICE Clinical Knowledge Summaries, February 2014.

Productnamen

- capsaiïne pleister 4,8mg/216cm²: Hansamedic®
- capsaiïne pleister 179mg/280cm² (8%): Qutenza®

Klinische score en snelle streptest: nuttig bij de aanpak van acute keelpijn?

Achtergrond

Niettegenstaande het bescheiden effect van antibiotica op de symptomen¹ en het feit dat complicaties zeer uitzonderlijk zijn in de huisartspraktijk², krijgen nog steeds veel patiënten met acute keelpijn antibiotica voorgeschreven. Om het gebruik van antibiotica bij acute keelpijn te sturen bestaan er verschillende diagnostische strategieën zoals klinische scores alleen of in combinatie met de snelle streptest³. Er is echter onvoldoende onderzocht welke de beste strategie is.



Duiding

Jan Matthys, Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Little P, Hobbs FD, Moore M, et al; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ* 2013;347:f5806.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Klinische vraag

Wat is het effect van een klinische score alleen of gecombineerd met een snelle streptest, op de symptoomverlichting en het antibioticagebruik in vergelijking met een uitgesteld antibioticumvoorschrift voor acute keelpijn bij kinderen en volwassenen?

Bestudeerde populatie

- 631 patiënten van 3 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd ongeveer 30 (SD 17) jaar) uit 21 huisartspraktijken met minder dan 14 dagen acute keelpijn (gemiddeld ongeveer 4,5 (SD 4) dagen met gemiddelde ernst voor pijn en slikmoeilijkheden van ongeveer 3,2 (SD 0,7) op een vier punten Likertschaal) en een abnormaal uitzicht van de keel (roodheid en/of beslag); 65% vrouwen; rekrutering via huisartsen en praktijkverpleegkundigen
- exclusiecriteria: niet-infectieuze oorzaken van keelpijn (zoals aften, candida, medicatiegebruik), onmogelijkheid van patiënt of (pleeg)ouder om informed consent te geven (door bijvoorbeeld dementie, ongecontroleerde psychose,...).

Onderzoekopzet

- open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 3 parallele groepen:
 - ~ groep 1 (n=207): uitgesteld antibioticumvoorschrift: patiënten kregen het advies om een antibioticumvoorschrift in de praktijk af te halen indien na 3 tot 5 dagen de keelpijn niet vermindert of merkelijk slechter was
 - ~ groep 2 (n=211): **FeverPAIN-score**: na het bepalen van de Fever PAIN-score kregen de patiënten geen antibioticum voorgeschreven bij een score ≤ 1 , onmiddellijk een antibioticum bij een score ≥ 4 of een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij een score 2 of 3
 - ~ groep 3 (n=213): snelle streptest na Fever PAIN-score ≥ 3 : na het bepalen van de Fever PAIN-score kregen de patiënten geen antibioticum voorgeschreven bij een score ≤ 1 en een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij een score 2; vanaf score 3 werd een streptest uitgevoerd en geen antibioticum voorgeschreven bij negatief resultaat
- patiënten vulden elke avond een dagboek in tot de symptomen verdwenen waren of tot 14 dagen na inclusie; symptomen (keelpijn, slikmoeilijkheden, ziektegevoel, koorts, slaapstoornissen) werden gescoord op een schaal van 0 (=geen probleem) tot 6 (=slechter kan niet); registratie van ongewenste effecten (diarree, huiduitslag) en gebruik van antibiotica.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde score voor keelpijn en slikmoeilijkheden voor dag 2 tot dag 4 na de consultatie
- secundaire uitkomstmaten: ziekte duur, antibioticagebruik, ongewenste effecten, geloof van de patiënt in de noodzaak om de arts voor dit probleem later opnieuw te raadplegen
- intention to treat analyse.

Resultaten

- in vergelijking met de groep die een uitgesteld antibioticumvoorschrift kreeg was de gemiddelde ernst van keelpijn en van slikmoeilijkheden lager in de klinische scoregroep (-0,33 punten; 95% BI van -0,64 tot -0,02; $p=0,04$) en in de snelle streptestgroep (-0,30 punten; 95% BI van -0,61 tot 0,004; $p=0,05$)
- in vergelijking met de groep die een uitgesteld antibioticumvoorschrift kreeg was er een snellere resolutie van matig slechte of meer ernstige symptomen in de klinische scoregroep (HR 1,30; 95% BI van 1,03 tot 1,63) maar niet in de snelle streptestgroep
- in vergelijking met de groep die een uitgesteld antibioticumvoorschrift kreeg was er minder antibioticagebruik in de klinische scoregroep (RR 0,71; 95% BI van 0,50 tot 0,95; $p=0,02$) en de streptestgroep (RR 0,73; 95% BI van 0,52 tot 0,98; $p=0,03$)
- geen significante verschillen voor andere secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gericht gebruik van antibiotica voor acute keelpijn op basis van een klinische score de gerapporteerde symptomen verbetert en het gebruik van antibiotica vermindert. Een snelle streptest naargelang het resultaat van de klinische score levert een gelijkaardig voordeel op zonder duidelijke meerwaarde boven een klinische score alleen.

Financiering van de studie National Institute for Health Research Health Technology Assessment (HTA)

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van deze RCT is correct uitgevoerd. Zo goed als alle basiskarakteristieken zijn gelijk verdeeld over de 3 onderzoeksgroepen. Gezien de aard van de interventie was blinding van patiënten en artsen niet mogelijk. Het is niet duidelijk waarom de onderzoekers niet beter gepoogd hebben om de effectbeoordelaars te blinden. Omdat pijnintensiteit een subjectieve uitkomstmaat is, die kan beïnvloed worden door de perceptie van patiënten en artsen (misschien biedt het uitvoeren van een test meer zekerheid?) is **informatiebias** voor de primaire uitkomstmaat niet uitgesloten. Ook het gebruik van antibiotica had men beter geëvalueerd op basis van afgeleverde antibioticumvoorschriften in de plaats van een subjectieve rapportering van de deelnemers. Hierbij aansluitend is het jammer dat men niet vergeleek met een groep zonder antibioticumvoorschrift. De klinische score die men in 2 van de 3 groepen gebruikte werd gewijzigd tijdens de studie. In een parallel lopende diagnostische studie bleek de initieel gebruikte klinische score (aanmelding binnen de 72 u na het begin van de symptomen bij de huisarts, matig tot ernstige spierpijnen, matig tot ernstige keelpijn, afwezigheid van hoest, sterk ontstoken tonsillen, gezwollen halsklieren) tijdens validatie onvoldoende discriminerend te zijn (AUC 0,65). Een nieuw model, de FeverPAIN-score, bestaande uit 5 items (koorts in de afgelopen 24 uur, purulent beslag, aanmelding binnen de 72 u na het begin van de symptomen bij de huisarts, inflammatie van de tonsillen, afwezigheid van hoest/neusloop) zonder 'gezwollen halsklieren' als criterium, bleek vervolgens diagnostisch beter te zijn (AUC 0,71) dan de initieel gebruikte klinische score en ook dan de **Centor criteria** (AUC 0,65) om streptokokken op te sporen. De auteurs geven wel aan dat verdere validatie van deze FeverPAIN-score onontbeerlijk is. Door deze aanpassing in het protocol had de studie onvoldoende power om dichotome uitkomstmaten te evalueren.

Interpretatie van de resultaten

Dit is de eerste studie die de impact nagaat van een klinische score en de snelle streptest op zowel symp-

toomcontrole als op antibioticagebruik bij acute keelpijn. Het gebruik van een klinische score had een positieve invloed op verbetering van keelpijn en ging gepaard met ongeveer 30% minder gebruik van antibiotica in vergelijking met een uitgesteld antibioticumvoorschrift. Een verschil van gemiddeld -0,33 punten op een 7-punten-schaal voor ernst van keelpijn en slikmoeilijkheden vertalen de auteurs als "1 op 3 patiënten scoorden keelpijn en slikklachten als een licht in de plaats van een matig probleem". Naast het feit dat dit een zeer optimistische voorstelling van de resultaten is, kunnen we ook de klinische waarde van deze interpretatie in vraag stellen. 'Welk percentage patiënten had na vier dagen geen keelpijn meer?' was voor de praktijk veel relevanter geweest. In een bijlage publiceerden de onderzoekers ook de resultaten met de initieel gebruikte klinische score. Het gebruik van deze initiële klinische score had geen meerwaarde op symptoomcontrole en antibioticagebruik. In welke mate dit het gevolg is van een lagere diagnostische accuraatheid om GABHS op te sporen is echter niet duidelijk. Eerder bleek uit een recente duiding in Minerva dat het verschil in diagnostische accuraatheid tussen 2 klinische scores klinisch weinig relevant is^{4,5}. Hjordtdahl et al. toonden aan dat men even goed een muntstuk kan omhoog gooien om te weten of een keelinfectie veroorzaakt wordt door streptokokken⁶.

Het toevoegen van een snelle streptest aan de klinische score bleek geen meerwaarde te hebben boven het gebruik van de klinische score alleen. Dit resultaat is niet zo verwonderlijk. De diagnostische accuraatheid van de snelle streptest is niet hoger dan 85% tot 90% voor de detectie van streptokokken⁷. Bovendien weten we dat de test geen streptokokken van groep C en G detecteert die ook als pathogeen beschouwd worden en tot 20% van de keelinfecties kunnen uitmaken⁸. Uit recent onderzoek weten we ook dat huisartsen geen rekening houden met de uitslag van de snelle streptest om al dan niet antibiotica voor te schrijven⁹.

Tijdens de hier besproken studie zijn er geen gevallen vastgesteld van otitis media, sinusitis, keelabcessen of cellulitis. In een parallel lopende cohortstudie² stellen dezelfde auteurs vast dat belangrijke suppuratieve complicaties (otitis media, peritonsillair abces, sinusitis) na een keelpijnepisode inderdaad uitzonderlijk zijn in de ambulante praktijk en dat klinische scores niet in staat zijn om te voorspellen wie complicaties zal ontwikkelen. Bovendien bleken de suppuratieve complicaties niet frequenter te zijn bij de patiënten zonder antibiotica dan bij de patiënten die wel antibiotica namen.

Referenties: zie website

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat bij de aanpak van acute keelpijn, het gebruik van een klinische score de pijn meer reduceert en het voorschrijven van antibiotica vermindert. De klinische relevantie van deze winst is echter niet duidelijk. De snelle streptest biedt geen enkele klinische meerwaarde.

Voor de praktijk

Noch de aanbeveling van Domus Medica¹⁰, noch de NHC-Standaard¹¹ bevelen het gebruik van klinische scores en de snelle streptest aan om te beslissen om al dan niet antibiotica voor te schrijven bij acute keelpijn. Deze studie bevestigt dat een snelle streptest geen meerwaarde heeft in de huisartspraktijk. De klinische meerwaarde van een klinische score lijkt nog onzeker. Vandaar dat het aanbevolen blijft om alleen penicilline voor te schrijven aan risicopatiënten (anamnese van acuut reumatisch lijden, verminderde weerstand, recidieven 5 of meer per jaar, GABHS-epidemie in een gesloten gemeenschap, toxisch syndroom (erg zieke patiënt met hoge koorts) en erg zieke patiënten). Volgens de auteurs van de hier besproken studie zou 'safety netting', patiënten adviseren om een arts (opnieuw) te raadplegen bij blijvende koorts, slikmoeilijkheden of bij het verschijnen van huiderytheem, helpen om gericht antibiotica te gebruiken².

Relatief risico versus odds ratio

Barbara Michiels,
Vakgroep Eerstelijns-
en Interdisciplinaire
zorg, Centrum voor
Huisartsgenees-
kunde, Universiteit
Antwerpen

Tekst onder de
verantwoorde-
lijkheid van de
Nederlandstalige
redactie

In de case-control studie over het effect van een acellulair kinkhoestvaccin (dTPa) drukt men de doeltreffendheid van het vaccin uit in $(1 - \text{Odds ratio (OR) van kinkhoest bij gevaccineerde versus bij niet-gevaccineerde patiënten}) * 100\%$. Zo kwam men tot een doeltreffendheid van 53% (95% BI van 42% tot 62%) op basis van een OR van 0,47 (95% BI van 0,38 tot 0,58)^{1,2}. Men neemt hierbij een klassieke formule over van gerandomiseerde studies waarbij de doeltreffendheid berekend wordt op basis van een relatief risico $(= (1 - \text{RR}) * 100\%)$. Om deze uitkomst juist te kunnen interpreteren is het van belang om een goed inzicht te hebben in de begrippen relatief risico (RR) en odds ratio (OR), maar tevens het verschil in opzet te kennen tussen een RCT en een case-control studie.

Een relatief risico is een ratio van het risico $(= \text{Ri/Rc})$ op de uitkomst in één groep (waar een bepaalde interventie wordt toegepast= Ri) ten opzichte van dit risico in een andere groep (waar deze interventie niet wordt toegepast, m.a.w. de controlegroep= Rc). Op zijn beurt is elk risico (Ri of Rc) de ratio van het aantal deelnemers met de uitkomst tegenover het totale aantal deelnemers in respectievelijk de interventie- en de controlegroep (zie figuur). De deelnemers van een RCT worden willekeurig uit een grotere populatie gekozen en ad random toegewezen aan de interventie- en de controlegroep. Het gemeten risico in de controlegroep komt daarom overeen met het werkelijke risico in de populatie waaruit de studiegroepen gekozen zijn. Naast een relatief risico kan er met de resultaten van een RCT ook een odds ratio berekend worden. Het betreft dan de ratio van de odds in de interventiegroep ten opzichte van de odds in de controlegroep (Oi/Oc). Op zijn beurt is iedere odds opnieuw een ratio van de uitkomst tegen de afwezigheid van de uitkomst in respectievelijk de interventie- (Oi) en de controlegroep (Oc) (zie figuur). Als het risico 1 op 4 (25%) is, dan is de overeenstemmende odds 1 tegen 3 (33%). Als het risico daarentegen 1 op 20 (5,0%) is, dan is de odds 1 tegen 19 (5,3%). Vandaar dat de odds ratio als benadering van het relatief risico alleen mag gebruikt worden wanneer het risico op de uitkomst klein is ($<10\%$)³.

Een relatief risico (RR) is informatiever dan een odds ratio en staat hoger aangeschreven als uitkomstparameter. In tegenstelling tot een OR kan men met de gegevens van een RR ook de absolute risico's, het absolute risicoverschil en de number needed to treat (NNT) berekenen. Het is echter niet altijd mogelijk om een RR te berekenen. In een case-control studie kijkt men retrospectief vanuit een groep van cases (iedereen met de uitkomst) naar het effect van een parameter of interventie in vergelijking met een groep van controles (waar de uitkomst niet voorkomt). Omdat we het werkelijke risico van de uitkomst $(= \text{cases})$ in de populatie niet (artificieel verhoogd) kennen, kunnen we dus enkel een

OR berekenen^{4,5}. In cohortstudies waarbij prospectief of retrospectief 2 groepen vergeleken worden, kan enkel een RR berekend worden indien niet gecorrigeerd is voor de verschillen in basiskarakteristieken. Door het gebrek aan randomisatie moet bij een cohortstudie echter altijd voor deze verschillen gecorrigeerd worden. Uit de regressievergelijkingen die men hiervoor gebruikt (ongeacht of het over een RCT, cohortstudie of case-control studie gaat), kan men enkel OR's berekenen, die volledigheidshalve adjusted OR's worden genoemd (adjusted RR's bestaan dus niet). OR's zijn evenmin om te rekenen naar RR's.

De incidentie van kinkhoest in de Verenigde Staten bleek in 2012 slechts 15,4/100.000 gevallen te bedragen. Omwille van deze lage incidentie opteerde men voor een case-control studie^{1,2}. Een echte RCT zou immers teveel deelnemers over een te lange periode moeten opvolgen, wat praktisch onmogelijk/onbetaalbaar is. Door deze lage incidentie is de berekende adjusted OR een goede maat voor een RR en is de berekende doeltreffendheid (op basis van deze adjusted OR) betrouwbaar voor zoverre er gecorrigeerd werd voor de juiste confounders.

Besluit

Een Odds ratio is een goede benadering van het relatieve risico indien het risico op deze uitkomstmaat in de onderzoekspopulatie gering is.

Figuur. 2x2 tabel.

	Uitkomst aanwezig	Uitkomst afwezig	
Interventie	a	b	a + b
Geen interventie/ controle	c	d	c + d
	a + c	b + d	totaal

$$\text{Ri} = a / (a + b)$$

$$\text{Rc} = c / (c + d)$$

$$\text{Oi} = a / b$$

$$\text{Oc} = c / d$$

$$\text{RR} = a * (c + d) / c * (a + b)$$

$$\text{OR} = a * d / b * c$$

Referenties

1. Michiels B. Doeltreffendheid van kinkhoestvaccinatie bij adolescenten en volwassenen. *Minerva* 2014;13(6):81-2.
2. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ* 2013;347:f4249.
3. Sedgwick P. Relative risks versus odds ratios. *BMJ* 2014;348:g1407.
4. Sedgwick P. Case-control studies: advantages and disadvantages. *BMJ* 2013;348:f7707.
5. Sedgwick P. Case-control studies: measures of risk. *BMJ* 2013;346:f1185.

AUASI-score (American Urological Association Symptom Index)

De AUASI is een gevalideerde vragenlijst bestaande uit 7 vragen voor het evalueren van de ernst van prostaatklasten en het effect op de levenskwaliteit. De totaalscore kan variëren van 0 tot 35 punten. Een totaalscore van 0 tot 7 wijst op lichte klachten, 8 tot 19 op milde klachten en 20 tot 35 op ernstige klachten.

Centers for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D) score

Deze zelfbeoordelvingsvragenlijst met 20 items screent naar de aanwezigheid van depressie. De totaalscore varieert tussen 0 en 60. Een hogere score betekent meer depressieve symptomen. Een CES-D score ≥ 16 wijst op een klinisch relevante depressie.

Centor-criteria

Koorts, afwezigheid van hoest, tonsillair exudaat, submandibulaire klieren.

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Dit handboek is ontwikkeld door de American Psychiatric Association (APA) en bevat de op systematische en gestandaardiseerde wijze verzamelde definities van psychiatrische aandoeningen. Per psychiatrische diagnose worden de klinische en andere criteria vermeld die behulpzaam kunnen zijn bij het stellen van de diagnose. De vierde druk, DSM-IV, is gepubliceerd in 1994. DSM-III en DSM-III-R zijn eerdere versies. DSM-V is gepubliceerd in 2013.

FeverPAIN score

Koorts in de afgelopen 24 uur, purulent beslag, aanmelding binnen de 72 uur na het begin van de symptomen bij de huisarts, inflammatie van de tonsillen, afwezigheid van hoest/neusloop.

Informatiebias

[Eng: information bias]

Wanneer er een fout optreedt in een meting van te onderzoeken parameters of classificatie van patiënten spreekt men van informatiebias. De fout kan optreden bij de onderzoeker bv. door het ontbreken van een eenduidige definitie van de parameters. De fout kan ook de te wijten zijn aan de informatie die de patiënt geeft, bv. een belangrijk gegeven vergeten te vermelden.

IPSS-score (International Prostate Symptoms Score)

De IPSS is een gevalideerde internationale vragenlijst bestaande uit 7 vragen voor het evalueren van de ernst van prostaatklasten en het effect op de levenskwaliteit. De totaalscore kan variëren van 0 tot 35 punten. Een totaalscore van 0 tot 7 wijst op lichte klachten, 8 tot 19 op milde klachten en 20 tot 35 op ernstige klachten.

Kaplan Meier curves

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken, ontwikkeld door Kaplan en Meier (1958). Deze

methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen co-variabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox model dat een vorm van multivariate analyse is.

Logistische regressieanalyse

Bij een regressie-analyse gebruikt men het verband tussen twee variabelen om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele. De techniek van logistische regressie wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende factoren (variabelen) op een uitkomst als 'ziek' of 'niet-ziek' wil analyseren.

LUTS

Lower urinary tract symptoms (LUTS) is een syndroom bij mannen dat bestaat uit: frequency, urgency, zwakke en intermitterende urinestraal, moeilijk op gang komen van de mictie, gevoel van onvolledige ontleding, nycturie. Het syndroom kan leiden tot complicaties zoals acute urineretentie.

NPRS (numeric pain rating scale)

11-punten schaal om pijnintensiteit te meten (0=geen pijn en 10=ergst mogelijke pijn).

Rapporteringsbias

Rapporteringsbias is een vorm van vertekening bij de rapportage van de onderzoeken die opgenomen zijn in een meta-analyse en die kan leiden tot fouten in de resultaten van de meta-analyse. Publicatiebias, citation bias, taalbias en selectieve vermelding van de resultaten zijn voorbeelden van rapporteringsbias.

Type I-fout

Dit is het onterecht verwerpen van de nulhypothese, dat wil zeggen aannemen dat er een verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is. De kans op een type-I-fout (alfa) wordt door de onderzoeker gekozen. Meestal hanteert men een $\alpha = 0,05$; met andere woorden men accepteert 5% kans dat men een gevonden verschil onterecht 'significant' noemt. De type-I-fout hangt dus samen met het gekozen significantieniveau (p-waarde).

Type II-fout

Dit is het onterecht aannemen van de nulhypothese, dat wil zeggen aannemen dat er geen verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid wel het geval is. De kans op een type-II-fout is β , welke onder andere afhangt van de steekproefgrootte. Hoe groter de steekproef, des te kleiner is β en des te kleiner is de kans op een type-II-fout. De kans om geen type-II-fout te maken ($1-\beta$) is de power van een studie.



- **De doeltreffendheid en risico's van bariatrische heelkunde**

Referentie

Chang SH, Stoll CR, Song J, et al. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2013;149:275-87.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze systematische review toont aan dat bariatrische heelkunde doeltreffend is voor de behandeling van ernstige obesitas (BMI >40 of >35 met co-morbiditeit) zowel op het gebied van gewichtsreductie als op het gebied van remissie van co-morbiditeit. De licht verhoogde postoperatieve mortaliteit, het aantal postoperatieve complicaties (inclusief psychische) en het aantal heringrepen roepen tot voorzichtigheid, goede voorbereiding en opvolging van de ingreep.

- **Nut van borstkankerscreening: toenemende onzekerheid**

Referentie

Miller AB, Wall C, Baines CJ, et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366.

Duiding

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Besluit

Wetenschappelijk onderzoek poogt om de werkelijkheid op een rationele maar ook transparante en voor discussie vatbare wijze voor te stellen. Het is uiteraard lastig wanneer wetenschappelijk onderzoek onze 'irrationele' hoop tegensprekt. Deze verzameling gegevens uit verschillende studies levert geen argumenten op dat in landen met een hoog technologische en toegankelijke gezondheidszorg, het systematisch mammo grafisch screenen naar borstkanker tot een belangrijke gezondheidswinst leidt. Voor een omvangrijke groep vrouwen is er zelfs verlies aan levenskwaliteit. We kunnen de keuze uiteraard overlaten aan de betrokken vrouwen en hen hierover uitgebreid informeren.

- **Een gezonder dieet gaat gepaard met minder chronisch nierlijden bij patiënten met type 2-diabetes**

Referentie

Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al; ONTARGET Investigators. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2013;173:1682-92.

Duiding

Gijs Van Pottelbergh, KIC Zorg, Departement Gezondheidszorg en Technologie, KHLeuven

Besluit

Deze observationele studie toont aan dat een gezonder dieet met vooral meer fruit, meer groenten en een beperkte alcoholinname de kans op het ontstaan van nieuw chronisch nierlijden of het verergeren van bestaand chronisch nierlijden bij patiënten met type 2-diabetes lijkt te verminderen. Daarnaast was er een verband tussen het meer ontstaan of verergeren van chronisch nierlijden en een te lage inname van proteïnen, maar er was geen verband met de hoeveelheid zoutinname.

- **Ibuprofen, paracetamol en stoom voor luchtweginfecties**

Referentie

Little P, Moore M, Kelly J, et al; PIPS Investigators. Ibuprofen, paracetamol and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013;347:f6041.

Duiding

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit

Bij patiënten met een luchtweginfectie heeft het gebruik van ibuprofen of de combinatie van ibuprofen + paracetamol geen meerwaarde boven het gebruik van paracetamol in monotherapie. Deze patiënten zijn evenmin gebaat met gebruik van stoominhalatie, noch met schematisch in de plaats van symptomatisch gebruik van analgetica.

- **Risico van cardiovasculaire ongewenste effecten met de huidige geneesmiddelen voor rookstop?**

Referentie

Mills EJM, Thorlund K, Eapen S. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41.

Duiding

Hedwig Boudrez, Psycholoog-tabakoloog, Hartcentrum, Anti-rookconsultaties, Universitair Ziekenhuis Gent

Besluit

Deze netwerk meta-analyse met zowel directe als indirecte vergelijkingen kon geen ernstige cardiovasculaire effecten aantonen, noch met nicotinesubstitutie, noch met bupropion, noch met varenicline. Nicotinesubstitutie gaf wel meer tachycardie. Deze bevindingen zijn van toepassing op zowel rokers met als op rokers zonder medische co-morbiditeit (cardiovasculaire ziekte, COPD, peri-operatieve patiënten).

Nieuwe leestestmodule beschikbaar op de website

Op de website is een nieuwe leestestmodule beschikbaar (module 12). Deze module handelt over de Minervanummers van februari en april 2014. Het afwerken van de module voor continue medische opleiding geeft recht op 2 CP. Het attest wordt afgeleverd bij de finale bevestiging van de antwoorden. Inschrijving en deelname aan de modules zijn gratis.