

Inhoud juli 2016 volume 15 nummer 6

Editoriaal

Therapietrouw: mens en techniek
Gert Laekeman

134

Minerva

- Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn
Tom Declercq 136
- Levodropropizine, werkzaam tegen hoesten?
An De Sutter 140
- Extracorporale schokgolfterapie voor de behandeling van chronische fasciitis plantaris?
Valérie Vermeersch, Tom Poelman 143
- Aripiprazol toevoegen aan therapieresistente majeure depressie bij volwassenen ouder dan 60 jaar?
François-Laurent De Winter, Robert Van Buggenhout 147
- Bisfosfonaten als adjuvante behandeling voor borstkanker?
Vibeke Kruse, Hannelore Denys, Véronique Cocquyt 151

EBM-begrippen

Herhaalde metingen : hoe analyseren?
Tom Poelman

155



Therapietrouw: mens en techniek

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

Berichten via mobiele telefoon zijn een doeltreffend middel om patiënten te helpen herinneren aan de inname van hun medicatie. Dat blijkt uit een meta-analyse van 16 klinische studies met 2 654 patiënten. Een telefonisch bericht via het mobieltje verhoogde de kans op terapietrouw met een factor 2,11 (95% BI van 1,52 tot 2,93) ten opzichte van de gewone zorg of een simpel geluidssignaal (1).

Deze vaststelling brengt ons bij het begrip terapietrouw, het belang ervan en de mogelijke middelen waarmee we het trouw innemen van medicatie kunnen bevorderen.

Therapietrouw dekt vele ladingen. In de internationale literatuur werd het gelanceerd als *compliance*. Maar het woord *compliance* doet ons te sterk denken aan éénrichtingsverkeer: de patiënt moet de voorgeschreven geneesmiddelen innemen zoals wij dat zeggen. Gebeurt dat niet, dan verbreekt hij de goede relatie met arts en apotheker en dan zijn wij niet meer verantwoordelijk voor therapiefalen. Deze manier van communiceren past bij het ‘medisch model’. *Adherence* klinkt al een stuk relatie-vriendelijker. Het wijst op een actieve betrokkenheid van de patiënt, waarbij patiënt en zorgverstrekker samenwerken rond eenzelfde therapeutisch doel. Dit concept leunt aan bij het ‘educatief model’: we betrekken de patiënt als een leerling bij het instellen van een therapie (2,3). *Concordance* gaat nog een stap verder. Hier heeft onze patiënt een gelijkwaardige stem bij het instellen van de therapie. We onderhandelen als het ware een therapie-opzet. Dit concept kreeg het epitheton ‘self empowerment model’ mee (4,5). Medisch, educatief of self empowerment model: we mogen geen van de drie als ideaal naar voor schuiven. De uiteindelijke keuze voor een model hangt onder andere af van de efficiëntie van de patiënt, meer bepaald de wijze waarop de patiënt (of zijn omgeving) instructies omzet in daadwerkelijk handelen.

De literatuur houdt ons voor dat niet, of niet trouw innemen van medicatie mensenlevens kost. Schattingen van het aantal ziekenhuisopnames door gebrekkige terapietrouw lopen uiteen. Benaderende berekeningen van economische verliezen in de gezondheidszorg als gevolg van therapie-ontrouw leiden soms tot spectaculaire cijfers. Eén bron schat de extra kosten in de Verenigde Staten op ongeveer 2 000 US\$ per patiënt per jaar (6). Laten we hopen dat het niet zo’n vaart loopt in ons land. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration stelt dat we met het verbeteren van terapietrouw een hoger rendement in de gezondheidszorg kunnen bereiken, dan met gelijk welke (innovatieve) verbetering van een specifieke behandeling (7). Minerva vroeg al eerder aandacht voor het belang van terapietrouw. Patiënten die antihypertensiva trouw innemen (minstens 80% van de voorgeschreven dosis), verminderden hun risico op cardiovasculaire accidenten met 38% (OR 0,62; 95% van 0,40 tot 0,96). Hierbij speelden een hoge risicostatus en het moeten innemen van meerdere geneesmiddelen eerder een positieve dan een negatieve rol (8). Een straf verhaal is dat van de secundaire analyse van de Charm-studie over het toevoegen van een angiotensine-II-antagonist of placebo aan de behandeling bij patiënten met hartfalen. Wie trouw placebo innam, had meer kansen op overleving dan wie ontrouw het geneesmiddel gebruikte (9,10).

Zorgverstrekkers kunnen mee ondersteunend werken om terapietrouw te bevorderen. Inzetten van apothekers in het begeleiden van patiënten met hypertensie bleek niet tot significant meer terapietrouw te leiden (mogelijks door een tekort aan power), maar wel tot een significant sterkere daling van de bloeddruk (11). Apothekers kunnen ook bij COPD-patiënten de techniek voor het gebruik van inhalatiemedicatie verbeteren en hun terapietrouw verhogen (12). Twee- tot viermaandelijks telefonisch contact met patiënten die veel geneesmiddelen moeten slikken, verminderde de mortaliteit (13).

De Vlaamse overheid nam met Vitalink een initiatief waarmee artsen, verpleegkundigen en apothekers kunnen samenwerken rond het medicatieschema van hun patiënten met de bedoeling kwaliteitsvolle, eenduidige en correcte

informatie te verstrekken (14). In Wallonië en in het Brussels Gewest zijn met het netwerk Santé Wallon (15) en met het gezondheidsnetwerk Abrumet (16) gelijkaardige initiatieven actief. Informatietechnologie kan een handje toesteken via applicaties op de mobiele telefoon (17). Mits het geven van een *eHealthConsent* kan de patiënt aan de apotheker toegang verlenen tot zijn farmaceutisch dossier (= geneesmiddelen afgeleverd in een openbare apotheek). Deze toegang maakt specifieke begeleiding van de therapie mogelijk in elke apotheek (18). Apothekers en artsen kunnen - in samenspraak met de patiënt - toestelletjes programmeren met *reminders* en zo een medicatiedagschema voor de patiënt samenstellen. Deze taak kan ook gedelegeerd worden naar de producent van het toestel, maar dat roept nog ethische en juridische vragen op.

Conclusie

Het instellen van een medicamenteuze therapie eindigt niet met het voorschrijven en afleveren van medicatie. Voorbeelden en statistieken wijzen op het belang van het correct uitvoeren van medicatieschema's, waarbij de patiënt idealiter een actieve rol speelt. Technische hulpmiddelen kunnen helpen om medicatie te gebruiken zoals het hoort. Hierbij moeten we wel aandacht blijven geven aan de privacy van de patiënt.

Referenties

1. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, et al. Mobile telephone text messaging for medication adherence in chronic disease: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:340-9.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
3. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.
4. Taube KM. Patient–doctor relationship in dermatology: from compliance to concordance. *Acta Derm Venereol* 2016;Suppl 217:25-29.
5. Randall S, Neubeck L. What's in a name? Concordance is better than adherence for promoting partnership and self-management of chronic disease. *Aust J Prim Health* 2016. doi: 10.1071/PY15140.
6. Chrisholm-Burns MA, Spivey CA. The 'cost' of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept. *J Am Pharm Assoc* 2012;52:823-6.
7. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 2.
8. De Cort P, Laurys I. Antihypertensiva: invloed van therapietrouw op morbiditeit. *Minerva bondig* 28/04/2011.
9. Granger BB, Swedberg I, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
10. Laekeman G, Van Driel M. Door trouw aan placebo leef je langer. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(9): 137.
11. Laekeman G. Apothekers die therapietrouw voor antihypertensiva bevorderen: een gemengd resultaat. *Minerva bondig* 15/10/2015.
12. Laekeman G. Apothekers en COPD-patiënten: een hoopvol perspectief. *Minerva bondig* 17/12/2015.
13. Laekeman G. Een telefoontje van de apotheker: levensverlengend? *Minerva* 2007;6(4):63-5.
14. Vitalink: <http://www.eenlijn.be/index/vitalink>. (Website geraadpleegd op 20 juni 2016.)
15. <https://www.reseausantewallon.be/FR/professionals/Pages/default.aspx>. (Website geraadpleegd op 30 juni 2016.)
16. <https://www.abrumet.be/NL/professionals/Pages/default.aspx>. (Website geraadpleegd op 30 juni 2016.)
17. Rxmindme: <http://thenextweb.com/apps/2011/10/18/rxmindme-for-iphone-is-the-ideal-app-to-help-you-take-your-pills-on-time/#gref>. (Website geraadpleegd op 29 mei 2016.)
18. Farma Flux: http://www.farmaflux.be/?asp_faq=hoe-geeft-de-patient-zijn-toestemming-om-zijn-medicatiehistoriek-te-delen#overzicht. (Website geraadpleegd op 29 mei 2016.)

Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn

Referentie

Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice. Br J Gen Pract 2015;65:e508-15.

Duiding

Tom Declercq, huisarts, praktijkassistent Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met persisterende primaire slapeloosheid het effect na zes maanden op slaapkwaliteit van een vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie en adviezen voor goede slaaphygiëne versus alleen deze adviezen?

Achtergrond

Cognitieve gedragstherapie is een bewezen effectieve behandeling voor slapeloosheid (1). Tijdsdruk en noodzaak van opleiding voor de zorgverlener zouden de toepassing van deze behandeling in de eerstelijnspraktijk kunnen beperken. Slaaprestrictie probeert als onderdeel van cognitieve gedragstherapie een onderbroken slaappatroon te herstellen. Door de tijd die de patiënt in bed doorbrengt te beperken lokt men een milde vorm van slaapdeprivatie uit die de endogene slaapprikkel moet stimuleren (2).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 97 volwassen patiënten tussen 16 en 75 jaar oud (gemiddeld 52 tot 55 jaar) (71 tot 85% vrouwen) met primaire insomnia sinds meer dan 6 maanden (gemiddeld 14 tot 15 jaar), gerekruteerd in 14 huisartspraktijken in Auckland, Nieuw-Zeeland
- exclusiecriteria: slaapapneesyndroom, secundaire slapeloosheid als gevolg van psychische problemen of belangrijke co-morbiditeit, gebruik van slaapmedicatie binnen de twee weken vóór randomisatie.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallele groepen

- interventiegroep (n=46): ontving naast mondeling advies over slaaphygiëne (met onder meer: vermijden van cafeïne, ontspannen voor het slapengaan en ontwikkelen van een slaapritueel) ook mondelinge en schriftelijke instructies op basis van een twee weken vooraf bijgehouden slaapdagboek over de toegelaten tijd in bed (= de gemiddelde slaaptijd + de helft van de tijd zonder slapen in bed, met een minimum van 5 uur in bed); na twee weken werd de toegelaten tijd in bed ingekort tot de gemiddelde slaaptijd + 30 minuten (wanneer <85% van de doorgebrachte tijd in bed geslapen werd) en eventueel per nacht met 30 minuten verlengd wanneer de patiënt zich overdag zeer slaperig voelde; men hield het tijdstip van opstaan steeds constant; daarna kregen de patiënten een flowchart om hun slaappatroon tweewekelijks zelf aan te passen
- controlegroep (n=51): ontving alleen mondeling advies over slaaphygiëne en werd na 2 weken teruggezien om de implementatie van de aanbevelingen te bespreken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in verandering van **PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)** en **ISI (Insomnia Severity Index)** na 3 en 6 maanden; verandering in slaapefficiëntie (totale

slaaptijd gedeeld door de tijd in bed x 100%) (zowel op basis van de gegevens van het slaapdagboek als op basis van **actigrafie***) na 6 maanden

- secundaire uitkomstmaten: sleep-onset latency (SOL) (tijd tussen naar bed gaan en daadwerkelijk slapen), wakefulness after sleep-onset (WASO) (totale tijd van wakker zijn na het moment van in slaap vallen) en totale slaaptijd (zowel op basis van de gegevens van het slaapdagboek als op basis van actigrafie); slaperigheid overdag (gemeten met de Epworth Sleepiness Scale), moeheid (gemeten met de Flinders Fatigue Scale); depressie (gemeten met de PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)), angst (gemeten met de GAD-7 (Generalized Anxiety Disorders)); na 6 maanden
- ongewenste effecten na 2 weken, 3 en 6 maanden
- analyse van de verschillen in verandering van PSQI-en ISI-score met **mixed model**
- intention to treat analyse en correctie voor leeftijd, geslacht en ernst van insomnia (volgens ISI-score bij aanvang van de studie).

Resultaten

- vergeleken met de controlegroep zag men in de interventiegroep een statistisch significante verbetering van PSQI-score (-2,14 met 95% BI van -3,15 tot -1,13) en ISI-score (-2,50 met 95% BI van -3,97 tot -1,03), van slaapefficiëntie (2,22% met 95% BI van 0,65 tot 3,79) en SOL (-6,13 minuten met 95% BI van -11,82 tot -0,44) (de laatste twee alleen op basis van actigrafie) en van moeheid (-2,27 met 95% BI van -4,42 tot -0,13)
- geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen voor slaapefficiëntie op basis van de gegevens van het slaapdagboek en voor andere secundaire uitkomstmaten
- na 6 maanden gebruikten 2 deelnemers in de interventiegroep en 10 in de controlegroep minstens driemaal per week slaapmedicatie
- geen ongewenste effecten in de interventiegroep na 2 weken; geen duidelijke verschillen in ongewenste effecten tussen beide groepen gedurende de hele studieduur.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat slaaprestrictie voor volwassenen met primaire insomnia zonder co-morbiditeit een effectieve, korte en voor de huisartspraktijk geschikte interventie is.

Financiering van de studie

Meerdere onafhankelijke organisaties uit Nieuw-Zeeland.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten aangegeven.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De sterktes van deze pragmatische studie betreffen het feit dat de rekrutering van patiënten gebeurde in huisartspraktijken en dat patiënten behandeld zijn door huisartsen zonder specifieke training in gedragstherapie voor slaapstoornissen tijdens twee licht verlengde consultaties (gemiddelde toename minder dan 20 minuten) (3). Anderzijds was er in dit onderzoek een (zeer) sterke selectie van deelnemers. De rekrutering gebeurde via 30 000 brieven waarop 2 740 patiënten positief antwoorden. Van de 1 302 personen die aan de algemene criteria voor insomnia voldeden, gingen er 720 akkoord om een langere vragenlijst in te vullen, deel te nemen aan een klinisch onderzoek en een slaapdagboek in te vullen. Uiteindelijk voldeden slechts 97 personen aan de in- en exclusiecriteria, net voldoende om aan de vooropgestelde steekproefgrootte te voldoen. De randomisatie gebeurde computergestuurd en geblindeerd. Alhoewel men de interventie niet strikt kon blinderen, wisten de deelnemers niet welk type slaapadvies ze zouden krijgen. Het is jammer dat de effectbeoordeling, om budgettaire redenen, maar voor 40% van de deelnemers door een geblindeerde studie-assistent kon gebeuren. De andere deelnemers werden door de behandelende huisarts verder opgevolgd. Door gebruik te maken van door

de patiënt zelf in te vullen vragenlijsten en objectieve meetinstrumenten kon men het risico op **assessment bias** echter wel beperken. Het meten van zowel subjectieve (met schalen) als objectieve (met actigrafie) slaapparameters en het rapporteren van moeheid en slaperigheid overdag (met schalen) dragen ook bij tot de klinische relevantie van deze studie. Men gebruikte uitkomstmaten die voor slaapstudies internationaal aanbevolen worden. Door gebruik te maken van meerdere uitkomstmaten neemt het risico op een type-I-fout echter toe. Het feit dat men zowel voor de PSQI- als voor de ISI-score een significante verbetering kon aantonen maakt het echter minder waarschijnlijk dat er zich een **type-I-fout** heeft voorgedaan. Ook het meten van ongewenste effecten (o.a. voorkomen van verkeersongevallen, hospitalisaties, slaperigheid tijdens het autorijden) en het bijhouden van slaapmedicatiegebruik maakt deze studie relevant.

Interpretatie van de resultaten

De vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie door huisartsen uitgevoerd tijdens twee korte consulten gaf bij patiënten met primaire insomnia na 6 maanden een statistisch significante verbetering van slaapkwaliteit in vergelijking met alleen advies over slaaphygiëne. Alleen in de interventiegroep zag men na 6 maanden een klinisch relevante verbetering van de PSQI- (minstens 3 punten) (4) en van de ISI-score (minstens 6 punten) (5,6). In de interventiegroep ervoer 67% van de deelnemers een respons (verbetering van PSQI-score ≥ 3 punten of een toename in slaapefficiëntie (volgens dagboek) van $\geq 10\%$) of remissie (criteria voor respons + uiteindelijke PSQI-score < 5 punten en slaapefficiëntie $> 85\%$) ten opzichte van 41% in de controlegroep, wat neerkwam op een NNT van 4 (95% BI van 2,0 tot 19,0).

De vraag blijft echter of een verschil tussen beide groepen van respectievelijk 2,14 punten op de PSQI- en van 2,50 punten op de ISI-score (met maximale score van respectievelijk 21 en 28 punten) klinisch relevant is. Wel is het zo dat dit verschil zich verderzette in sommige secundaire uitkomstmaten zoals moeheid, maar eigenaardig genoeg niet in slaperigheid overdag. Het is evenmin duidelijk waarom men geen statistisch significant verschil kon meten in slaapefficiëntie en SOL, beide gemeten met een slaapdagboek, alsook in WASO en totale slaaptijd, beide zowel gemeten met een slaapdagboek als met actigrafie. De auteurs suggereren zelf dat mogelijks de PSQI- en de ISI-score als (subjectieve) metingen van globale slaapkwaliteit meer gevoelig zijn voor verandering en een meer betekenisvolle reflectie zijn van subjectieve slapeloosheid dan het meten van de minuten die mensen wakker liggen of slapen. Volgens sommige onderzoekers zouden patiënten immers reeds tevreden zijn met een verbetering in functionele uitkomst (zoals slaperigheid overdag) zonder dat hun slaap volledig genormaliseerd is (7).

Mogelijks droegen de schriftelijk gegeven instructies over slaap en slaaprestrictie met aangepast algoritme mee bij aan het gunstige resultaat van de studie. Aangezien er bij rekrutering van deelnemers geen screening is gebeurd met polysomnografie, is het ook mogelijk dat sommige patiënten met slaapapnoe niet op de interventie gereageerd hebben.

Slapeloosheid is een chronische aandoening waardoor een langere dan 6 maanden durende follow-up nuttig was geweest om aan te tonen of het bekomen resultaat duurzaam is en het gebruik van slaapmedicatie afneemt. Tot slot moeten we nogmaals beklemtonen dat het om een sterke selectie van deelnemers gaat waardoor het moeilijk is om de resultaten van deze studie te generaliseren.

Andere studies

De resultaten van deze studie komen overeen met deze van andere studies die het effect van korte eerstelijnsvriendelijke gedragstherapeutische interventies voor slapeloosheid onderzochten (8-10).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct opgezette RCT toont aan dat een vereenvoudigde vorm van cognitieve gedragstherapie met toepassing van slaaprestrictie in de eerste lijn na 6 maanden tot een statistisch significant grotere verbetering van slaapkwaliteit leidt dan alleen slaapadvies. De klinische relevantie van het effect, alsook de duurzaamheid en de generaliseerbaarheid is echter onduidelijk.

Voor de praktijk

Het blijft voor huisartsen een grote uitdaging om in de eerste lijn haalbare en effectieve kortdurende niet-medicamenteuze interventies aan te bieden aan patiënten met chronische primaire slapeloosheid (11). Patiënten die goed functioneren overdag, kunnen baat hebben bij technieken die de slaap consolideren (zoals slaaprestrictie). Slaaprestrictie is een gedragstherapeutische techniek, waarbij de tijd die de patiënt in bed mag doorbrengen wordt ingekort. Men verlaat het moment waarop de patiënt gewoonlijk naar bed gaat, zodat het aantal uren in bed gereduceerd wordt tot de effectieve slaaptijd van de patiënt. Pas vanaf voldoende slaapefficiëntie (slaapefficiëntie-index (SEI) (het aantal uren effectieve slaap gedeeld door het aantal uren in bed en vermenigvuldigd met honderd) van 80 tot 90%) wordt het uur waarop de patiënt gaat slapen gradueel vervroegd met vijftien minuten (12). Deze studie toont aan dat deze techniek de slaapkwaliteit statistisch significant meer verbetert dan advies over slaaphygiëne alleen, maar de klinische relevantie, de duurzaamheid en de generaliseerbaarheid zijn nog niet duidelijk.

* **Actigrafie:** een actigraaf is een klein kastje in de vorm van een polshorloge dat bewegingen registreert. Mensen liggen meestal stil wanneer ze slapen en bewegen wat meer als ze wakker zijn. Hierdoor is het mogelijk om met dit apparaatje een betrouwbare inschatting te maken van het aantal uren dat iemand slapend doorbrengt.

Referenties

1. Alessi C, Vitiello MV. Insomnia (primary) in older people: non-drug treatments. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:pil:2302.
2. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987;10:45-56.
3. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
4. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
5. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2:297-307.
6. Yang M, Morin CM, Schaefer K, Wallenstein GV. Interpreting score differences in the Insomnia Severity Index: using health-related outcomes to define the minimally important difference. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2487-94.
7. Aikens JE, Rouse ME. Help-seeking for insomnia among adult patients in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:257-61.
8. Edinger JD, Sampson WS. A primary care "friendly" cognitive behavioral insomnia therapy. *Sleep* 2003;26:177-82.
9. Espie CA, MacMahon KM, Kelly HL, et al. Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for persistent insomnia in general practice. *Sleep* 2007;30:574-84.
10. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, et al. Efficacy of brief behavioral treatment for chronic insomnia in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:887-95.
11. Declercq T, Habraken H. Sedativa bij bejaarden met insomnia. *Minerva* 2006;5(7):114-6.
12. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2005/01 (met update 2011).

Levodropropizine, werkzaam tegen hoesten?

Referentie

Zanasi A, Lanata L, Fontana G, et al.
Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies.
Multidiscip Respir Med 2015;10;19.

Duiding

An De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van levodropropizine in vergelijking met een actieve controle of placebo op frequentie en/of ernst van hoest en/of nachtelijk ontwaken door hoesten bij kinderen en volwassenen met hoest van diverse oorsprong?

Achtergrond

Zowel acute als chronische hoest kan gepaard gaan met een daling van de levenskwaliteit door slaapstoornissen, nausea, thoracale pijn en lethargie. Daarom kan, naast het zoeken van de oorzaak, een empirische behandeling met hoestremmers nuttig zijn. In tegenstelling tot centraal werkende antitussiva, zoals codeïne en dextromethorfan, inhibeert levodropropizine de perifere gevoelszenuwen in de luchtwegen (1,2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library tot 2014
- referentielijsten van overzichtsartikels.

Geselecteerde studies

- 7 gecontroleerde studies bij volwassenen (N=3) en kinderen (N=4) die het effect onderzochten van levodropropizine versus actieve controle (dropropizine (N=1), dextromethorfan (N=2), dihydrocodeïne (N=1), cloperastine/codeïne (N=1)) of versus placebo (N=2) op hoestgerelateerde uitkomstmaten (zoals ernst en frequentie van de hoest, nachtelijk ontwaken door hoesten).

Bestudeerde populatie

- 1 178 patiënten onder wie 789 kinderen en 389 volwassenen met hoest als gevolg van een luchtweginfectie, astma of longkanker.

Uitkomstmeting

- **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** tussen levodropropizine en controle in antitussieve werking (vermindering van de ernst van de hoest, de hoestfrequentie en de frequentie van nachtelijk ontwaken).

Resultaten

- levodropropizine had een statistisch significant sterkere antitussieve werking dan een controlebehandeling (SMD -0,176 met 95% BI van -0,282 tot -0,069; p=0,0015; zonder statistische heterogeniteit (p=0,0534))
- 4 van de 7 studies (N=1 studie versus placebo, N=2 studies versus dextromethorfan, N=1 studie versus cloperastine/codeïne) vonden statistisch significante verschillen in het voordeel

van levodropropizine voor de ernst van de hoest (N=3), voor de hoestfrequentie (N=1) en voor de frequentie van nachtelijk ontwaken (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse aantoont dat levodropropizine voor kinderen en volwassenen een effectieve hoestremmer is met statistisch significant betere globale uitkomsten dan centrale hoestremmers (codeïne, cloperastine, dextromethorfan) op vlak van de vermindering van hoestintensiteit, hoestfrequentie en nachtelijk ontwaken. Dit resultaat versterkt het voordelige winst-risicoprofiel van levodropropizine voor de behandeling van hoest. De effectiviteit van levodropropizine in de behandeling van hoest bij kinderen en volwassenen is hoger dan dat van de gebruikelijke centraal werkende antitussiva.

Financiering van de studie

Niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs zijn werknemers van Dompé SpA, Medical Department, een bedrijf dat levodropropizine produceert en commercialiseert; ook 3 van de 4 andere auteurs hebben banden met Dompé SpA.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review zochten in de belangrijkste databanken, maar de zoektermen worden niet vermeld. De inclusiecriteria waren zeer breed: zowel kinderen als volwassenen, zowel actieve als placebocontrole. De enige beperkingen waren: het moest over hoest gaan (van om het even welke oorsprong) en het moesten gecontroleerde studies zijn (maar niet noodzakelijk gerandomiseerd of geblindeerd). Dat verklaart de grote klinische heterogeniteit tussen de studies op vlak van studiepopulatie, studieopzet en uitkomstmaten. De onderzoekers maken geen gebruik van een flowchart om aan te tonen hoe de selectie van de studies is verlopen om uiteindelijk bij 7 studies te eindigen. Het risico op bias van de verschillende studies is niet onderzocht. Op basis van de beschikbare informatie in de publicatie kunnen we zelf de kwaliteit van deze studies niet correct inschatten. Op één studie na (een observationele studie met verschillende armen) zijn alle studies dubbelblind gecontroleerd, maar informatie over de randomisatie, de allocatie, de blinding, de studie-uitval ontbreekt. Tot slot is het niet duidelijk in hoeverre de sponsor (producent van levodropropizine) betrokken was bij de selectie en de analyse van de geïncludeerde studies.

Interpretatie van de resultaten

Hoogstwaarschijnlijk is het onderzoek over levodropropizine ongeveer beperkt tot deze 7 studies. Het gaat om zeer diverse patiëntengroepen (van kinderen met een luchtweginfectie tot palliatieve patiënten met longkanker) en bij 5 van de 7 studies bestond de controlegroep uit patiënten die een andere hoestremmer innamen. Omdat er op dit ogenblik voor geen enkele hoestremmer effectiviteit is aangetoond, kunnen we hieruit geen conclusies trekken over de effectiviteit van levodropropizine. Eén studie bij 12 kinderen met een astmatische hoest en één studie bij 40 volwassenen met hoest door bronchitis waren placebogecontroleerd. Alleen voor de laatste studie (3) zag men een statistisch significante afname van de ernst van de hoest met een SMD van -0,696. Het is echter moeilijk om op basis van dit cijfer de klinische relevantie in te schatten (4). Van de 5 studies die levodropropizine vergeleken met een andere hoestremmer zijn er 3 (1 versus codeïne en 2 versus dextromethorfan) met een statistisch significant beter resultaat voor ernst van de hoest, hoestfrequentie en/of nachtelijk ontwaken. In één studie met 209 volwassenen met een matige niet-productieve hoest zag men statistisch significant minder nachtelijk ontwaken met levodropropizine versus dextromethorfan (5). Ook hier is de klinische relevantie van het resultaat niet duidelijk. Het zou immers ook kunnen dat

levodropropizine meer sederend werkt dan dextromethorfan. In een andere studie bij 77 kinderen met “acute of chronische bronchitis met niet-recurrente of licht recurrente hoest” deed de interventiegroep met levodropropizine het statistisch significant beter dan de controlegroep met dextromethorfan wat betreft ernst van de hoest en hoestfrequentie (6). Ook hier ontbreken details over de kwaliteit van de studie en over hoe dit effect gemeten werd. Tot slot worden ongewenste effecten in deze systematische review niet vermeld en geanalyseerd.

Andere studies

Een recente review (7) van de Cochrane Collaboration over vrij te verkrijgen hoestremmers selecteerde geen enkele studie over levodropropizine. Een review over de effectiviteit van levodropropizine bij hoest door kanker of niet-maligne chronische aandoeningen (8) selecteerde 4 (waarvan 2 placebogecontroleerde) studies en besloot dat levodropropizine effectiever was dan placebo en even effectief als andere hoestremmers, maar wees erop dat de evidentie schaars is en van bedenkelijke kwaliteit. Een review bij kinderen (9), gepubliceerd door dezelfde onderzoeksgroep als de hierboven besproken studie, includeerde 3 van de 4 studies bij kinderen. Over het algemeen wordt er in de literatuur heel weinig vermeld over ongewenste effecten met levodropropizine.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review kunnen we niets besluiten over de effectiviteit en de veiligheid van levodropropizine. De beschikbare studies zijn klinisch zeer heterogeen, hebben een onduidelijke methodologische kwaliteit en tonen tegenstrijdige resultaten.

Voor de praktijk

Volgens de aanbeveling van Domus Medica is de werkzaamheid van over-the-counter (OTC)-geneesmiddelen voor hoest onduidelijk (10). Voor de symptomatische behandeling kunnen een antitussivum (dextromethorfan) of een expectorans (guaifenesine) worden voorgeschreven, maar bewijs uit vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit ontbreekt. Ook voor levodropropizine is de effectiviteit niet bewezen en ontbreken er gegevens over veiligheid.

Productnaam

- levodropropizine = Levotuss®

Referenties

1. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992;5:143-7.
2. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, et al. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneimittelforschung* 1998;38:1144-50.
3. Allegra L, Bossi R. Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1163-6.
4. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
5. Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther* 1997;10:89-96.
6. Kim DS, Sohn MH, Jang GC. Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treat* 2002;22:9.
7. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11.
8. Schildmann EK, Rémi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:209-18.
9. De Blasio F, Dicipinigitis PV, De Danieli G, et al. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:337-42.
10. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Acute hoest. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica/SSMG* 2002/2004; herziening 2011.

Extracorporale schokgolfterapie voor de behandeling van chronische fasciitis plantaris?

Referentie

Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, et al. Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:701-8.

Duiding

Valérie Vermeersch, REVAKI, Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van een geoptimaliseerd protocol van extracorporale schokgolfterapie versus placebo voor de behandeling van therapieresistente fasciitis plantaris?

Achtergrond

Fasciitis plantaris is de meest frequente oorzaak van hielpijn en een niet-chirurgische behandeling zou bij ongeveer 90% van de patiënten succesvol zijn (1). De effectiviteit van extracorporale schokgolfterapie voor de behandeling van fasciitis plantaris is momenteel onduidelijk (2). Een systematische review met inclusie van zes RCT's (3), waarvan er één eerder in Minerva besproken werd (4,5), toonde een statistisch significante maar klinisch niet relevante meerwaarde van extracorporale schokgolfterapie versus placebo. Deze systematische review hield echter geen rekening met bepaalde specifieke behandelingsmodaliteiten van extracorporale schokgolfterapie die het therapeutische succes kunnen bepalen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 250 patiënten, gemiddeld 49 jaar oud, 70% vrouwen, met fasciitis plantaris, gediagnostiseerd door ervaren voet- en enkelspecialisten; rechtstreeks gerekruteerd in de vijf studiecentra in de Verenigde Staten of doorverwezen door huisartsen, podologen en orthopedisten
- andere inclusiecriteria: zes maanden klachten van fasciitis plantaris niet reagerend op een conservatieve behandeling (minstens twee farmacologische en minstens twee andere niet-chirurgische behandelingen), zelfgerapporteerde VAS-score ≥ 5 (met 0=geen pijn en 10=kwellende pijn) voor hielpijn tijdens de eerste ochtendlijke stappen, tijdens het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en na het geven van een gestandaardiseerde druk met de Force-meter van Storz Medical ter hoogte van de insertieplaats van de fascia plantaris, matige of zwakke score op de **Roles and Maudsley-schaal**
- exclusiecriteria: bilaterale hielpijn waarvoor behandeling noodzakelijk is, actieve of chronische infectie ter hoogte van de hiel, systemische inflammatoire ziekte, neurologische of vasculaire insufficiëntie, zenuwinklemming, stollingsstoornis, zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde multicenter studie met twee parallele behandelingsgroepen

- elektromagnetische gefocusseerde extracorporale schokgolfterapie (ESWT) (n=126 patiënten) in drie sessies (met wekelijks interval); tijdens elke sessie gaf men 2000 pulsen van 0,25mJ/mm² gefocust op het meest gevoelige punt (aangegeven door de patiënt en eventueel

aangepast tijdens de behandeling), voorafgegaan door 500 “introductie”-pulsen van 0,01mJ/mm² geleidelijk toenemend naar 0,25mJ/mm²

- sham extracorporale schokgolfterapie (n=124 patiënten), waarbij men de schokgolven tegenhield door een met lucht gevulde zak voor de behandelingskop te plaatsen
- alle deelnemers mochten tijdens de behandeling lokale anesthetica vragen en mochten tijdens de studie een maximaal vastgelegde hoeveelheid paracetamol gebruiken
- follow-up na de laatste behandelingssessie: twaalf weken voor iedereen, twaalf maanden voor patiënten bij wie de behandeling succesvol was na twaalf weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage verandering in samengestelde VAS-score (voor hielpijn tijdens de eerste ochtendlijke stappen, tijdens het uitvoeren van dagelijkse activiteiten en na het geven van een gestandaardiseerde druk ter hoogte van de insertieplaats van de fascia plantaris) en in Roles and Maudsley-score tussen het moment van randomisatie en twaalf weken na de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: inschatting van de effectiviteit door de onderzoekers (op een 5-puntenschaal van zwak tot zeer goed), patiënttevredenheid (op een 7-puntenschaal van zeer tevreden tot zeer ontevreden), minstens 60% pijnreductie voor de 3 verschillende VAS-scores, minstens 60% pijnreductie voor minstens 2 van de 3 VAS-scores, goede of uitstekende Roles and Maudsley-score, gebruik van analgetica tussen het moment van randomisatie en 12 weken na de behandeling; samengestelde VAS- en Roles and Maudsley-score na 12 maanden voor patiënten bij wie de behandeling na 12 weken succesvol was (“minstens 60% pijnreductie voor minstens 2 van de 3 VAS-scores” of “opnieuw kunnen werken, tevreden zijn met het behandelingsresultaat en geen bijkomende behandeling voor controle van hielpijn nodig hebben”)
- rapportage van ongewenste effecten; algemeen oordeel over veiligheid door de onderzoekers (op een 7-puntenschaal) tot 12 weken na de behandeling
- intention to treat analyse.

Resultaten

- geen enkele patiënt vroeg naar lokale anesthetica tijdens de behandeling
- de primaire uitkomstmaat kon voor 98,4% van de patiënten geëvalueerd worden; de samengestelde VAS-score voor hielpijn was gemiddeld 54,5% (95% BI van -61,4% tot -47,7%) gedaald in de ESWT-groep versus 40,3% (95% BI van -47,5% tot -33,1%) in de placebogroep (p=0,0027 voor het verschil); de Roles and Maudsley-score daalde van 3,6 (SD 0,49) naar 2,5 punten (95% BI van 2,3 tot 2,7) in de ESWT-groep en van 3,7 (SD 0,48) naar 2,9 punten (95% BI van 2,7 tot 3,1) in de placebogroep (p=0,0006 voor het verschil)
- in de ESWT-groep werd de effectiviteit van de interventie statistisch significant door meer onderzoekers als goed of zeer goed ingeschat (p=0,0110) en waren er statistisch significant meer deelnemers tevreden (p=0,0021); alsook waren er statistisch significant meer deelnemers met minstens 60% pijnreductie voor minstens 2 van de 3 VAS-scores (p=0,0035), met minstens 60% pijnreductie voor de VAS-score voor hielpijn tijdens de eerste ochtendlijke stappen (p=0,0136) en met een goede of uitstekende Roles and Maudsley-score (p=0,0001)
- na 12 weken was de behandeling succesvol bij 64,8% van de ESWT-groep en bij 46,3% van de placebogroep; in deze subgroep daalde de samengestelde VAS-score met 84% na 12 weken en met 96% na 12 maanden in de ESWT-groep en met 84% na 12 weken en met 96,3% na 12 maanden in de placebogroep; in dezelfde subgroep daalde de Roles and Maudsley-score met 1,7 punten na 12 weken en met 2,1 punten na 12 maanden in de ESWT-groep versus met 1,6 punten na 12 weken en met 1,9 punten na 12 maanden in de placebogroep
- de behandeling werd na 12 weken goed tot zeer goed verdragen bij 89,1% van de patiënten in de ESWT-groep en bij 91,2% van de patiënten in de placebogroep.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van de huidige studie bewijzen dat gefocuste extracorporale schokgolftherapie zonder lokale verdoving een klinisch relevant effect heeft met een succesratio van 50% tot 65% voor de behandeling van therapieresistente fasciitis plantaris.

Financiering van de studie

Drie auteurs werden gesponsord door Storz Medical.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor verklaart geen invloed te hebben gehad in patiëntenrekrutering, gegevensverzameling, gegevensanalyse en voorbereiding van het artikel.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie begon met een ruime rekrutering van patiënten, zowel rechtstreeks als via doorverwijzing door huisartsen, podologen en orthopedisten. De diagnose werd gesteld door voet- en enkelspecialisten volgens de aanbevelingen van het American College of Foot and Ankle Surgeons. Bij twijfel kon bijkomend diagnostisch onderzoek, zoals NMR gebruikt worden. De randomisering van patiënten in deze studie gebeurde computergestuurd met stratificatie per behandelingscentrum. Er was ook **concealment of allocation**. Voor de start van de interventie vertoonden beide groepen gelijkaardige basiskarakteristieken voor demografische variabelen, intensiteit en duur van de hielpijn en voorgaande therapieën. De behandelende artsen waren niet blind voor de interventie. Men probeerde de deelnemers te blinderen door als placebo een toestel met dezelfde grootte, gewicht en vorm te gebruiken. Het is echter niet aangetoond of deze blinding ook geslaagd is. Het niet systematisch gebruiken van een lokaal anestheticum kan de blinding immers verstoord hebben (6). De evaluatie van de uitkomstmaten gebeurde door geblindeerde effectbeoordelaars. Het opvolgen van de VAS-score voor ochtendlijke pijn is relevant omdat het tot de kernsymptomen van de aandoening behoort (7). Men deed een poging om de betrouwbaarheid van de pijnevaluatie door de patiënt te vergroten. Voor de start van de behandeling bepaalde men met de Force-meter van Storz Medical de druk waarbij de patiënt maximale (VAS-score=10) pijn ondervond. Tijdens elk opvolgbezoek werd deze basisdruk opnieuw toegediend en werd gevraagd om een VAS-score voor pijn te geven. De onderzoekers gebruiken zeer veel uitkomstmaten maar corrigeerden hiervoor door de p-waarden voor statistische significantie te verlagen naar $p < 0,025$. De analyse gebeurde volgens intention to treat.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont een statistisch significante afname van pijn en een statistisch significante verbetering van functioneren met extracorporale schokgolftherapie versus placebo. De resultaten lijken robuust te zijn aangezien men ook voor de meeste secundaire uitkomstmaten een statistisch significant effect kon aantonen. Het is echter niet duidelijk of de resultaten van de primaire uitkomstmaten ook klinisch relevant zijn want de onderzoekers geven vooraf geen afkapwaarden voor een klinisch relevant verschil. Op basis van een vooraf gedefinieerd criterium bleek de behandeling na 12 weken slechts bij 65% in de interventie- en toch nog bij 46% in de placebogroep succesvol te zijn. Voor deze subgroep waren er, noch op korte termijn, noch op lange termijn (na 12 maanden) verschillen in de primaire uitkomstmaten aantoonbaar. Een belangrijk placebo-effect van de behandeling is dus niet uitgesloten. Op basis van deze studie is het niet duidelijk of de keuze voor specifieke behandelingsmodaliteiten (geen gebruik van een lokaal anestheticum, hoge dosis en gefocuste schokgolven) het effect beïnvloed heeft. Wat betreft het effect van de toediening van lokale verdoving verwijzen de onderzoekers naar twee kleine studies waarbij het effect van een lage dosis schokgolven afnam door het gebruik van lokale anesthetica (8,9). De subgroepanalyse van een recente systematische review (die geen gepoold effect van schokgolven kon aantonen) (10) toonde in vergelijking met laag gedoseerde schokgolven wel een statistisch significant groter effect op algemene pijn en pijn bij

activiteiten met matig gedoseerde schokgolven, alsook op functioneren met matig en hoog gedoseerde schokgolven. Of het effect van gefocusteerde schokgolven verschilt van radiale schokgolven, is nog onduidelijk (11).

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat gefocusteerde hooggedoseerde extracorporale schokgolftherapie zonder lokaal anestheticum de pijn en het functioneren statistisch significant verbetert bij patiënten met langer bestaande therapieresistente fasciitis plantaris. De klinische relevantie van dit effect alsook de invloed van specifieke behandelingsmodaliteiten blijven onduidelijk.

Voor de praktijk

Als conservatieve therapie voor fasciitis plantaris worden onder andere aangepaste steunzolen, een hielpad en rekoefeningen aanbevolen (7). Ook lokale corticosteroïdinjecties hebben een plaats, maar hun effect op lange termijn is onduidelijk (2). Op basis van drie systematische reviews (3,10,12) kwam Clinical Evidence (2) tot het besluit dat extracorporale schokgolftherapie een onduidelijk effect heeft op pijn en functioneren bij patiënten met fasciitis plantaris. De huidige studie verandert niets aan dit besluit.

Referenties

1. Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, et al; American College of Foot and Ankle Surgeons heel pain committee. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. *J Foot Ankle Surg* 2010;49(3 Suppl):S1-19.
2. Landorf KB. Plantar heel pain and fasciitis. *BMJ Clin Evid* 2013;2015:pii:1111.
3. Thomson CE, Crawford F, Murray GD. The effectiveness of extra corporeal shock wave therapy for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:19.
4. Haake M, Buch M, Schoellner C, et al. Extracorporeal shockwave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. *BMJ* 2003;327:75-9.
5. De Muynck M. Extracorporale schokgolftherapie bij hielspoor. *Minerva* 2004;3(8):125-6.
6. Springer J, Badgett RG. Optimized extracorporeal shock-wave therapy improved pain and functioning in chronic plantar fasciitis. *Ann Intern Med* 2015;163:JC8.
7. Pijn aan de hiel. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 1/03/2011, laatste review: 20/06/2016.
8. Labek G, Auersperg V, Zierhöld M, et al. Influence of local anesthesia and energy level on the clinical outcome of extracorporeal shock wave-treatment of chronic plantar fasciitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005;143:240-6.
9. Rompe JD, Meurer A, Nafe B, et al. Repetitive low-energy shock wave application without local anesthesia is more efficient than repetitive low-energy shock wave application with local anesthesia in the treatment of chronic plantar fasciitis. *J Orthop Res* 2005;23:931-41.
10. Dizon JN, Gonzalez-Suarez C, Zamora MT, Gambito ED. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in chronic plantar fasciitis: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:606-20.
11. Lohrer H, Nauck T, Dorn-Lange NV, et al. Comparison of radial versus focused extracorporeal shock waves in plantar fasciitis using functional measures. *Foot Ankle Int* 2010;31:1-9.
12. Aqil A, Siddiqui MR, Solan M, et al. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. *Clin Orthop Relat Res* 2013 Nov;471:3645-52.

Aripiprazol toevoegen aan therapieresistente majeure depressie bij volwassenen ouder dan 60 jaar?

Referentie

Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:2404-12. Erratum in: *Lancet* 2015;386:2394.

Duiding

François-Laurent De Winter, Robert Van Buggenhout, dienst Ouderenpsychiatrie, UPC KU Leuven

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen ouder dan 60 jaar met een majeure depressie die niet reageert op venlafaxine, het effect en de veiligheid van het toevoegen van aripiprazol versus placebo?

Achtergrond

55 tot 81% van de volwassenen ouder dan 60 jaar met een majeure depressie zijn therapieresistent na een eerstelijnsbehandeling met selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) of selectieve noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) (1-3). Op basis van een meta-analyse besloten we eerder in Minerva dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum bij patiënten met therapieresistente majeure depressie tot significant meer respons en remissie leidt (4,5). Over de winst en de veiligheid van deze behandeling bij oudere volwassenen konden we echter niets besluiten.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 468 patiënten ouder dan 60 jaar (mediaan 66 jaar met IQR 63 tot 70 jaar), 57% vrouwen, met een majeure depressie (volgens de DSM-criteria) sinds mediaan 104 (IQR 35 tot 364) weken; met een **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** > 14 op 60; gerekruteerd in drie academische centra (twee in de VS en één in Canada)
- exclusiecriteria: dementie, bipolaire stoornis, schizofrenie, psychotische symptomen, alcohol of drugsmisbruik in de voorbije 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie

- tijdens de inloophase werden alle patiënten gedurende minstens 12 weken en maximaal 24 weken behandeld met venlafaxine en dit gedurende minstens 4 weken aan de hoogst getolereerde dosis (150 mg tot 300 mg per dag)
- tijdens de behandelingsfase werden 181 patiënten zonder remissie na de inloophase (remissie gedefinieerd als MADRS-score ≤ 10 tijdens twee opeenvolgende opvolgconsulten) gedurende 12 weken verdeeld in twee groepen:
 - de interventiegroep (n=91) kreeg aripiprazol toegevoegd aan de behandeling
 - de controlegroep (n=90) kreeg placebo toegevoegd aan de behandeling
 - zowel aripiprazol als placebo werd op geleide van tolerantie getitreerd van dagelijks 2 mg tot de streefdosis van 10 mg en indien nodig tot maximaal 15 mg
- bij patiënten met remissie na 12 weken werd de behandeling tijdens een vervolgfase van 12 weken dubbelblind verdergezet
- opvolgbezoeken vonden plaats om de 1 tot 2 weken (inloop- en behandelingsfase) en om de 2 tot 4 weken (vervolgfase) met evaluatie van depressieve symptomen, suïcidale ideatie, ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in remissie, gedefinieerd als een MADRS-score ≤ 10 tijdens de twee laatste opvolgbezoeken én minstens een daling van 2 punten ten opzichte van de beginscore, na 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen na 12 weken behandeling in verandering van MADRS- en **Hamilton Depression Rating Scale 17-item (HAMD)-score**, suïcidale ideatie, levenskwaliteit (**36-item Medical Outcome Survey (MOS)**), ernstige ongewenste effecten (overlijden, levensbedreigende problemen, blijvende beperking, hospitalisatie), zelfgerapporteerde aan psychotrope medicatie gerelateerde somatische symptomen, extrapyramidale ongewenste effecten door de onderzoekers vastgesteld tijdens de opvolgbezoeken, cardiometabole ongewenste effecten (percentage lichaamsvet, gewicht, nuchtere lipidemie, nuchtere glykemie en insuline, QTc op EKG), herhal van majeure depressie in de vervolgfase
- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval van 96 patiënten (21%) tijdens de inlooffase; van 5 patiënten in de aripiprazol- en 8 patiënten in de placebogroep tijdens de behandelingsfase; van 2 patiënten in de aripiprazol- en 8 patiënten in de placebogroep tijdens de vervolgfase
- remissie werd bekomen bij 40 van de 91 patiënten (44%) in de aripiprazol- versus bij 26 van de 90 patiënten (29%) in de placebogroep (OR 2,0 met 95% BI van 1,1 tot 3,7; $p=0,03$ en NNT 6,6 met 95% BI van 3,5 tot 81,8)
- er was een grotere afname van MADRS-score in de aripiprazol- versus de placebogroep (9,2 versus 5,9 punten)
- suïcidale ideatie verdween frequenter in de aripiprazol- (22 van 30 patiënten) versus de placebogroep (11 van de 25 patiënten) ($p=0,02$)
- tussen de aripiprazol- en de placebogroep was er geen verschil in de fysieke component ($p=0,15$) maar wel in de mentale component ($p=0,007$) van de 36-item MOS
- er waren 4 ernstige ongewenste effecten in de aripiprazol- versus 2 in placebogroep
- er werd meer droomactiviteit (27% vs 14%), gewichtstoename (20% vs 9%) en tremor (6% vs 0%) vermeld in de aripiprazol- versus de placebogroep
- acathisie en parkinsonisme kwamen meer voor in de aripiprazol- versus de placebogroep (resp. 26% vs 12% en 17% vs 2%)
- in de aripiprazol- versus de placebogroep was er meer gewichtstoename (+1,93 kg (SD 3,00) versus +0,01 kg (SD 3,15), $p<0,0001$); er was geen verschil in andere cardiometabole ongewenste effecten
- er was geen statistisch significant verschil in herhal van majeure depressie tussen de aripiprazol- en de placebogroep tijdens de vervolgfase.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat bij 60-plussers met depressie zonder remissie na gebruik van een eerstelijnsantidepressivum de toevoeging van aripiprazol effectief is om remissie te bekomen en te behouden. Wat de tolerantie betreft, moet men rekening houden met acathisie en parkinsonisme.

Financiering van de studie

National Institute of Mental Health, UPMC Endowment in Geriatric Psychiatry, Taylor Family Institute for Innovative Psychiatric Research, National Center for Advancing Translational Sciences, Campbell Family Mental Health Research Institute.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de negen auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; de andere auteurs ontvingen steun van instellingen en van de farmaceutische industrie, onder meer in de vorm van medicatie; de sponsors speelden geen rol in studieopzet, gegevensverzameling, analyse, interpretatie en rapportering.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De randomisering en blinding van deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie is goed beschreven en correct uitgevoerd. Door tabletten met hetzelfde uitzicht te gebruiken probeerden de onderzoekers dubbele blinding te bekomen, maar of ze daar ook in slaagden, is niet verder onderzocht. De MADRS-score is een gevalideerde schaal om remissie te bepalen (6) en werd afgenomen door een geblindeerde onderzoeker. Als afkappunt koos men een score van 11, wat overeenkomt met geen depressie of met een mineure depressie. Men kwam niet aan de vooropgestelde steekproefgrootte om 20% verschil in remissie te kunnen aantonen. De analyse is uitgevoerd volgens intention to treat, maar houdt geen rekening met mogelijke confounders. Zo kan een verschil in bepaalde basiskenmerken tussen beide groepen (is de huidige depressie wel of niet het gevolg van herhal, duur van de huidige depressie, leeftijd waarop de eerste depressie zich voordeed) de resultaten vertekend hebben.

Interpretatie van de resultaten

Bij ongeveer 6 patiënten moest aripiprazol aan de behandeling toegevoegd worden om na 12 weken één extra remissie te bekomen. Deze NNT is vergelijkbaar met de resultaten van andere studies (4,5). De bereikte remissie bleek ook tijdens een bijkomende periode van 12 weken behouden. Merkwaardig is wel dat de mediane dosis aripiprazol lager was bij patiënten in remissie (7 mg met IQR 2 tot 15 mg) dan bij patiënten zonder remissie (10 mg met IQR 2 tot 15). Daarnaast was er ook een gunstig effect op de suïcidale ideatie. Dit is een belangrijke uitkomstmaat voor deze patiëntengroep met groot risico op overlijden door suïcide (7). Terwijl de cardiometabole ongewenste effecten beperkt waren, zag men wel een duidelijke toename van extrapyramidale symptomen (acathisie en parkinsonisme). De toename in acathisie bleek enerzijds geassocieerd te zijn met een toename in suïcidaliteit, maar anderzijds verdween het verschil in acathisie tussen beide groepen op het einde van de behandelingsfase.

De resultaten van deze studie kunnen we echter niet extrapoleren naar de algemene populatie. Het gaat om patiënten met een belangrijke voorgeschiedenis van depressie (eerste episode van depressie op de mediane leeftijd van 40 jaar, huidige episode van depressie houdt al mediaan 104 weken aan). Volgens de MADRS-score waren de geïncludeerde patiënten tevens slechts ‘matig’ depressief. Bovendien bleek 25% van hen geen eerdere antidepressieve behandeling gekregen te hebben. De term ‘therapieresistentie’ wordt in de context van majeure depressie slechts gebruikt nadat minstens twee voorgaande behandelingen met een eerstelijnsantidepressivum - met voldoende lange behandelingsduur en voldoende hoge dosering - gefaald hebben (8). Na het falen van één antidepressivum is het toevoegen van een niet-antidepressivum dus niet de eerstvolgende stap. Wat de interpretatie van het aantal ongewenste effecten betreft, moeten we er rekening mee houden dat het aantal 70-plussers eerder beperkt was (27%). Het symptoomprofiel van deze groep is vaak gekenmerkt door somatische en cognitieve symptomen, alsook door een hogere gevoeligheid voor extrapyramidale ongewenste effecten (met vaak verhoogd valrisico tot gevolg). Door de korte follow-up kunnen we bovendien niets besluiten op vlak van cardiovasculair risico en dyskinesie bij chronisch gebruik en weten we evenmin hoe lang de toevoeging van een antipsychoticum moet verdergezet worden.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 60 jaar met therapieresistente matig ernstige majeure depressie na behandeling met een hoge dosis venlafaxine toont aan dat de toevoeging van een lage dosis aripiprazol op korte termijn de kans op remissie vergroot ten koste van een toename aan extrapyramidale ongewenste effecten zoals acathisie en parkinsonisme.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling van Domus Medica beveelt de huisarts aan om een patiënt met ernstige majeure depressie zonder respons op een eerste, voldoende lang en in adequate dosis gegeven

antidepressivum door te verwijzen naar de tweede lijn (8). Zowel vroegere studies (4,5) als deze studie tonen aan dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan de behandeling zinvol kan zijn maar gepaard gaat met een toename van ongewenste effecten, in het bijzonder van extrapyramidale verschijnselen. Zeker bij oudere patiënten met majeure depressie maakt men best de afweging of de winst opweegt tegen deze ongewenste effecten.

Referenties

1. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1123-30.
2. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:361-70.
3. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
4. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
5. Wyckaert S. Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? *Minerva* 2010;9(9):104-5.
6. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
7. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1081-91.
8. Heyrman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Bisfosfonaten als adjuvante behandeling voor borstkanker?

Referentie

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, Paterson A, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials *Lancet* 2015;386:1353-61. Erratum in: *Lancet*. 2016;387:30.

Duiding

Vibeke Kruse, Hannelore Denys, Véronique Cocquyt, Dienst Medische Oncologie, UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker het effect op herhal, metastasen en mortaliteit van een adjuvante behandeling met versus zonder bisfosfonaten?

Achtergrond

De incidentie van borstkanker is het grootst bij postmenopauzale vrouwen en in meer dan 80% van de gevallen wordt de diagnose gesteld in stadium I en II (1). In deze stadia (zonder metastasen op afstand) bestaat de behandeling uit heelkunde met curatieve intentie. In functie van de tumor (grootte, differentiatie, proliferatie-index, HER2-amplificatie), de leeftijd van de patiënte en de aantasting van de okselklieren kan een adjuvante behandeling gestart worden. Naast radiotherapie (2), chemotherapie, monoklonale antilichamen (3) en hormonale therapie (4) zouden ook bisfosfonaten een rol kunnen spelen. Circulerende tumorcellen worden aangetrokken door het bot (5). Daar kunnen ze gedurende jaren in een 'rust-modus' verblijven en op eender welk moment opnieuw actief worden en prolifereren met risico op metastasering, zowel in het bot als elders in het lichaam (6). Of bisfosfonaten dit mechanisme kunnen tegengaan en zo het ontstaan van botmetastasen kunnen uitstellen of zelfs voorkomen, is nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Meta-analyse met individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- centraal register van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (7) tot 2014

Geselecteerde studies

- 26 gerandomiseerde gecontroleerde open-label of placebogecontroleerde studies, gestart vóór 2008, die een behandeling met bisfosfonaten van gelijk welk type, dosis en toedieningsschema vergeleken met een controlegroep zonder bisfosfonaten; de gemiddelde behandelingsduur bedroeg 3,4 jaar

Bestudeerde populatie

- 18 766 vrouwen, waarvan 11 757 postmenopauzaal, uit alle leeftijdscategorieën en met verschillende soorten borstkanker.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: herval van borstkanker (locoregionaal of metastasering op afstand, nieuwe primaire tumor in de contralaterale borst), metastasering op afstand, borstkanker-gerelateerde mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, overlijden zonder herval van borstkanker, botmetastasering, extraskeletale metastasering, locoregionale metastasering, nieuwe primaire tumor in contralaterale borst, fractuur
- intention to treat analyse
- subgroepanalyses met: plaats van eerste metastasering, menopauzale status, klasse van bisfosfonaat.

Resultaten

- de mediane opvolgingsduur bedroeg 5,6 (IQR 3,7 tot 8,0) jaar; 3 453 vrouwen hervielen; er waren 2 607 overlijdens (van wie 2 106 vrouwen na herval van borstkanker)
- tussen de bisfosfonaat- en de controlegroep was er geen verschil in herval van borstkanker (RR 0,94 met 95% BI van 0,87 tot 1,01), maar wel in metastasering op afstand (RR 0,92 met 95% BI van 0,85 tot 0,99; 10-jaarsrisico van 20,4% versus 21,8%) en in borstkanker-gerelateerde mortaliteit (RR 0,91 met 95% BI van 0,83 tot 0,99; 10-jaarsrisico van 16,6% versus 18,4%)
- tussen de bisfosfonaat- en de controlegroep was er geen verschil in globale mortaliteit, locoregionale metastasering, nieuwe primaire tumor in de contralaterale borst en extraskeletale metastasering, maar wel in botmetastasering (RR 0,83 met 95% BI van 0,73 tot 0,94; 10-jaarsrisico van 7,8% versus 9,0%) en fractuurrisico (RR 0,85 met 95% BI van 0,75 tot 0,97; absoluut risico 6,3% versus 7,3%)
- in tegenstelling tot de subgroep met premenopauzale vrouwen zonder statistisch significante verschillen in primaire en secundaire uitkomstmaten was er bij postmenopauzale vrouwen wel een significante vermindering in herval van borstkanker (RR 0,86 met 95% BI van 0,78 tot 0,94), metastasering op afstand (RR 0,82 met 95% BI van 0,74 tot 0,92), botmetastasering (RR 0,72 met 95% BI van 0,60 tot 0,86; 10-jaarsrisico van 6,6% versus 8,8%) en borstkanker-gerelateerde mortaliteit (RR 0,82 met 95% BI van 0,73 tot 0,93; 10-jaarsrisico van 14,7% versus 18,0%).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een adjuvante behandeling met bisfosfonaten aanleiding geeft tot een vermindering van botmetastasen en de borstkanker-gerelateerde overleving verbetert. Het voordeel is echter alleen duidelijk wanneer de behandeling gestart wordt bij postmenopauzale vrouwen.

Financiering van de studie

Cancer Research UK, Medical Research Council.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor speelde geen rol in de studieopzet, de gegevensverzameling, de gegevensanalyse, de interpretatie en de publicatie van de resultaten; meerdere auteurs melden dat ze een vergoeding hebben ontvangen voor de organisatie van klinische studies, alsook voor het verlenen van expertadviezen; 10 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Net zoals we opmerkten voor een eerdere studie van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2,7), is er ook hier weinig transparantie over de selectieprocedure. Ook de methodologische kwaliteit van de geselecteerde RCT's (randomisering, blinding, lost to follow-up,

intention to treat analyse) kunnen we niet beoordelen. Positief is wel dat men op basis van de individuele gegevens een ITT-analyse en een subgroepanalyse uitvoerde.

Interpretatie van de resultaten

Het risico op herval van borstkanker was statistisch niet significant lager in de volledige groep vrouwen die bisfosfonaten kregen versus geen bisfosfonaten kregen. In de subgroepanalyse zag men bij postmenopauzale vrouwen echter wel een statistisch significante reductie in herval van borstkanker, metastasering op afstand en borstkanker-gerelateerde mortaliteit (primaire uitkomstmaten), alsook in botmetastasering en globale mortaliteit (secundaire uitkomstmaten). De NNT bedroeg 45 om binnen de 10 jaar een botmetastase te vermijden en 30 om binnen de 10 jaar een overlijden door borstkanker te vermijden. Bijkomende studies zijn noodzakelijk om verder te onderzoeken waarom de menopauzale status de respons op bisfosfonaten bepaalt. Ongetwijfeld spelen verschuivingen tijdens de menopauze in de complexe interactie tussen hormonen, tumorbiologie, botcelfunctie en stamcellen in het beenmerg een belangrijke rol. Behalve een interactie tussen de menopauzale status (en de leeftijd) enerzijds en het effect van bisfosfonaten anderzijds waren er geen andere kenmerken van de patiënt of van de tumor (zoals HER-status, lymfeklierstatus en tumorgraad) die de resultaten bepaalden. Het effect was trouwens ook onafhankelijk van het al dan niet toedienen van chemotherapie, wat suggereert dat bisfosfonaten als toegevoegde behandeling een meerwaarde hebben. Evenmin was er een verschil in effect tussen verschillende behandelingsschema's en de duur van behandelen. Met welk schema en hoe lang we best behandelen wordt verder onderzocht in nieuw opgestarte studies. Behalve de oncologische winst zag men bij postmenopauzale vrouwen ook een statistisch significante afname in fracturen. Over ongewenste effecten wordt echter niets vermeld. Afhankelijk van de intensiteit van de behandeling zou osteonecrose van de kaak voorkomen bij 1 tot 2% van de patiënten (8,9) en dat zou neerkomen op een NNH van 50 tot 100.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van RCT's uit één gegevensbank toont aan dat bisfosfonaten als adjuvante behandeling van vroegtijdige borstkanker zonder metastasen bij postmenopauzale vrouwen botmetastasering en borstkankergerelateerde mortaliteit verlaagt. De balans tussen klinische meerwaarde en ongewenste effecten is nog niet duidelijk. Ook het optimale behandelingsschema moet verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

Het KCE-rapport van 2013 raadt het systematisch gebruik van bisfosfonaten niet aan als adjuvante therapie bij vrouwen met vroegtijdige borstkanker zonder metastasen (sterke aanbeveling met laag niveau van bewijskracht) (10). ESMO (European Society of Medical Oncology) beveelt aan om het preventief gebruik van bisfosfonaten te bespreken bij vrouwen met borstkanker en een lage oestrogeenspiegel (ovariële suppressie of postmenopauzaal) (matig tot sterk bewijs van effectiviteit maar met beperkt klinisch voordeel), alsook bij vrouwen met botverlies als gevolg van (adjuvante) hormonale therapie (sterk bewijs van effectiviteit met duidelijk klinisch voordeel) (11). De hier besproken meta-analyse toont aan dat bisfosfonaten het risico op botmetastasen bij postmenopauzale vrouwen met vroegtijdige niet-gemetastaseerde borstkanker verminderen. De balans tussen klinische meerwaarde en ongewenste effecten is nog niet duidelijk. Ook het optimale behandelingsschema moet verder onderzocht worden. Merk ook op dat momenteel geen enkel behandelingsschema terugbetaald wordt voor deze indicatie.

Referenties

1. Belgian Cancer Registry. URL: <http://www.kankerregister.org>
2. Cocquyt V, De Maeseneer D. Adjuvante radiotherapie blijft noodzakelijk na borstsparende heekunde voor invasieve borstkanker. *Minerva* 2012;11(6):71-2.
3. Cocquyt V, Denys H. Trastuzumab bij HER2-positieve borstkanker. *Minerva* 2006;5(8):121-3.

4. Cocquyt V, Strijbos M. Adjuvante monotherapie met letrozol is superieur aan tamoxifen bij postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. *Minerva bondig* 28/11/2012.
5. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011;11:411-25.
6. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer: worldwide evidence, 1985-1990. Oxford: Oxford University Press, 1990. (Epub CTSU 2015: Original methods for EBCTCG meta-analyses.)
8. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol* 2014;26:313-20.
9. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG1/04). *J Clin Oncol* 2013;31:2685-91.
10. Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 143 – 3rd Edition. D/2013/10.273/38.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30.



Herhaalde metingen, hoe analyseren?

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent; Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

In dit nummer van Minerva bespreken we een gerandomiseerde gecontroleerde studie over het effect van slaaprestrictie op slaapkwaliteit (1). De onderzoekers gebruikten onder andere twee schalen, de **PSQI-score** en de **ISI-score**, om zowel in de interventiegroep als in de controlegroep de slaapkwaliteit op een objectieve manier te meten (2).

Table 2. Pittsburgh Sleep Quality Index and Insomnia Severity Index for simplified sleep restriction versus control at baseline, 3 months, and 6 months. Data presented as mean (SD)

	Intervention (simplified sleep restriction)			Control			Difference between the groups (95% CI), P-value ^b
	Baseline score ^a n = 46	3-month score ^a n = 45	6-month score ^a n = 43	Baseline score ^a n = 51	3-month score ^a n = 49	6-month score ^a n = 50	
Primary outcomes							
Pittsburgh Sleep Quality Index ²⁵	10.43 (3.08)	6.24 (3.11)	6.49 (3.52)	10.29 (3.02)	8.71 (3.32)	8.10 (3.49)	-2.14 [-3.15 to -1.13] <0.0001
Insomnia Severity Index ²⁶	14.76 (3.85)	8.47 (4.45)	8.28 (4.41)	14.51 (3.36)	11.51 (3.94)	10.50 (3.72)	-2.50 [-3.97 to -1.03] 0.001

Statistically significant results are in bold. ^aObserved (raw) data. ^bMixed model for repeated measures adjusted for age, sex, and baseline insomnia severity (using ISI score).

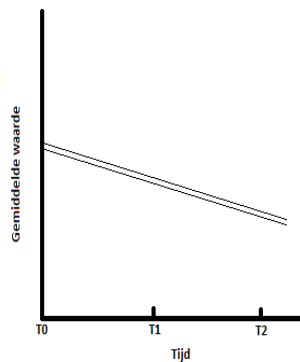
Ref.: Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomized controlled trial. Br J Gen Pract 2015;65:e508-15.

De onderzoekers voerden bij elke patiënt drie metingen uit, op het moment van de randomisatie, na drie maanden en na zes maanden follow-up. Omdat de beginscores zowel voor de PSQI- als voor de ISI-score tussen beide groepen weinig verschilden, zouden we in principe het verschil in gemiddelde verschilscore (score na follow-up in de zesde maand verminderd met de beginscore) tussen beide groepen kunnen gebruiken om te bepalen of de behandeling effectief is (3). Voor de PSQI-score zouden we dan uitkomen op een daling van $(6,49 - 10,43) - (8,10 - 10,29) = -1,75$ punten en voor de ISI-score op een daling van $(8,28 - 14,76) - (10,50 - 14,51) = -2,47$ punten. In tabel 2 van het hier besproken artikel vermelden de onderzoekers echter een verschil in PSQI-score en ISI-score tussen beide groepen van respectievelijk -2,14 (met 95% BI van -3,15 tot -1,13) punten en -2,50 (met 95% BI van -3,97 tot -1,03) punten. Vooral voor de PSQI-score zien we dus een verschil van iets minder dan een half punt. Vanwaar komt dit verschil?

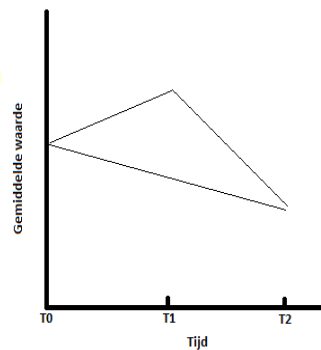
Als we een bepaalde uitkomstmaat op verschillende opeenvolgende tijdstippen meten, zullen twee metingen bij eenzelfde persoon meer op elkaar gelijken dan twee metingen bij verschillende personen. Er bestaat dus een zekere correlatie tussen herhaalde metingen bij eenzelfde persoon (4). Door deze correlatie kan het gemiddelde effect van een behandeling per meetmoment in een behandelgroep verschillen. Bovendien kan ook het relatieve effect tussen een interventie- en een controlegroep per meetmoment verschillen door een interactie tussen de effectgrootte van de behandeling (interventie versus controle) en het tijdstip waarop we meten. In de figuren hieronder worden de gemiddelde

waarden van een uitkomst per tijdstip apart weergegeven voor de interventie- en de controlegroep. Figuur A toont in beide behandelgroepen een gelijkmatige afname van de gemiddelde waarde van de uitkomst op tijdstip T1 en T2. Er bestaat dus geen interactie tussen de effectgrootte en het tijdstip waarop we meten. Omdat de lijnen bijna op elkaar liggen, is er geen verschil in effect tussen beide behandelgroepen. In figuur B bestaat er geen verschil in de gemiddelde waarde van de uitkomst tussen de twee behandelgroepen op tijdstip 0 en 2, maar wel op tijdstip 1. Stel dat we nu enkel rekening zouden houden met tijdstip 0 en 2, dan zouden we besluiten dat er geen verschil in effect bestaat tussen de interventie- en de controlegroep. We zien echter een groot verschil in effectgrootte tussen enerzijds tijdstip 0 en 2 en anderzijds tijdstip 1. Hier is dus wel sprake van een interactie tussen effectgrootte en tijdstip waarop we meten. Door hiermee rekening te houden, zal er waarschijnlijk wel een statistisch significant verschil in effect tussen de twee behandelgroepen gevonden worden.

Figuur A



Figuur B



Om te corrigeren voor de correlatie van opeenvolgende metingen voor elke deelnemer binnen een behandelgroep en om te weten of er een interactie bestaat tussen effectgrootte en tijdstip waarop we meten, kunnen we een repeated measures ANOVA gebruiken. ANOVA (analysis of variance) wordt toegepast om het gemiddelde van een continue uitkomstmaat van drie of meer onafhankelijke (behandel-)groepen met elkaar te vergelijken (5). Een repeated measures ANOVA vergelijkt het gemiddelde van een continue uitkomstmaat (interventie versus controle) op verschillende tijdstippen en gaat na of er een interactie tussen effectgrootte en tijdstip van meting bestaat. Deze methode stelt echter zeer strenge voorwaarden waaraan het werkelijke onderzoek niet altijd kan voldoen. De metingen moeten voor alle deelnemers op hetzelfde moment gebeuren en ontbrekende gegevens worden niet toegelaten. Bovendien is het met deze methode niet mogelijk om de effectgrootte zelf te berekenen. Daarom wordt vaak gebruik gemaakt van een lineair mixed model. Eigenlijk is dit een complexe regressieanalyse die toelaat om het behandel-effect te berekenen, rekening houdend met de variatie van metingen over de tijd bij één deelnemer en de mogelijke interactie tussen deze variatie en de effectgrootte. Het voordeel is dat deze methode, net als ANCOVA (3), ook rekening kan houden met andere confounders. Het enige nadeel is de complexiteit en de vereiste rekenkracht die om geoptimaliseerde software vraagt (6).

In ons voorbeeld werd gekozen voor een mixed model om toe te laten de effectgrootte van slaaprestrictie versus controle te berekenen, rekening houdend met de correlatie van de metingen bij één deelnemer, de interactie van een verschil in effectgrootte tussen verschillende meetmomenten, alsook met confounders zoals leeftijd, geslacht en graad van slapeloosheid bij de start. Het feit dat er alleen voor de PSQI-score een verschil bestond in effectgrootte bij gebruik van een mixed model doet vermoeden dat er een verschillend behandel-effect per meetmoment optrad alleen voor deze PSQI-score maar niet voor de ISI-score.

Besluit

Wanneer de uitkomstmaat voor alle deelnemers van een studie op verschillende tijdstippen gemeten wordt, moeten we een analysemethode gebruiken die rekening houdt met het feit dat metingen niet onafhankelijk van elkaar gebeuren en dat naargelang het meetmoment het effect van de behandeling kan verschillen. Om hiervoor te corrigeren is een mixed model complexer maar algemener te gebruiken dan een repeated measures ANOVA.

Referenties

1. Declercq T. Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn. *Minerva* 2016;15(6):136-9.
2. Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice: a randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 2015;65:e508-15.
3. Poelman T. Continue variabelen analyseren met ANCOVA. *Minerva* 2014;13(8):103.
4. Bland JM, Altman DG. Correlation, regression, and repeated data. *BMJ* 1994;308:896.
5. Sedgwick P. One way analysis of variance. *BMJ* 2012;344:e2427.
6. Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a glance*. John Wiley & Sons 2009 (3rd ed.).