

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Waar zijn de data gebleven? 79
M. Lemiengre

MINERVA

- Is HbA1c betrouwbaar voor de diagnose van type 2-diabetes? 80
B. Van der Schueren, C. Mathieu

- Tranexaminezuur voor menorrhagieën? 82
C. Vandeveldde

- Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief
voor de behandeling van mineure depressie? 84
T. Declercq, T. Poelman

- Strikte bloeddrukcontrole tegen nefroangiosclerose? 86
J.-M. Pochet

- Therapeutische manoeuvres effectief
voor benigne paroxismale positieduizeligheid? 88
T. Poelman

EBM-BEGRIPPEN

- Evaluatie van de veiligheid van geneesmiddelen:
hoe gebeurt dat best? 90
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

91

7

volume 10

september 2011

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 andere 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.

Medewerkers

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Vertaling: Pierre Chevalier, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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.

Financiering

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



Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.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.

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, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met 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 één of 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.

door Marc Lemiengre

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Ziekteverzekeraars willen geneesmiddelen of ingrepen alleen terugbetalen wanneer er een objectief bewijs van betaalbare gezondheidswinst voor bestaat. In realiteit is het de farmaceutische industrie die het meeste bewijs levert door klinische experimenten te financieren. Onder druk van de aandeelhouders komt daardoor niet het maatschappelijke belang van onderzoek op de eerste plaats, maar wel de winst. Wie betaalt bepaalt. RCT's moeten dan de markt op een wetenschappelijk verantwoorde manier helpen openbreken. Zijn commerciële haalbaarheid, maatschappelijk belang en wetenschap verzoenbaar in tijden van turbo kapitalisme? Hieruit ontspruit het probleem van het 'eigendomsrecht' van data uit onderzoek dat al dan niet gepubliceerd is. Vooral onderzoekers die meta-analyses uitvoeren, krijgen te maken met het probleem van niet-beschikbare of niet-controleerbare data¹.

In de BMJ konden we een uitgebreide discussie volgen over het feit of we bij een meta-analyse wel of niet rekening moeten houden met studies waarvan de data niet publiek gemaakt zijn. De aanleiding was een Cochrane review van Jefferson et al. over het effect van neuraminidaseremmers bij volwassenen met griep². Tijdens het literatuuronderzoek stootten de auteurs op verschillende inconsistenties. De belangrijkste was een analyse van Kaiser et al.³ over het effect van oseltamivir. Hierbij was gebruik gemaakt van tien door Roche gefinancierde studies, waarvan er slechts twee waren gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift. Jefferson et al. vroegen deze data op bij Roche, maar kregen deze nooit volledig. Daarop deden ze hun review opnieuw, maar met uitsluiting van de ontbrekende gegevens. Het resultaat was dat er geen effect was op de preventie van complicaties en dat met oseltamivir ongewenste effecten mogelijk waren. De BMJ en Channel News zijn er uiteindelijk toch in geslaagd om Roche onder druk te plaatsen om de data van de acht niet-gepubliceerde studies ter beschikking te stellen. Jefferson et al. zullen deze verwerken in een nieuwe Cochrane meta-analyse^{4,5}.

Statines zouden een effect kunnen hebben op de preventie van voorkamerfibrillatie (VKF)^{6,7}. Om deze hypothese te testen, gebruikten onderzoekers zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde data. Grote statinestudies hadden wellicht VKF laten registreren, zonder de resultaten hiervan te publiceren. Het resultaat van een meta-analyse⁸ van gepubliceerde data van studies die minder dan zes maanden duurden, toonde een statistisch significante vermindering aan van het aantal gevallen van VKF (OR 0,61; 95% BI van 0,51 tot 0,74, $p < 0.001$). Wanneer men de data (meestal niet-gepubliceerd) van de langlopende statinestudies (N= 29, 519 000 persoonjaren) analyseerde kon men geen statistisch significant effect aantonen op de preventie van VKF. Als we nu gaan kijken over hoeveel persoonjaren men geen informatie ter beschikking had, was dit toch indrukwekkend. Van 68 000 persoonjaren was de uitkomst VKF niet geregistreerd en van 126 000 persoonjaren was de informatie niet beschikbaar voor de onderzoekers. We kunnen ons dus terecht vragen stellen in welke mate de data waarover men niet beschikt, de resultaten al of niet beïnvloeden.

In een systematische review met meta-analyse onderzochten Eyding et al. het effect van reboxetine op majeure depressie in vergelijking met placebo en SSRI's⁹. Ze brachten hierbij ook de niet-gepubliceerde data in rekening. Er was geen relevant ver-

schil ten opzichte van placebo, maar wel meer ongewenste effecten. Reboxetine was inferieur aan SSRI's. De data van 74% van de patiënten waren niet gepubliceerd. De gepubliceerde data gaven een overschatting van het effect van reboxetine tegenover placebo van 115% en tegenover SSRI's van 23%. Dit terwijl de ongewenste effecten onderschat werden. Deze laatste meta-analyse is een mooie illustratie van hoe het eigenlijk moet. Wetenschappers zouden de ruwe data van hun studiemateriaal, al of niet gepubliceerd, beschikbaar en toegankelijk moeten houden voor de wetenschappelijke gemeenschap. Wanneer data niet vrijgegeven worden op vraag, kan je veronderstellen dat er iets niet pluis is, maar uiteindelijk blijft dit maar een veronderstelling.

Nu kennisontwikkeling te zeer afhankelijk is van de industriële onderzoeksagenda, kunnen we ons verwachten aan een scheefgroei van de biomedische kennis. De verantwoordelijkheid van de artsen in deze is zeer groot. We kunnen niet anders dan weerstand bieden tegen een te grote impact van de industrie, omdat ze in grote mate het onderzoek zelf genereert en stuurt. Dit kunnen we door onopgeloste vragen te blijven stellen, maar evenzeer door toegankelijkheid te eisen van de onderzoeksdata, die door om het even welke onderzoeksgroep en dus ook door de industrie zijn verzameld. In de BMJ rapporteerden Cøtzsche en Jørgensen gedetailleerd hoe ze gedurende ruim vier jaar achter de data aanzaten van ongepubliceerde studies over rimonabant en orlistat, tot het EMA uiteindelijk de data vrijgaf¹⁰. Toegankelijkheid en transparantie blijven eisen, loont dan blijkbaar toch.

Referenties

1. van Driel ML, De Sutter A, De Maeseeneer J, Christiaens T. Searching for unpublished trials in Cochrane reviews: is it worth the effort? A retrospective analysis. The implementation of evidence in clinical care. *Chent* 2007. Departement of General Practice and Primary Health Care.
2. Michiels B. Cochrane reviewers bij de neus genomen. *Minerva* 2010;9(8):85.
3. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
4. Godlee F, Clarke M. Why don't we have all the evidence on oseltamivir? *BMJ* 2009;339:b5351.
5. Godlee F. We want raw data, now. *BMJ* 2009;339:b5405.
6. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-35.
7. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;126:160-70.
8. Rahimi K, Emberson J, McCale P, et al; PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials *BMJ* 2011;342:d1250.
9. Eyding D, Lelgemann M, Crouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4737.
10. Cøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ* 2011;342:d2686.

Is HbA1c betrouwbaar voor de diagnose van type 2-diabetes?

Duiding: B. Van der Schueren en C. Mathieu, Dienst Endocrinologie, UZ Leuven - KU Leuven

Referentie: Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, et al. HbA1c measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med* 2011;28:31-35.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van HbA1c voor type 2-diabetes in vergelijking met een nuchtere glykemie en/of een orale glucose tolerantietest (OGTT) bij patiënten met een verhoogd risico van type 2-diabetes?

Achtergrond

Gezien de onstuitbare opmars van type 2-diabetes in zowel de geïndustrialiseerde als de ontwikkelingslanden, is er nood aan goedkope en betrouwbare screeningstrategieën¹. Door de introductie van een nieuwe, verbeterde referentiemethode voor de bepaling van HbA1c^{2,3} zou deze test gebruikt kunnen worden voor diagnose en screening van type 2-diabetes. Voor de diagnose van diabetes stelde een comité van experts recent de afkapwaarde van HbA1c vast op 6,5% (48 mmol/mol)⁴. Deze studie wil de diagnostische waarde van deze HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) nagaan.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 498 patiënten met type 2-diabetes of met verhoogd risico of verdacht op het ontwikkelen van type 2-diabetes, doorgestuurd naar een ziekenhuis in Porto Alegre (Brazilië) voor het uitvoeren van een OGTT
- exclusiecriteria: anemie, GFR < 60 ml/min/1,73 m², gewijzigd hemoglobine
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 56 jaar, 83,8% blanken, 64% vrouwen, gemiddelde BMI 28 kg/m², buikomtrek 96 cm, familiale voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen.

Onderzoekspzjet

- nuchtere bloedname voor bepaling van glykemie, HbA1c, lipidenprofiel en nierfunctie bij alle patiënten
- aanvullend: OGTT met 75 g suikerwater bij alle patiënten.

Uitkomstmeting

- **sensitiviteit** en **specificiteit** van HbA1c (indextest) voor de diagnose van type 2-diabetes in vergelijking met nuchtere glykemie en/of OGTT (referentietest).

Resultaten

- 115 patiënten hadden type 2-diabetes volgens de nuchtere glykemie en/of de OGTT
- de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c $\geq 6,5\%$ om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, bedroegen respectievelijk 25 en 93% (zie tabel 1)
- de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c $\geq 6\%$ om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, bedroegen respectievelijk 56 en 73% (zie tabel 2)
- gelijktijdige afname van een OGTT deed de sensitiviteit en de specificiteit van HbA1c toenemen.

Besluit van de auteurs

Een HbA1c $\geq 6,5\%$ heeft een beperkte sensitiviteit en een hoge specificiteit om de diagnose van type 2-diabetes te stellen. De resultaten suggereren dus dat de afkapwaarde van HbA1c $\geq 6,5\%$ onvoldoende is om de diagnose van type 2-diabetes te kunnen stellen. Wanneer HbA1c als enige test gebruikt wordt, moet hij voorzichtig geïnterpreteerd worden om patiënten met type 2-diabetes te identificeren.

Tabel 1. Vierveldentabel met het aantal patiënten met een HbA1c $\geq 6,5$ versus het aantal patiënten met diabetes volgens nuchtere glykemie en/of OGTT.

	Diabetes	Geen diabetes	
HbA1c $\geq 6,5$	29	27	56
HbA1c <6,5	86	356	442
	115	383	498

Tabel 2. Vierveldentabel met het aantal patiënten met een HbA1c ≥ 6 versus het aantal patiënten met diabetes volgens nuchtere glykemie en/of OGTT.

	Diabetes	Geen diabetes	
HbA1c ≥ 6	65	102	167
HbA1c <6	50	281	331
	115	383	498

Financiering van de studie: Fundo de Incentivo a Pesquisa (Brazilië)

Belangenconflicten: de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

Methodologische beschouwingen

De klinische vraag van deze studie is relevant. Ook in België is er vraag naar een vereenvoudigde screeningstest voor type 2-diabetes en dit vooral omdat het uitvoeren van de orale glucose tolerantie test tijdrovend en arbeidsintensief is. De onderzoekers vertrekken van een populatie met reeds aanwezige type 2-diabetes (verdacht) of met een verhoogd risico van ontwikkeling van type 2-diabetes. Vandaar dat we deze studie eerder moeten beschouwen als een diagnostisch dan wel als een screeningsonderzoek. De auteurs zijn weinig exhaustief met betrekking tot de klinische beschrijving (fenotypering) van de geïncludeerde patiënten. Een gedetailleerdere omschrijving van de populatie (sociale klasse, co-morbiditeiten, etc.) had ons waarschijnlijk meer in staat gesteld om te beoordelen of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de algemene populatie. Bovendien had een meer uitgebreide fenotypering toegelaten om een beter beeld te krijgen van de klinische kenmerken die als vroegtijdig alarmsignaal kunnen dienen voor de aanwezigheid van of het risico van type 2-diabetes. In plaats van de resultaten weer te geven in een onoverzichtelijke tabel met de verdeling van het aantal patiënten over drie HbA1c groepen (<6%, 6-6,4%, ≥6,5%), hadden de auteurs beter een vierveldentabel gebruikt. Een vierveldentabel zoals gebruikt in de samenvatting stelt ons beter in staat om de diagnostische waarde te berekenen van de HbA1c-test ten opzichte van nuchtere glykemie en/of OGTT.

Resultaten in perspectief

HbA1c werd door een aantal organisaties als een aantrekkelijk alternatief voorgesteld om de diagnose van type 2-diabetes te stellen, omdat het duidelijke logistische voordelen heeft. De patiënt dient zich niet nuchter aan te bieden en de resultaten voor HbA1c zijn een betere weergave van de gemiddelde suikerspiegel van de voorbije maanden en dus minder beïnvloed door tijdelijke stressfenomenen. Een 'probleem' is echter dat - zoals deze studie aantoont - er geen goede overeenkomst bestaat tussen de diagnose van diabetes op basis van de nu gangbare methodes (nuchtere glykemie en/of OGTT) en HbA1c. Zelfs bij een afkapwaarde van HbA1c ≥6% wordt met de HbA1c-test bij ruim 40% van de patiënten de diagnose van type 2-diabetes gemist. De geringe toename in sensitiviteit ten opzichte van een afkapwaarde van HbA1c ≥6,5% gaat bovendien gepaard met een 20% afname in specificiteit. Anderzijds stelden de onderzoekers vast dat 93% van de patiënten met een vals-positieve diagnose van type 2-diabetes volgens HbA1c ≥6%, een gestoorde OGTT had. Alhoewel deze studie de diagnostische waarde van HbA1c evalueert, suggereert dit resultaat dat het introduceren van HbA1c in screeningsalgoritmes kan helpen om patiënten met glucose-intolerantie vroegtijdig op te sporen. De meeste gevallen van type 2-diabetes worden immers voorafgegaan door een periode van glucose-intolerantie waarna de eigenlijke diagnose van type 2-diabetes ook nog eens gemiddeld pas zeven jaar na de aanvang van diabetes gesteld wordt⁵. Het feit dat macrovasculaire aandoeningen bij 20 tot 30% van de patiënten al aanwezig zijn bij de eigenlijke diagnose van type 2-diabetes, geeft eveneens duidelijk aan dat de huidige screeningsmiddelen op basis van glykemiewaarden verre van ideaal zijn⁶. Glucose-intolerantie en type 2-diabetes kunnen we beschouwen als een soort continuum. Screenen naar beiden is dan ook efficiënter (en vermoedelijk ook relevanter) dan alleen screenen naar diabetes⁷. Uit een recente

cohortstudie⁸ bleek ook dat HbA1c een betere voorspeller is van cardiovasculaire aandoeningen en globale mortaliteit dan een klassieke nuchtere glykemie van 100 tot 126 mg/dl bij patiënten zonder diabetes. HbA1c lijkt dan ook een waardevolle aanvulling voor het opstellen van een adequaat risicoprofiel bij een individuele patiënt. Naast biochemische screening dienen we ook actiever op te sporen welke patiënten een verhoogd risico hebben van gestoorde glucosetolerantie op basis van hun klinisch voorkomen (fenotype) en familiale voorgeschiedenis. Bij deze patiënten is het niet zozeer van belang een welbepaalde test aan te bieden, dan wel vroegtijdig het risicoprofiel te bepalen en met veranderingen van levensstijl te starten.

Besluit Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat HbA1c ≥6,5% in vergelijking met nuchtere glykemie en een orale glucose tolerantietest, weinig gevoelig is om de diagnose van type 2-diabetes te stellen bij patiënten met een verhoogd risico van type 2-diabetes.

Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling Diabetes mellitus wordt nuchtere glykemie als diagnostische test voor diabetes mellitus type 2 aanbevolen. HbA1c komt niet aan bod als diagnostisch middel⁷. HbA1c is in België overigens niet terugbetaald als diagnostische test. Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met een verhoogd risico van diabetes, een afkapwaarde van ≥6,5% (of >6%) minder gevoelig is dan de nuchtere glykemie en of een OGTT om de diagnose van type 2-diabetes te stellen.

Referenties

- King H, Rewers W. Diabetes in adults is now a Third World problem. The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Bull World Health Organ 1991;69:643-8.
- Hanas R, John G; International HbA(1c) Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. Diabetes Care 2010;33:1903-4.
- Kilpatrick ES, Bloomgarden ZT, Zimmet PZ. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: response to the International Expert Committee. [Comment] Diabetes Care 2009;32:e159; author reply e160.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
- Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992;15:815-9.
- The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999;354:617-21.
- Gillies CL, Lambert PC, Abrams KR, et al. Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis. BMJ 2008; 336:1180-5.
- Van Crombrugge P. HbA1c, diabetes en cardiovasculair risico bij volwassenen zonder diabetes. Minerva 2011;10(1):8-9.
- Wens J, Snaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.

Tranexaminezuur voor menorrhagieën?

Duiding: C. Vandeveld, médecine familiale, Willancourt-Musson

Referentie: Lukes A, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van tranexaminezuur voor de behandeling van menorrhagieën?

Achtergrond

Wanneer het menstruele bloedverlies per cyclus meer dan 80 ml bedraagt, spreken we over menorrhagieën. Een hormonale behandeling, NSAID's, tranexaminezuur of een levonorgestrel-bevattend spiraaltje¹ kunnen het menstruele bloedverlies verminderen. Indien deze behandelingen falen, kan men chirurgisch behandelen. Deze studie onderzoekt het effect van tranexaminezuur in een nieuwe galenische vorm met eventueel minder gastro-intestinale ongewenste effecten.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 196 op 711 gerekruteerde vrouwen tussen 18 en 49 jaar in 40 centra in de V.S.
- menorrhagieën gedurende minstens drie opeenvolgende dagen (≥ 60 ml in de eerste cyclus en gemiddeld 80 ml over twee cycli) over minstens vier van de laatste zes menstruatiecycli, normaal gynaecologisch onderzoek en baarmoederhalscytologie, gebruikers van niet-hormonale anticonceptie, voorgeschiedenis van regelmatige menstruatiecycli van 21 tot 35 dagen met maximum tien dagen menstrueel bloedverlies
- biopsie van het endometrium in het geval van abnormale endometriumdikte (vastgesteld via transvaginale echografie)
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van trombo-embolische aandoening, stollingsstoornis, subarachnoïdale bloeding, endocriopathie, oogpathologie, ernstige anemie ($Hb < 8$ g/dL), zwangerschap of borstvoeding, voorgeschiedenis van of bestaande baarmoederhalskanker of andere endometriumpathologie, metrorragie, meno-metrorragie, polymenorrhoe, disfunctioneel anovulatoir vaginaal bloedverlies
- toegelaten medicatie tijdens de menstruatie: paracetamol, ijzer en vitaminen, narcotische analgetica.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde (2/1), dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- interventie: tranexaminezuur bij aanvang van de menorrhagieën, 2 comp. van 650 mg drie maal per dag, gedurende maximum vijf dagen ($n=117$) of placebo ($n=72$)
- dagelijks verzamelen van gebruikte maandverbanden in individueel gemerkte sanitaire zakjes, meten van het bloedverlies met de alkaline-hematine-methode door een centraal laboratorium
- vragenlijst ingevuld door de deelnemers: kwaliteit van leven met betrekking tot gezondheid, MIQ (Menorrhagia Impact Questionnaire)
- hemoglobine- en ijzergehalte: bij aanvang en bij cycli 3 en 6
- oftalmologisch onderzoek, EKG en ongewenste effecten
- opvolgingsduur: zes maanden.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: verschil tussen tranexaminezuur en placebo voor de gemiddelde vermindering bloedverlies in ml en procent, het percentage cycli met een vermindering in bloedverlies van minstens 50 ml en het percentage cycli met een door de vrouwen als klinisch relevant bestemde vermindering in bloedverlies (minstens 36 ml)
- secundaire uitkomstmaten: veranderingen ten opzichte van vorige cycli op het vlak van kwaliteit van leven (MIQ-vragenlijst), optreden van grote bloedvlekken en hemoglobine- en ferritineconcentraties
- **modified intention to treat analyse.**

Resultaten

- studie-uitval : 24% in de tranexaminegroep en 26% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde verbetering van de beperking van sociale activiteiten, ontspanning en fysieke activiteiten met tranexaminezuur ($p < 0,001$); hemoglobinegehalte nam toe met placebo, maar niet met tranexaminezuur; geen verandering in ferritineconcentraties
- ongewenste effecten: geen verschillen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nieuwe orale vorm van tranexaminezuur bij vrouwen met hevige menstruele bloedingen goed verdragen wordt, en het bloedverlies en de kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid significant verbetert.

Financiering van de studie: firma's Xanodyne Pharmaceuticals, producent van Lysteda® (tranexaminezuur), en Ferring Pharmaceuticals

Belangenconflicten van de auteurs: één van de twaalf auteurs verklaart geen belangenconflicten te hebben; twee auteurs zijn werknemer bij Xanodyne Pharmaceuticals; de andere auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor onderzoek of 'consultancy' voor Xanodyne of andere farmaceutische firma's.

Tabel. Resultaten voor de drie componenten van de primaire uitkomstmaat met de p-waarde voor het verschil tussen tranexaminezuur en placebo.

Primaire uitkomstmaat	tranexaminezuur	placebo	p-waarde
Gemiddelde vermindering bloedverlies in ml en %	-70 ml (40,40%)	-13 ml (8,20%)	<0,001
Percentage cycli met vermindering van minstens 50 ml bloedverlies	56,00%	19,00%	<0,001
Percentage cycli met klinisch relevante vermindering in bloedverlies (minstens 36 ml)	69,00%	29,00%	<0,001

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. De studie is driebubbelblind uitgevoerd. De auteurs pasten zogezegd een modified intention to treat analyse uit (inclusie van de vrouwen met voldoende gegevens bij de aanvang van de studie en voor minstens één behandelingscyclus), maar in feite is dat een **per protocol analyse**. De vergelijking met placebo is interessant om de reële werkzaamheid van het geneesmiddel te onderzoeken; voor clinici zou een vergelijking met andere aanbevolen behandelingen echter ook nuttig geweest zijn om naargelang de patiënt een behandeling te kunnen kiezen in functie van de werkzaamheid en de veiligheid. De meting van het bloedverlies gebeurde op een gevalideerde manier met de alkaline-hematine-methode; eenvoudig tellen van het aantal maandverbanden had immers kunnen leiden tot foute resultaten vermits het aantal gebruikte maandverbanden verschilt naargelang de hygiënische gewoonten van de vrouw. De beoordeling van het bloedverlies door de patiënte of door de arts blijft subjectief. De originaliteit van deze studie bestaat er juist in om, naast het objectieve cijfermateriaal, ook rekening te houden met de subjectieve mening van de vrouwen over het verschil in bloedverlies naargelang de behandeling. Dat element is geïntegreerd in de derde component van de primaire samengestelde uitkomstmaat. De bepaling van de klinische relevantie van het resultaat voor de vrouw is gebaseerd op de verandering in bloedverlies ten opzichte van de voorgaande menstruatiefcycli en op een verbale appreciatie van deze verandering (MIQ vraag 6).

Resultaten in perspectief

Vrouwen die deelnamen aan deze studie mochten geen anticoagulantia, aspirine, aminocapronzuur of hydroxychloroquine gebruiken. De comprimés met vertraagde vrijstelling aan een dosis van 650 mg zijn een nieuwe galenische vorm van tranexaminezuur die in België niet beschikbaar is (gewone compr. van 500 mg en ampullen oraal zijn wel beschikbaar). Het nut van deze studie ligt in de evaluatie van objectieve en subjectieve elementen (hoe vrouwen aankijken tegen de ernst van menstrueel bloedverlies en de impact ervan op hun dagelijkse leven). De drempel van 80 ml per cyclus als criterium voor menorrhagie is statistisch vastgelegd: het bloedverlies bedraagt normaal 30 tot 40 ml per cyclus, en 90% van de vrouwen verliest minder dan 80 ml bloed per cyclus. Er is weliswaar geen overeenkomst tussen de klachten van vrouwen en het objectief gemeten bloedverlies². In een andere studie klaagde bijvoorbeeld 26% van de vrouwen met bloedverlies van minder dan 60 ml/cyclus van te hevig bloedverlies, terwijl 40% van de vrouwen met bloedverlies >80 ml per cyclus meenden licht tot matig te bloeden³. De besluiten van de hier besproken studie kunnen we dus niet zomaar extrapoleren naar alle vrouwen die klagen over te hevig bloedverlies.

De Cochrane Collaboration publiceerde een systematische review over de werkzaamheid van antifibrinolytica bij menorrhagieën⁴. In feite gaat het hier alleen om tranexaminezuur vermits etamsylaat in deze review als vergelijkingsproduct werd gebruikt (niet-antifibrinolyticum). Bij het poolen van de twee RCT's versus placebo verminderde tranexaminezuur het gemiddelde bloedverlies (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -93,96; 95% BI van -151,43 tot -36,49). Bij directe vergelijking was tranexaminezuur ook effectiever dan mefenaminezuur (NSAID, 1 RCT), norethisteron (1 RCT) toegediend in de luteale fase en etamsylaat (1 RCT). Voor de ongewenste effecten was er geen verschil tussen tranexaminezuur en norethisteron toegediend in de luteale fase. Ook de studie-uitval omwille van ongewenste effecten verschilde niet tussen tranexaminezuur en NSAID's of etamsylaat.

Chronische menorrhagie leidt frequent tot ferriprive anemie (21 tot 67%)⁵. Ondanks de toediening van ijzer, was er in de hier besproken studie geen toename van het gemiddelde hemoglobinegehalte in de tranexaminezuurgroep. In de placebogroep steeg het hemoglobinegehalte lichtjes, maar statistisch significant. Mogelijk laat de korte studieduur niet toe om de evolutie van deze parameter op een correcte manier te analyseren.

Ongewenste effecten

Tranexaminezuur is een antifibrinolyticum en veroorzaakt in deze studie niet méér ongewenste effecten dan placebo. Farmacovigilantie waarschuwt voor trombotische gebeurtenissen⁶, diepe veneuze trombose, longembolus en cerebrale of retinale trombose⁷. Het FDA wijst op een mogelijk toegenomen risico van trombose, CVA of myocardinfarct bij patiënten die tranexaminezuur gebruiken samen met hormonale anticonceptie⁷. In de hier besproken studie waren deze vrouwen geëxcludeerd. Het risico van trombose is nog niet geëvalueerd in RCT's met voldoende patiënten. De samenvatting van de produktkenmerken vermeldt dat dit risico zeer zelden voorkomt.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat tranexaminezuur (antifibrinolyticum) het bloedverlies vermindert bij vrouwen met menorrhagieën (objectief: ≥ 80 ml/cyclus). De studie heeft onvoldoende power om de twijfels over mogelijke ongewenste effecten uit te sluiten. Bij risico van trombo-embolie is het gebruik van tranexaminezuur niet aangeraden.

Voor de praktijk

De aanbeveling van het NCCWCH⁸ gesteund door NICE, kiest voor verschillende behandelingen van menorrhagie in deze rangorde: levonorgestrelbevattend spiraaltje (niveau van aanbeveling: A), NSAID (niveau A), tranexaminezuur als antifibrinolyticum (niveau A), een oraal oestroprogestageen (niveau B), norethisteron 15 mg per dag van de 5e tot de 26e dag van de cyclus of een langwerkend progestageen in injectievorm (niveau A); orale progestageenen in de luteale fase worden afgeraden (niveau A). De NHG-Standaard⁹ geeft bij vrouwen die anticonceptie wensen, de voorkeur aan een levonorgestrelbevattend spiraaltje of een tweedegeneratie-sub-50-pil (bijvoorbeeld ethinylestradiol 30 µg met levonorgestrel 150 µg); indien geen anticonceptie gewenst is, kan het volstaan om gedurende de eerste drie dagen van de menstruatie een NSAID (bijvoorbeeld ibuprofen drie tot vier maal per dag 400-600 mg) of tranexaminezuur (drie maal per dag 1 g) te gebruiken. De hier besproken RCT bevestigt het nut van tranexaminezuur in een galenische vorm die in België niet beschikbaar is. De plaats van tranexaminezuur is echter wel beperkt omdat het geen anticonceptieve werking heeft en omdat het middel afgeraden wordt bij risico van trombo-embolie en dus bij gebruik van orale anticonceptie.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie?

Duiding: T. Declercq en T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Barbui C, Cipriani A, Patel V, et al. Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: a systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011;198:11-6.

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met een mineure depressie het effect van antidepressiva of benzodiazepines in vergelijking met placebo op depressieve symptomen?

Achtergrond

Een mineure, subsyndromale of subthreshold depressie is als entiteit minder duidelijk afgelijnd en omschreven dan een majeure depressie. Terluin et al. gebruikten in een overzichtsartikel over de behandeling van overspanning ('surmenage') ook 'mineure depressie' als zoekterm en illustreerden hiermee de onduidelijkheid over de definitie van mineure depressie¹. De DSM-IV hanteert voor de definitie van depressie negen symptomen naast enkele uitsluitingscriteria. Wanneer twee tot vier symptomen gedurende meer dan twee weken aanwezig zijn, spreekt men van een mineure depressie, vanaf vijf symptomen van een majeure depressie². Patiënten met een mineure depressie worden frequent met antidepressiva of benzodiazepines behandeld³, maar tot op heden is er geen systematische review die de effectiviteit onderzocht van de behandeling van patiënten met mineure depressie door middel van benzodiazepines of antidepressiva.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PsycInfo en Cochrane Controlled Trials Register tot mei 2009
- zoeken op internet naar klinische studies, ongepubliceerde studies, grijze literatuur, websites van de farmaceutische industrie, klinische studies of agentschappen voor medische controle
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies, patiënten ouder dan 18 jaar met mineure depressie volgens DSM, ICD, Research Diagnostic Criteria, antidepressiva of benzodiazepines versus placebo
- exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde studies, majeure depressie niet uitgesloten, ernstige co-morbiditeit
- 719 artikels gevonden; slechts zes studies voldeden aan de inclusiecriteria (drie met paroxetine en telkens één met fluoxetine, amitriptyline en isocarboxazid versus placebo).

Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten met mineure depressie, twee studies bij patiënten >60 jaar, drie studies in de eerste lijn, aantal geïncludeerde patiënten per studie bedroeg <40 in drie studies en >80 maar <160 in drie studies.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: gemiddeld verschil in eindscore of Δ (einde versus begin)-score op verschillende depressieschalen (**Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)**, **Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)** of **Clinical Global Impression rating scale (CGI)**) tussen antidepressiva of benzodiazepines en placebo, verschil tussen antidepressiva en placebo in het percentage patiënten zonder therapierespons of die evolueerden naar een majeure depressie of vroegtijdig uit de studie stapten
- **random effects model.**

Resultaten

- geen RCT's met benzodiazepines versus placebo gevonden
- geen statistisch significant verschil in eindscore tussen antidepressiva en placebo (N=3 studies): gemiddeld verschil van -0,93 (95% BI van -2,27 tot 0,41)
- geen statistisch significant verschil tussen antidepressiva en placebo in percentage patiënten zonder therapierespons (N=6 studies): RR van 0,94 (95% BI van 0,81 tot 1,08) en in percentage studie-uitval (N=2 studies): RR van 1,06 (95% BI van 0,65 tot 1,73)
- geen gegevens over evolutie naar majeure depressie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er waarschijnlijk geen klinisch belangrijk voordeel bestaat voor het gebruik van antidepressiva ten opzichte van placebo bij patiënten met een mineure depressie. Over de rol van benzodiazepines bij mineure depressie kan er geen uitspraak gedaan worden, gezien er geen evidentie beschikbaar is.

Financiering van de studie: het Department of Mental Health and Substance Abuse, World Health Organisation (WHO)

Belangenconflicten van de auteurs: de vierde auteur ontving vergoedingen voor 'consultancy' van Lundbeck en fungeerde als expert voor Sanofi-Aventis. Over de andere auteurs is er niets vermeld.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is methodologisch correct uitgevoerd. Twee reviewers zochten onafhankelijk van elkaar zowel naar gepubliceerde als naar niet-gepubliceerde studies. Een duidelijke definitie van mineure depressie is niet in de inclusiecriteria opgenomen. Slechts in drie studies gebruikte men de DSM-III- of IV-criteria om de diagnose van mineure depressie te stellen. De bestudeerde populatie van de meta-analyse betreft dus uiteindelijk een heterogene groep van patiënten met depressieve symptomen. Om de methodologische kwaliteit van de verschillende studies te evalueren maakten de reviewers gebruik van de Cochrane risk-of-bias tool. De globale kwaliteit van alle studies was eerder laag. Vooral het ontbreken van een duidelijke verwerking van ontbrekende gegevens valt hierbij op. In twee studies werden geen standaarddeviaties weergegeven. Voor twee studies die geen resultaat gaven voor het aantal patiënten dat verbeterde, zetten de reviewers de continue variabelen zelf om in dichotome variabelen. Ten slotte stratificeerden slechts twee van de vier studies met patiënten met mineure depressie én patiënten met majeure depressie of dysthymie, de studiepopulatie volgens diagnostisch subtype. Drie van de zes studies werden gefinancierd door de industrie.

Interpretatie van de resultaten

Het is niet mogelijk om op basis van deze systematische review conclusies te trekken voor de praktijk. De methodologische kwaliteit van de zes geïncludeerde studies was zwak (zie hoger). Slechts één studie rekruteerde meer dan 100 patiënten. De gemiddelde duur van de follow-up bedroeg tussen de zes en twaalf weken, wat kort is voor de opvolging van een patiënt met depressieve symptomatologie. De studies evalueerden paroxetine, fluoxetine en amitriptyline die als eerste keuze worden voorgesteld in de Belgische aanbeveling 'depressie', maar niet citalopram, fluvoxamine en sertraline⁴. Voor de Hamiltonscore vond men een niet-significant verschil van -0,93 punten ten voordele van de medicamenteuze groep. De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (-2,27 punten) is bovendien kleiner dan het verschil van drie punten die door NICE als klinisch relevante drempel wordt voorgesteld⁵. Ook de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de relatieve risicoreductie (19%) is minder dan de 25% reductie die volgens de GRADE working group als klinisch relevant kan beschouwd worden. Hoeveel patiënten aan het einde van de studie een majeure depressie ontwikkelden, wordt in geen enkele studie vermeld.

Andere studies

De uitkomst van deze systematische review, hoe voorzichtig ook te interpreteren, versterkt de evidentie uit voorgaande belangrijke meta-analyses: Kirsch et al. toonden reeds in 2008 aan dat de effectiviteit van antidepressiva toeneemt met de initiële ernstgraad van de depressie en dat vooral bij ernstige depressies een medicamenteuze aanpak een belangrijk klinisch relevant effect heeft⁵. Turner et al. publiceerden in datzelfde jaar een meta-analyse waaruit blijkt dat ten gevolge van publicatiebias de tot dan toe veronderstelde effectiviteit van antidepressiva met ruim 30% overschat is⁶. Fournier et al. bevestigden in een meta-analyse van 2010 dat de meeste winst met antidepressiva te behalen is bij patiënten met (zeer) ernstige majeure depressies, terwijl de te verwachten winst van een behandeling met antidepressiva ten opzichte van placebo minimaal of klinisch niet pertinent is bij patiënten met milde of matige symptomen⁷. Cuijpers et al. bewezen dan weer dat een niet-medicamenteuze aanpak van patiënten

met mineure depressie effect heeft op korte termijn⁸. Zo versterkt deze studie de nood aan een lang verwachte shift van medicamenteuze aanpak van veel voorkomende psychische problemen in de eerste lijn die niet voldoen aan de diagnose van majeure depressie, naar een niet-medicamenteuze, psychologische aanpak. Conform aan de WHO-aanbevelingen is er voor deze groep patiënten dringend nood aan verder investeren in human resource, training, supervisie en tijd voor gezondheidswerkers om deze niet-medicamenteuze alternatieven ook daadwerkelijk te kunnen aanbieden⁹.

Besluit Minerva

Deze studie kan geen klinisch relevant voordeel aantonen van antidepressiva ten opzichte van placebo voor de aanpak van patiënten met een mineure depressie, waarvan de klinische entiteit in deze publicatie slecht gedefinieerd is. Over het gebruik van benzodiazepines bij mineure depressie kunnen we vooralsnog geen uitspraak doen, gezien geen enkel onderzoek beschikbaar is.

Voor de praktijk

Alleen bij ernstige depressie worden in de eerste lijn antidepressiva aanbevolen, met name een TCA of een SSRI (niveau van bewijskracht 1). Bij lichte en matige depressie wordt niet-medicamenteus behandeld (niveau van bewijskracht 1). De niet-medicamenteuze aanpak door de huisarts bestaat minimaal uit het in kaart brengen van klachten en uitlokkende en beschermende factoren, het aanbieden van psycho-educatie en de activering van de patiënt (niveau van bewijskracht 2)⁴. Deze studie geeft geen heldere argumenten om aan te nemen dat bij mineure depressie antidepressiva werkzaam zijn. We staan dus als huisarts voor de opdracht om, samen met andere gezondheidswerkers zoals eerstelijnspsychologen, bij de grote groep van patiënten met depressieve symptomatologie die niet voldoet aan de criteria van majeure depressie, minder psychofarmaka voor te schrijven en verder te investeren in een niet-medicamenteuze aanpak.

Referenties

1. Terluin B, Van Dijk DM, Van der Klink JJ, et al. De behandeling van overspanning. Een systematisch literatuuroverzicht. Huisarts Wet 2005;48:7-12.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic Statistical Manual of Mental Health, 4th Edition, 2000.
3. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). J Affect Disord 2008;110:84-93.
4. 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.
5. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? Minerva 2008;7(8):118-9.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardator E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.
7. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA 2010;303:47-53.
8. Cuijpers P, Smit F, van Straten A. Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analytic review. Acta Psychiatr Scand 2007;115:434-41.
9. WHO. Scaling up care for the mental, neurological, and substance use disorders. World Health Organization 2008.

Strikte bloeddrukcontrole tegen nefroangiosclerose?

Duiding: J.-M. Pochet, Service de Néphrologie, Clinique Ste Elisabeth Namur et CHU Mont-Godinne

Referentie: Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. African-American Study of Kidney disease and hypertension. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.

Klinische vraag

Heeft een strikte bloeddrukcontrole een beschermend effect op de nierfunctie bij Afro-Amerikanen met nefroangiosclerose?

Achtergrond

In de V.S. en in België is hypertensieve nefroangiosclerose de tweede oorzaak van terminale nierziekte. Nefroangiosclerose komt in de V.S. voor bij 30% van de patiënten met terminaal nierfalen en de frequentie en ernst ervan is groter bij Afro-Amerikanen¹. Uit epidemiologische studies blijkt dat hypertensie gepaard gaat met een snellere progressie van nierziekte ongeacht de oorzaak hiervan. Een strikte bloeddrukcontrole kan de prognose verbeteren van nefropathie met proteïnurie (>1 gram per dag)². Heeft een strikte bloeddrukcontrole ook een beschermend effect bij patiënten met vasculaire nefropathie veroorzaakt door hypertensie en waarbij proteïnurie in geringe mate aanwezig of helemaal afwezig is?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1 094 Afro-Amerikaanse patiënten met arteriële hypertensie en nierziekte, leeftijd van 18 tot 70 jaar, glomerulaire filtratiesnelheid van 20 tot 65 ml/min (klaring van de radioactieve tracer iothalamaat), één derde van de patiënten met proteïnurie
- belangrijkste exclusiecriteria: diabetes, verhouding proteïne/creatinine in de urine >2,5 (komt ongeveer overeen met een proteïnurie >2,5 gram per 24 uur) of aanwezigheid van een bepaalde nierziekte (incl. stenose van de nierarteriën).

Onderzoekopzet

- initiële studie (gedurende vijf jaar): randomisatie met vergelijking tussen twee bloeddrukstreefwaarden: gemiddeld ≤ 92 mmHg (stemt overeen met $<125/75$ mmHg) of gemiddeld 102 tot 107 mmHg (stemt overeen met $<140/90$ mmHg), gevolgd door randomisatie van elke groep tussen ramipril, metoprolol of amlodipine als eerste keuze hypertensiebehandeling
- cohortstudie na de vijf eerste onderzoeksjaren:
 - ~ inclusie van 87% van de patiënten uit de RCT
 - ~ behandeling met ramipril (beter nierbeschermend effect aangetoond tijdens de gerandomiseerde studie (2)), behalve bij intolerantie
 - ~ eventuele toevoeging van andere medicatie om de bloeddruk onder 140/90 mmHg te houden (vóór 2004) en nadien onder 130/80 mmHg (vanaf 2004, in navolging van de herwerkte Amerikaanse richtlijnen)
- totale opvolgingsduur: 8,8 tot 12 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: progressie van nierziekte (verdubbeling van het initiële plasmacreatinine, terminaal nierfalen of overlijden)
- analyse van de resultaten voor de cohort en vervolgens voor de vastgelegde subgroepen (na randomisatie, dus geen stratificatie) in functie van het niveau van proteïnurie (urinaire proteïne/creatinine ratio > of $\leq 0,2$, een drempel die ongeveer overeenkomt met een proteïnurie >300 mg per 24 u; deze drempel is arbitrair gekozen door de auteurs na aanvang van de studie maar vooraleer de resultaten binnen waren).

Resultaten

- resultaten voor de bloeddrukwaarden
 - ~ RCT: significant verschil in bloeddruk tussen beide groepen: 130/78 mmHg in de intensieve behandelingsgroep versus 141/86 mmHg in de controlegroep
 - ~ cohortstudie: geen duidelijk verschil in bloeddruk tussen beide groepen: 131/78 mmHg in de intensieve behandelingsgroep versus 134/78 mmHg in de controlegroep
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen bij analyse van alle patiënten en alle studieperiodes: **HR** 0,91; 95% BI van 0,77 tot 1,08; $p=0,27$
- subgroepanalyse van de patiënten met initiële urinaire proteïne/creatinine ratio $>0,2$: verbetering van de primaire uitkomstmaat in de intensieve behandelingsgroep: **HR** 0,73; 95% BI van 0,58 tot 0,93; $p=0,01$; **NNT** = 4 patiënten te behandelen gedurende vijf jaar om één supplementaire gebeurtenis te vermijden (verdubbeling van het plasmacreatinine, terminaal nierfalen of overlijden).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van de volledige steekproef geen voordeel aantonen van intensieve bloeddrukcontrole op de progressie van nierziekte. Het effect van intensieve bloeddrukcontrole kan echter wel verschillend zijn bij patiënten met of zonder proteïnurie bij aanvang.

Financiering van de studie: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Center on Minority Health and Health Disparities, National Institutes of Health (NIH) King Pharmaceuticals; verschillende firma's leverden de studiemedicatie, maar kwamen in geen enkele fase van de studie tussen.

Belangenconflicten van de auteurs: van de talrijke auteurs verklaren drie auteurs geen belangenconflicten te hebben; de overige auteurs verklaren dat hun instituten vergoedingen kregen van verschillende farmaceutische firma's; enkele auteurs kregen deze vergoedingen ook persoonlijk.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is ingewikkeld. Na een eerste gerandomiseerde fase volgt een cohortonderzoek waarbij men bijna alle patiënten behandelt met ramipril. De bloeddrukwaarden tijdens het cohortonderzoek liggen in beide groepen dicht bij de waarden van de intensieve behandelingsgroep in het gerandomiseerde gedeelte van de studie. Een dergelijk opzet vermindert uiteraard het eventuele voordeel van een strikte bloeddrukcontrole. Bij de randomisatie stratificeerden de onderzoekers niet volgens het proteïnuriegehalte. De subgroepanalyse op basis van initiële proteïnurie is dus een post-hoc analyse met resultaten die slechts hypothesevormend zijn en geen definitieve conclusie toelaten.

De **power** van de gerandomiseerde studie was voor de primaire uitkomstmaat (vermindering in daling van de glomerulaire filtratiesnelheid) vastgelegd op 99%. Voor deze uitkomstmaat was er geen significant verschil tussen de twee studie-armen. Voor een secundaire samengestelde uitkomstmaat (daling glomerulaire filtratiesnelheid, dialyse of transplantatie, overlijden) was ramipril binnen elke studie-arm superieur aan amlodipine en aan metoprolol. Daarom kozen de onderzoekers in de cohortstudie die volgde op de RCT alleen voor ramipril. De primaire uitkomstmaat van de cohortstudie is niet dezelfde als deze van de RCT. Niets wijst er echter op dat de power van de cohortstudie voldoende was voor deze uitkomstmaat.

Interpretatie van de resultaten

Op ieder moment in de studie is het aantal patiënten dat ramipril toegediend krijgt, even groot in de intensieve behandelingsgroep als in de controlegroep: dat aantal varieert echter van 40% in de gerandomiseerde studie tot 80% in de cohortstudie. We kunnen de winst van een strikte bloeddrukcontrole bij patiënten met proteïnurie niet toeschrijven aan ramipril, vermits beide groepen in gelijke mate met ramipril behandeld werden. Aan de andere kant kunnen we ons afvragen of een strikte bloeddrukcontrole niet effectief zou geweest zijn bij alle patiënten indien het gebruik van ACE-inhibitoren beperkt was gebleven tot 40%. Nefroangiosclerose is waarschijnlijk geen homogene entiteit en niets wijst erop dat de fysiopathologische mechanismen die een rol spelen, voor alle patiënten dezelfde zijn. Het NIH zette de AASK-studies (African-American Study of Kidney Disease and Hypertension) op omwille van de controversen naar aanleiding van het kleine aantal Afro-Amerikanen dat deelnam aan de klinische studies over cardiovasculaire preventie. De resultaten van de AASK-studies stellen echter hetzelfde probleem in omgekeerde zin: kunnen we deze resultaten veralgemenen naar alle patiënten met nefroangiosclerose?

Resultaten in perspectief

Bij diabetische en glomerulaire nefropathie hebben een strikte bloeddrukcontrole en ACE-inhibitoren een nierbeschermende functie. Daarom beveelt men aan om bij chronische nefropathie te streven naar een bloeddruk onder de 130/80 mmHg en onder de 125/75 mmHg indien de proteïnurie hoger is dan 1 gram over 24 uur^{3,4}. Het is mogelijk dat het nierbeschermende effect dat we vaststellen bij nefropathie met proteïnurie niet zichtbaar is in het geval van nefroangiosclerose. Bij afwezigheid van proteïnurie en bij uitgebreide renale vasculaire letsels zoals in het geval van nefroangiosclerose, komt het voordeel van een daling van de proteïnurie mogelijk niet naar voor en leiden renale hemodynamische veranderingen niet tot een progressieve vermindering van de glomerulaire filtratie.

In de gerandomiseerde studie was een intensieve behandeling van de bloeddruk niet effectiever dan een minder intensieve behandeling (zie *methodologische beschouwingen*). Ramipril had bij deze populatie wel een voordeel ten opzichte van amlodipine of metoprolol. De verdienste van de AASK-studie (RCT + cohortonderzoek) is het bewijs dat bij nefroangiosclerose – zelfs al gaat het hier om een specifieke populatie – het beschermende effect van de ACE-inhibitoren behouden blijft (besluit van het gerandomiseerde studiegedeelte dat we hier niet bespreken) en dat een strikte bloeddrukcontrole enerzijds geen nadelig renaal effect heeft, maar anderzijds ook geen enkel voordeel biedt behalve bij de subgroep van patiënten met urinaire proteïne/creatinine ratio >0,2 (proteïnurie opspoorbaar met teststrookje). Mogelijk wijst de proteïnurie indirect op een andere parameter, zoals een verhoogde glomerulaire capillaire druk.

Alle inspanningen om de nieren te beschermen zijn lovenswaardig, maar we mogen niet vergeten dat de cardiovasculaire complicaties de grootste bedreiging vormen bij nierziekte, veel meer dan terminaal nierfalen. Tot nog toe is het niet aangetoond dat een strikte bloeddrukcontrole die een nierbeschermende functie heeft bij nefropathie met proteïnurie (>1g/24 uur), ook leidt tot een vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen. De resultaten van sommige studies suggereren zelfs dat een extreem sterke bloeddrukdaling nadelig kan zijn. Dat zette de European Society of Hypertension ertoe aan om de streefwaarden op een veiliger niveau vast te leggen⁵.

Besluit Minerva

De resultaten van deze AASK-studie tonen aan dat bij Afro-Amerikanen met nefroangiosclerose een strikte bloeddrukcontrole (<125/75 mmHg) geen renaal voordeel biedt. Streefwaarden <140/90 mmHg blijken even effectief te zijn, behalve eventueel voor de subgroep van patiënten met initiële urinaire proteïne/creatinine ratio >0,2 (wat overeenkomt met proteïnurie opspoorbaar via teststrookje). Deze resultaten vragen om bevestiging in studies met een adequaat studie-opzet en bij andere populaties.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over hypertensie raadt een streefbloeddruk aan van 130/80 mmHg bij patiënten met nierziekte zonder proteïnurie en van 125/75 mmHg in het geval van nierziekte met proteïnurie (aanbevolen proteïnuriedrempel: <0,5 g/24 uur) (GRADE 1B)⁶. De AASK-studie stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Therapeutische manoeuvres effectief voor benigne paroxismale positieduizeligheid?

Duiding: T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Helminski JO, Zee DS, Janssen I, Hain TC. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther* 2010;90:663-78.

Klinische vraag

Wat is het effect van het Epley manoeuvre in vergelijking met andere therapeutische manoeuvres voor de behandeling van (posterieur semicirculair kanaal) benigne paroxismale positieduizeligheid?

Achtergrond

Benigne paroxismale positieduizeligheid (BPPD) wordt gedefinieerd als kortdurende aanvallen van vertigo en nystagmus uitgelokt door een positieverandering van het hoofd¹. De kans om ooit in het leven met dergelijke aanval geconfronteerd te worden wordt geschat op 2,4%¹. Men vermoedt dat klontering van relatief zwaar materiaal in de endolymfe van het labirynth aan de basis ligt van de symptomen. In 85 tot 95% van de gevallen past het klinische beeld bij een aantasting van het posterieure semicirculaire kanaal². Op basis van deze hypothese zijn verschillende therapeutische manoeuvres ontwikkeld die allemaal pogen om het opgestapelde debris in het semicirculaire kanaal naar minder gevoelige structuren van het labirynth te verplaatsen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL (van 1966 tot september 2009), beperkt tot Engelstalige publicaties
- één review van de Cochrane Collaboration (1966 tot 2004), twee meta-analyses, twee praktijkrichtlijnen
- referentielijsten van gevonden publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT of quasi RCT, unilaterale BPPD volgens **Dix-Hallpike-test, Epley manoeuvre** met de vier posities oorspronkelijk door Epley beschreven³ (toegelaten aanpassingen: zelfbehandeling, geen vibraties op het mastoïd, geen beperking van de activiteiten na de procedure, geen anti-emetica vóór de procedure), effect gedefinieerd als negatieve Dix-Hallpike-test (of afgeleide test) ≥ 24 uur maar < 1 maand na de uitvoering van de procedure, rapportering van het aantal patiënten waarbij de nystagmus van de Dix-Hallpike-test verdwijnt tijdens follow-up
- exclusiecriteria: geen beschrijving van de inclusiecriteria voor de studie, atypische BPPD, bilaterale BPPD of centraal vestibulair deficit, manoeuvre anders uitgevoerd dan oorspronkelijk beschreven door Epley, effect alleen gedefinieerd als verdwijnen van vertigo
- uiteindelijk 24 publicaties geselecteerd op basis van titel en abstract, waarvan tien studies geïncludeerd op basis van in- en exclusiecriteria
- stratificatie van de studies volgens interventie en studieopzet.

Bestudeerde populatie

- patiënten met benigne paroxysmale positieduizeligheid waarbij het posterieure semicirculaire kanaal betrokken is.

Uitkomstmeting

- percentage patiënten met conversie van een positieve naar een negatieve Dix-Hallpike-test (succes) na uitvoering van het manoeuvre
- odds ratio (met 95% BI) voor het verschil in succes tussen de verschillende manoeuvres.

Resultaten

- Epley versus sham manoeuvre: op korte termijn significant meer succes met Epley dan met sham manoeuvre in vier studies (twee RCT's en twee quasi-RCT's): succespercentage 67% tot 95% versus 10% tot 38%; **OR** 22 en 37 in de RCT's en 3 en 25 in de quasi-RCT's
- **Semont manoeuvre** versus geen behandeling: op korte termijn significant meer succes met Semont manoeuvre dan zonder behandeling in twee quasi-RCT's: succespercentage 80% tot 85% versus 35% tot 38%; **OR** 7 en 10
- Epley versus Semont manoeuvre: op korte termijn geen statistisch significant verschil in succes tussen Epley en Semont manoeuvre in twee quasi-RCT's: succespercentage 71% tot 93% en 74% tot 92%
- significant minder succes met **Brandt-Daroff** oefeningen dan met Epley manoeuvre in één quasi-RCT: succespercentage 24% versus 71%; **OR** 0,13
- significant minder succes met door de patiënt uitgevoerde Semont versus Epley manoeuvres in één quasi-RCT: succespercentage 58% versus 95%; **OR** 0,08
- significant meer succes met Epley manoeuvres door arts én patiënt uitgevoerd dan alleen door arts uitgevoerd: succespercentage 90% versus 72%; **OR** 3,54.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat RCT's duidelijk hebben aangetoond dat het Epley manoeuvre posterieure kanaal BPPD doet verdwijnen en dat quasi-RCT's suggereren dat het Epley of het Semont manoeuvre uitgevoerd door de arts of - na correcte instructies - door de patiënt posterieure kanaal BPPD doet verdwijnen. Er zijn geen gegevens over het effect van dergelijke manoeuvres op klinisch relevante uitkomstmaten voor de patiënt.

Financiering van de studie: niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

De methodiek van dit literatuuronderzoek is van goede kwaliteit. Voor hun zoekactie gebruikten de onderzoekers verschillende databanken. Door zich te beperken tot Engelstalige publicaties is publicatiebias echter niet uitgesloten. De inclusiecriteria zijn goed gedefinieerd en gerespecteerd. Een uitgebreide tabel geeft de methodologische karakteristieken weer van de 24 gevonden artikels. De auteurs geven geen informatie over het type nystagmus dat bij Dix-Hallpike⁴ werd opwekt. Daardoor is het niet zeker of alle deelnemers een posterieur kanaal-BPPD hadden. Dat kan een belangrijke bron van heterogeniteit vormen. Ook is het weinig waarschijnlijk dat de patiënten in de verschillende studies op dezelfde tijdstippen na de interventie zijn opgevolgd (≥ 24 u en < 1 md). De auteurs vonden te weinig homogene studies om een meta-analyse uit te voeren. De methodologische kwaliteit van de verschillende studies werd door de auteurs nauwkeurig geëvalueerd. Slechts in twee van de tien geïncludeerde studies is de randomisering correct beschreven. Voor deze RCT's^{5,6} was ook de methode van concealment of allocation beschreven en werden zowel deelnemers als effectbeoordelaars geblindeerd. Eigenaardig is wel dat de reviewers de steekproefgrootte van beide RCT's als adequaat beschouwden terwijl er geen powerberekening had plaatsgevonden. Ook de analyse van de resultaten in deze RCT's gebeurde niet volgens intention to treat. Bij de rapportering van hun resultaten hielden de auteurs van de review rekening met de kwaliteit van de geïncludeerde studies. We kunnen dus besluiten dat de systematische review op een methodologisch verantwoorde manier werd uitgevoerd en dat de reviewers slechts twee studies van matige methodologische kwaliteit konden identificeren.

Resultaten in perspectief

Naar analogie met vroegere systematische reviews⁷ besluiten de auteurs van de hier besproken review dat het Epley manoeuvre op korte termijn effectiever is dan een sham manoeuvre voor de behandeling van posterieure kanaal BPPD. De lage Odds ratio in één van de quasi-gerandomiseerde studies zou volgens de auteurs te wijten zijn aan te weinig ervaring van de onderzoekers die de nystagmus tijdens de follow-up moesten beoordelen. Bij de RCT's zien we hoge Odds ratio's van 22 tot 37 maar met brede betrouwbaarheidsintervallen (respectievelijk 3 tot 141 en 8 tot 159). Dat is dan weer een gevolg van het kleine aantal deelnemers per studie (respectievelijk 33 en 66). De resultaten zijn dus weinig precies en daardoor klinisch minder relevant. Bovendien hebben de resultaten alleen betrekking op het verdwijnen van nystagmus tijdens de Dix-Hallpike-test. De reviewers konden niets besluiten over het effect op vertigo omwille van de grote heterogeniteit tussen de studies bij het evalueren van deze klacht. We moeten ook benadrukken dat de studies en de manoeuvres werden uitgevoerd in een NKO-setting wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten naar de huisartspraktijk bemoeilijkt. Deze review kon bovendien niets besluiten over het langetermijneffect van het Epley manoeuvre. Een cohortonderzoek⁸ met 103 patiënten (niet opgenomen in deze review) kon aantonen dat 65% van de patiënten behandeld met het Epley manoeuvre, geen BPPD meer hadden tijdens een follow-up van vijf jaar. Of dit resultaat verschillend is van de natuurlijke evolutie van BPPD is echter onduidelijk.

Het effect van de manoeuvres op de levenskwaliteit is slechts in twee quasi-gerandomiseerde studies onderzocht, maar er waren te weinig gegevens beschikbaar om hierover conclusies te kunnen trekken.

Door de lage methodologische kwaliteit van de studies is het onmogelijk om iets te besluiten over de waarde van het Semont manoeuvre versus het Epley manoeuvre. Hetzelfde geldt voor een vergelijking tussen het Epley manoeuvre en de door een patiënt uitgevoerde oefeningen. De auteurs pleiten hier voor meer gerandomiseerd onderzoek. De enige geïncludeerde studie met Brandt-Daroff oefeningen toonde een zeer laag slaagpercentage aan in vergelijking met vroegere studies⁹. Volgens de auteurs kan dat te wijten zijn aan een verschil in onderzoekspopulatie. Het effect van dergelijke oefeningen zal namelijk groter zijn naarmate men meer patiënten selecteert die in staat zijn om dergelijke oefeningen zelf uit te voeren. Ook de manier waarop men de oefeningen implementeert (geïllustreerde instructies, supervisie) zal mee het succes bepalen.

Tot slot, als enige ongewenste effect van therapeutische manoeuvres beschrijven de auteurs van deze systematische review het risico van het uitlokken van andere vormen van BPPD. Uit verschillende studies is echter ook gebleken dat therapeutische manoeuvres tijdens de sessie braken en syncope kunnen uitlokken².

Besluit Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het Epley manoeuvre meer effect heeft dan een sham manoeuvre voor de behandeling van BPPD. We kunnen geen besluit formuleren over de plaats van het Epley manoeuvre ten opzichte van andere therapeutische manoeuvres en zelf uitgevoerde oefeningen.

Voor de praktijk

Omwille van de gunstige spontane evolutie van BPPD raadt de NHG-Standaard het gebruik van therapeutische manoeuvres door de huisarts af. Volgens de auteurs van deze richtlijn is alleen een effect op korte termijn aangetoond en de huisarts kan deze ingewikkelde manoeuvres te weinig toepassen om zich de vaardigheid eigen te maken¹. CKS pleit ervoor dat de huisarts het Epley manoeuvre toepast bij een patiënt met een eerste presentatie van BPPD. De huisarts moet wel over voldoende expertise en tijd beschikken. Brandt-Daroff oefeningen kan men overwegen als tweede keuze wanneer de uitvoering van het Epley manoeuvre niet mogelijk is¹⁰. Het gebruik van het Semont manoeuvre wordt afgeraden. Deze systematische review bevestigt het korte termijn effect van het Epley manoeuvre in een gespecialiseerde setting. We kunnen niets besluiten over de meerwaarde van het Epley manoeuvre ten opzichte van andere therapeutische manoeuvres en door de patiënt uitgevoerde oefeningen zoals Brandt-Daroff oefeningen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Evaluatie van de veiligheid van geneesmiddelen: hoe gebeurt dat best?

P. Chevalier

Geneesmiddelengerelateerde problemen

Als we nu spreken over de veiligheid van geneesmiddelen dan is de vroeger gebruikte term 'bijwerkingen' voorbijgestreefd. Een bijwerking kan immers zowel gunstig als ongunstig zijn. Veralgemeend gaat het hier over 'geneesmiddelengerelateerde problemen', die kunnen betrekking hebben op:

- een ongewenste gebeurtenis (symptoom, teken, abnormale laboratoriumtest) bij het gebruik van een geneesmiddel, ongeacht of er al dan niet een causaal verband bestaat tussen de gebeurtenis en het geneesmiddel¹
- een ongewenste medicamenteuze reactie: het European Medicines Agency (EMA) gebruikt hiervoor twee definities: in de fase van klinische studies vóór de goedkeuring van een geneesmiddel gaat het over elke nadelige en onbedoelde reactie op een geneesmiddel, waarbij een causaal verband op zijn minst niet kan uitgesloten worden; na commercialisatie gaat het over elke nadelige en onbedoelde reactie op een geneesmiddel die optreedt bij mensen na inname van een normale dosis voor de profylaxe, diagnostiek of behandeling van een aandoening of voor de aanpassing van een fysiologische functie¹
- een medicamenteuze vergissing (vergissing in het proces).

Evaluatiemethodes

De evaluatie van de veiligheid van een geneesmiddel (nl. de geneesmiddelengerelateerde problemen) steunt op vier belangrijke methodes:

- verzamelen van vrijwillige meldingen van gebeurtenissen door gezondheidswerkers, patiënten of hun omgeving (op papier, via e-mail, fax of telefoon of via een interactief elektronisch systeem)
- directe waarneming: een brede waaier van directe, real-time observatietechnieken over alle aspecten van het proces van geneesmiddelengebruik in de dagelijkse praktijk
- opvolgen van alle huidige of retrospectieve gegevens uit het medische dossier, zonder zich te beperken tot de strikt medische gegevens en met inbegrip van ontslagdocumenten, apotheek- en laboratoriumgegevens
- doelgericht bijhouden van geregistreerde medische gegevens: kan manueel of automatisch gebeuren (computer alert, codering van medische gegevens).

Precisie van de evaluatiemethodes

Meyer-Masseti et al. onderzochten in 2011 de mogelijkheden van deze vier methodes² om geneesmiddelengerelateerde problemen te kwantificeren, de precisie (sensitiviteit, specificiteit), de mogelijkheid om vergissingen en ongewenste gebeurtenissen bij inname van het geneesmiddel op te sporen, de doelmatigheid (werkbelasting versus kost) en de werkzaamheid (geneesmiddelengerelateerde problemen kunnen opsporen). Na een literatuurzoektocht van goede methodologische kwaliteit includeerden de auteurs 28 publicaties.

Voor het opsporen van geneesmiddelengerelateerde problemen is het doelgericht bijhouden van medische gegevens het meest performant en het bundelen van vrijwillige meldingen het minst performant.

Het systeem van vrijwillige meldingen is echter het meest specifiek en het meest effectief om de ernstige geneesmiddelengerelateerde problemen op te sporen. Deze methode is minder sensitief dan het doelgericht bijhouden van medische gegevens. Het doelgericht bijhouden van medische gegevens is de methode met de minste werkbelasting en dus het meest effectief om ernstige ongewenste effecten op te sporen.

De auteurs wijzen erop dat elk van de vier methodes sterktes en zwaktes heeft. Het systeem van vrijwillige meldingen kan het best de ernstige geneesmiddelengerelateerde problemen opsporen en is de goedkoopste methode als ze geautomatiseerd verloopt en doelgericht opgevolgd wordt.

Talrijke andere aspecten die een rol spelen bij het melden van ongewenste geneesmiddeleffecten ontsnappen aan dit onderzoek: de drempel om ongewenste effecten te melden, de beperkingen van de huidige medische software om gegevens door te geven over geneesmiddelengerelateerde problemen, de veiligheid en het respecteren van de privacy bij de overdracht van gegevens, het terugkoppelen van de informatie naar de melder en het proces van correcties en/of verbeteringen naar aanleiding van de gebeurtenis.

België

Het geneesmiddelenbewakingssysteem in België bundelt de spontane meldingen van gebeurtenissen. In 2008 lanceerde het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten het project 'Actieve geneesmiddelenbewaking'³. De bedoeling is het veiligheidsprofiel van geneesmiddelen beter te omschrijven door het verhogen van de kwantiteit en de kwaliteit van de meldingen van ongewenste geneesmiddeleffecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH).

Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium van het BCFI plaatst een zwarte driehoek (▼) naast de geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel en naast de nieuwe biologische geneesmiddelen, waarvoor het BCGH het melden van ongewenste effecten specifiek wil aanmoedigen. Dat betekent gezinszins dat we minder aandacht moeten hebben voor de ongewenste effecten van de andere geneesmiddelen.

Referenties

1. European Medicines Agency. ICH Topic E2 A. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. June 1995. CPMP/ICH/377/95.
2. Meyer-Masseti C, Cheng CM, Schwappach DL, et al. Systematic review of medication safety assessment methods. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:227-40.
3. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Project «Actieve geneesmiddelenbewaking». December 2010.

Brandt-Daroff oefeningen

Brandt en Daroff stelden in 1980 oefeningen voor als behandeling van benigne paroxismale duizeligheid. De patiënt kan deze oefeningen zelf uitvoeren door vanuit een zithouding afwisselend links en rechts te gaan liggen.

Dix-Hallpike test (kiepbeurt)

De test van Dix-Hallpike is positief indien een nystagmus optreedt wanneer de patiënt snel vanuit zithouding in achteroverliggende positie wordt gebracht met de nek 45 graden gedraaid en met het aangedane oor naar beneden gericht.

Epley manoeuvre

Epley stelde in 1992 een therapeutisch manoeuvre voor, waarbij de otolietendeeltjes vanuit het posterieure semicirculaire kanaal verplaatst worden naar het vestibulaire labrynt door het hoofd 180° te draaien via vier opeenvolgende lichaamsbewegingen, waarbij iedere positie minstens 30 seconden wordt aangehouden.

(figuur: zie Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:2672).

Hamilton Rating Scale for Depression (17 items)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord, onafgezien van de wijze waarop deze werd gediagnosticeerd. De vragenlijst (Hamilton 1960) wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 17 items met een totaalscore tussen 0 en 52.

HR - Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

Intention to treat modified

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de ITT populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

MADRS - Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord door middel van een semigestructureerd interview met 10 items (maximale score 60 punten).

NNT - Number Needed to Treat

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

OR - Odds Ratio

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen).

Random-effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariëatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Semont manoeuvre

Semont stelde in 1989 een therapeutisch manoeuvre voor waarbij de otolietendeeltjes worden losgemaakt van de capula door met een zeer snelle lichaamsbeweging het hoofd 180° te draaien; voor andere semicirculaire kanalen zijn verwante technieken beschreven.

Sensitiviteit (Eng : sensitivity)

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).

Specificiteit (Eng : specificity)

De specificiteit van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben).

Erratum Minerva juni 2011, blz. 63

In de lijst met de productnamen van fluconazol vergaten we Candizole® te vermelden.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Aldosteron blokkade belangrijk bij linkerhartfalen** M. Lemiengre

Bespreking van: Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009;30:469-77.

Besluit van Minerva: deze meta-analyse van zeer goede kwaliteit toont aan dat toevoegen van spironolacton, eplerenon of canrenoaat aan de basisbehandeling van patiënten met ernstig chronisch hartfalen of met een linkerventrikeldisfunctie na een hartinfarct, een daling van de totale mortaliteit van 20% voor gevolg heeft. Het opstarten van deze medicatie gebeurt bij nauwkeurig geselecteerde patiënten waarbij de nierfunctie en de kaliëmie het opstarten en het verder optitreren van de dosis bepalen.

- **Rookstop bij adolescenten: wat is het nut van geneesmiddelen?** P. Chevalier

Bespreking van: Kim Y, Myung SK, Jeon YJ, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:219-26.

Besluit van Minerva: de resultaten van deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit leveren geen bewijs dat geneesmiddelen (bupropion, nicotinesubstitutie) nuttig kunnen zijn voor rookstop bij adolescenten.

- **Glucocorticoïden en/of verneveling met epinefrine bij kinderen met kroep?** P. Chevalier

Bespreking van:

~ Russell KF, Liang Y, O’Gorman K, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 1.

~ Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2.

Besluit van Minerva: beide meta-analyses includeren gehospitaliseerde kinderen met kroep. Uit de resultaten blijkt dat verschillende glucocorticoïden (met een variabele dosering en toedieningsvorm) en verneveling met epinefrine de symptomen sneller doen verdwijnen, maar beide publicaties bevatten voor de huisarts geen enkele nuttige en duidelijke praktijkaanwijzing.

- **Persisterend astma bij kinderen: beclometason voor de behandeling van een aanval?** P. Chevalier

Bespreking van: Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.

Besluit van Minerva: de resultaten van deze studie bevestigen het nut van inhalatiecorticosteroïden voor de behandeling van mild persisterend astma bij kinderen en adolescenten. Voor de behandeling van een aanval echter is bij deze patiëntengroep de combinatie van inhalatiecorticosteroïden met salbutamol effectiever dan salbutamol alleen, zowel met als zonder een onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroïden.

- **Influenzavaccinatie bij acuut coronair lijden** B. Michiels

Bespreking van: Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730-5.

Besluit van Minerva: deze open-label RCT van matige methodologische kwaliteit bevestigt de eerder gepubliceerde resultaten dat influenzavaccinatie bij patiënten met coronair lijden effectief is in de secundaire preventie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen.