

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Werkingsmechanisme van geneesmiddelen en klinisch nut 92
P. Chevalier

MINERVA

- Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva 93
P. Chevalier, A. Vanwelde

- Levodopa voor het restless legs-syndroom? 95
M. De Jonghe

- Het quadrivalent vaccin tegen humaan papillomavirus
ook voor mannen? 97
P. Semaille

- Palliatief nut van zuurstoftherapie voor kortademigheid 99
P. Clement

- Transmucosaal fentanyl versus oxycodon instant voor
doorbraakpijn bij patiënten met chronische pijn 101
J. Devulder

EBM-BEGRIPPEN

- Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil 103
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

104

8

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 Pierre Chevalier

Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Een hittegolf

Tot de menopauze is het cardiovasculaire risico bij vrouwen geringer dan bij mannen van dezelfde leeftijd. Uitgaande van deze observatie en door fysio(patho-)logische deductie is men in de jaren 1960-70 het cardiovasculaire preventieve effect gaan onderzoeken van oestrogenen, zelfs bij mannen. Het onderzoek bij mannen stopte snel omwille van de ongewenste effecten. In een cohortstudie bij een selecte groep vrouwen met een lager risico dan de doorsneepopulatie, was er wel gedeeltelijk een positief effect, dat door andere studies (zoals de Framingham-studie) tegengesproken werd ... wat de voorstanders van oestrogenen op hun beurt weer in twijfel trokken. Bij menopauzale vrouwen verminderden oestroprogestagenen, ondanks hun positieve effect op lipidenwaarden, de morbiditeit niet (HERS-studie)¹. Op korte termijn nam het coronaire risico zelfs toe².

Hypothesen: van oud naar nieuw

Deze episode uit de geschiedenis van hormonale substitutie in de menopauze illustreert goed de verschillende beperkingen en valkuilen die zich kunnen voordoen bij het onderzoek en de evaluatie van nieuwe behandelingen. Fysiologische en pathofysiologische inzichten zijn onontbeerlijk voor de vooruitgang van de geneeskunde. Het blijven echter hypothesen en zijn zeker geen klinische zekerheden. Het nut van een behandeling gebaseerd op deze nieuwe hypothesen (epidemiologisch of via het werkingsmechanisme) dient bevestigd te worden in goed opgezette klinische studies. De noodzaak hiervan willen we illustreren aan de hand van enkele meer recente voorbeelden.

Omgekeerde epidemiologie

Het cardiovasculaire risico van hypercholesterolemie is in het kader van andere al of niet beïnvloedbare risicofactoren, epidemiologisch duidelijk vastgesteld. Toch zijn er uitzonderingen. Zo ziet men dat bij zeer oude personen met lage cholesterolwaarden de mortaliteit hoger kan zijn³. In 2011 verscheen een prospectieve cohortstudie bij patiënten met reumatoïde artritis⁴. Bij een lage totale cholesterol of LDL-cholesterol nam het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen toe. Deze observaties zouden het nut van hypolipemiërende middelen bij deze patiëntengroepen in vraag kunnen stellen. Maar ook deze hypothese vraagt weer om bevestiging.

Tegenstelling tussen werkingsmechanisme en effect

In vitro studies en studies bij mensen hebben aangetoond dat omega-6-vetzuren en transvetzuren inflammatie kunnen bevorderen en dat omega-3-vetzuren een anti-inflammatoire werking hebben. Een groep onderzoekers nam de belangrijke rol van inflammatie bij prostaatkanker als uitgangspunt⁵. Ze veronderstelden dat hoge waarden van omega-3-vetzuren in het bloed zouden beschermen tegen prostaatkanker, terwijl hoge waarden van omega-6-vetzuren het risico van prostaatkanker zouden doen toenemen. Hiervoor onderzochten ze bij een grote groep patiënten (1 658 cases versus 1 803 controles) van de Prostate Cancer Prevention-studie (n=18 882 waarvan de helft finasteride kreeg) de plasmaconcentratie van vetzuren die via de voeding waren ingenomen⁶. Het omgekeerde leek waar. De observaties waren tegengesteld aan de hypothese.

Dat illustreert nogmaals dat de nabootsing van een fysio(patho-)logisch mechanisme door middel van voeding, voedingssupplementen of een geneesmiddel, niet noodzakelijk het veronderstelde gunstige effect zal hebben.

Intermediair voordeel en globaal voordeel

We kunnen nog een stap verder gaan bij deze bedenkingen over het verband tussen de hypothese van een gunstig werkingsmechanisme en een werkelijk gunstig klinisch effect. In de

voorbeelden over menopauze toonden we aan dat een gunstig effect voor een intermediaire uitkomstmaat (daling van cholesterol) niet noodzakelijkerwijs een meerwaarde betekent op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Analogie is de discussie over het effect van glitazonen. Op basis van hun werkingsmechanisme leken deze geneesmiddelen oorspronkelijk veelbelovend. Het HbA1c daalde inderdaad, maar tot nu toe is er geen bewijs dat ook de complicaties van diabetes afnemen. Nadien zag men de ongewenste effecten: gewichtstoename, toename van het fractuurrisico, cardiovasculair risico (rosiglitazon), urinewegcarcinoom (pioglitazon). Rosiglitazon is intussen van de markt genomen en in Frankrijk is de vergunning voor het op de markt brengen van pioglitazon ingetrokken. Gebeurt de evaluatie van de risico/batenverhouding naargelang het land dan op een verschillende manier? Hoe zal het binnen enkele jaren gesteld zijn met de gliptines die ook over een nieuw werkingsmechanisme beschikken, maar waarvan heel wat zaken nog onbekend zijn?

Tussen werkingsmechanisme (vernieuwend en a priori dus interessanter), een gunstige intermediaire uitkomst (zelfs als deze aanleunt bij een gunstig klinisch effect) en een globaal positief klinisch effect voor de personen die behandeld worden en waarvan het nut van de behandeling gebaseerd is op een interessante hypothese, blijft er nog een belangrijke stap, namelijk nauwkeurig opgezette en volledig uitgevoerde studies, met evaluatie van klinische eindpunten en van de ongewenste effecten bij een voldoende aantal patiënten en met een voldoende lange onderzoeksduur.

Referenties

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al (HERS). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women JAMA 1998;280:605-13.
2. Lemiengre M. Postmenopauzale hormonale substitutie en cardiovasculair risico. Minerva 2000;29(5):233-6.
3. Boland B, Chevalier P. Veranderen cardiovasculaire risicofactoren bij ouderen? Minerva 2010;9(7):73.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis 2011;70:482-7.
5. Brasky TM, Till C, White E, et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. Am J Epidemiol 2011;173:1429-39.
6. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:215-24.

Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva

Duiding: P. Chevalier en A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van tricyclische antidepressiva voor de behandeling van migraine en spanningshoofdpijn?

Achtergrond

Migraine komt frequent voor (prevalentie tussen 8,4 en 18% van de wereldbevolking) en spanningshoofdpijn nog meer (16 tot 30%)¹. Volgens de Intego-cijfers bedraagt de incidentie van beide aandoeningen in België resp. 2,47 en 3,10 per duizend patiënten per jaar (Intego²). Voor de preventie van migraine of spanningshoofdpijn schrijft men vaak tricyclische antidepressiva (TCA's) voor zoals bv. amitriptyline, dat echter niet duidelijk geregistreerd is voor deze indicatie. Ook SSRI's worden hiervoor soms gebruikt. Ondanks het courante gebruik van TCA's voor de behandeling van hoofdpijn, is hun nut voor deze indicatie in geen enkele recente meta-analyse geëvalueerd (versus placebo en versus SSRI's).

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Trials Registry, PsycLIT tot maart 2010
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies in CRISP en FEDRIP
- raadplegen van de referentielijsten van de gevonden artikelen.

Geselecteerde studies

- gepubliceerde RCT's bij volwassenen met migraine of spanningshoofdpijn, behandeld met een TCA in monotherapie gedurende minstens vier weken; vergelijking met placebo, een ander geneesmiddel of een niet-medicamenteuze behandeling
- TCA's: amitriptyline 10 tot 150 mg (N=30), clomipramine 30 tot 150 mg (N=4) of een ander TCA
- exclusie: hoofdpijn door overgebruik van geneesmiddelen, door hersenschudding of lumbaalpunctie
- 37 studies voldeden aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- 3 176 volwassenen, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 39,6 jaar) met migraine of spanningshoofdpijn (frequente episodes of chronisch) gedefinieerd op basis van de International Headache Society, afkomstig uit verschillende landen en continenten, 73% vrouwen, gemiddeld 70 patiënten (van 10 tot 554) per studie.

Uitkomstmeting

- hoofdpijnindex (= frequentie van hoofdpijn x intensiteit (of andere uitkomstmaat) van hoofdpijn), die de omvang en de belasting van de aandoening weerspiegelt; evaluatie van de frequentie van hoofdpijn op basis van het aantal migraine-aanvallen en het aantal dagen met spanningshoofdpijn; evaluatie van de intensiteit van hoofdpijn aan de hand van **visuele analoge schalen (VAS)** of andere continue meetinstrumenten
- vermindering van de intensiteit van hoofdpijn met minstens 50%
- ongewenste effecten.

Resultaten

- studie-uitval van 0 tot 52%
- hoofdpijnindex voor migraine-aanvallen en voor gemengde vorm van hoofdpijn: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** voor TCA's versus placebo van -0,70 (95% BI van -0,93 tot -0,48); SMD voor TCA's versus SSRI's van -0,22 (95% BI van -0,75 tot 0,31)
- hoofdpijnindex voor spanningshoofdpijn: SMD voor TCA's versus placebo van -1,29 (95% BI van -2,18 tot -0,39); SMD voor TCA's versus SSRI's van -0,80 (95% BI van -1,63 tot 0,02)
- de werkzaamheid nam toe met de duur van de behandeling: $\beta = -0,11$ (95% BI van -0,63 tot -0,15; $p < 0,0005$)
- vermindering van de intensiteit van hoofdpijn met minstens 50%: TCA's effectiever dan placebo (RR voor spanningshoofdpijn van 1,41 (95% BI van 1,02 tot 1,89); RR voor migraine van 1,80 (95% BI van 1,24 tot 2,62)) en effectiever dan SSRI's (RR voor migraine van 1,73 (95% BI van 1,34 tot 2,22) en RR voor spanningshoofdpijn van 1,72 (95% BI van 1,15 tot 2,55))
- ongewenste effecten: RR voor TCA's versus placebo van 1,53 (95% BI van 1,11 tot 2,12) en versus SSRI's van 2,22 (95% BI van 1,52 tot 3,32); vooral droge mond, vertigo, gewichtstoename, echter zonder verschil in studie-uitval.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat TCA's werkzaam zijn voor de preventie van migraine en spanningshoofdpijn en dat ze effectiever zijn dan SSRI's, maar gepaard gaan met meer ongewenste effecten. De werkzaamheid van TCA's lijkt toe te nemen met de behandelingsduur.

Financiering van de studie: geen externe financiering

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit met een uitgebreide zoektocht in de literatuur. Twee auteurs selecteerden en verwerkten de gegevens onafhankelijk van elkaar. Aan de hand van de richtlijnen van de Cochrane Collaboration, toonden de auteurs aan dat er publicatiebias aanwezig was. Ze onderzochten de impact ervan met de 'trim and fill' methode. Deze methode verminderde de effectgrootte, maar het effect bleef significant. De heterogeniteit was aanzienlijk (I^2 -test dikwijls rond de 90%). Tussen de studies was er een grote variatie in gebruikte doses antidepressiva (zonder titratie). Waar nodig standaardiseerden de auteurs de gegevens en ze poolden de resultaten volgens het random effects model. De drempel van significantie was vastgelegd op $p=0,01$.

De geïncludeerde studies hadden tal van methodologische beperkingen. Zo maakten slechts zeven studies gebruik van een intention to treat analyse. Omdat in sommige studies de studie-uitval bijna 50% bedroeg, maakt het niet uitvoeren van een intention to treat analyse een correcte interpretatie van de resultaten onmogelijk. Een sensitiviteitsanalyse toonde wel aan dat er tussen de studies met of zonder intention to treat analyse geen verschil in effect was. In de oorspronkelijke studies zijn ook de eventuele adjuvante behandelingen (analgetica) zeer slecht gerapporteerd. Ten slotte willen we wijzen op een verschil tussen de cijfers die de auteurs in de tekst vermelden en de cijfers van de forest plot. Dit gaat echter niet gepaard met verschillen in de statistische significantie van de resultaten.

Resultaten in perspectief

In de tekst benadrukken de auteurs dat TCA's significant en met een aanzienlijke effectgrootte de omvang en de belasting van spanningshoofdpijn en migraine verminderen in vergelijking met placebo. In vergelijking met SSRI's was voor beide aandoeningen het effect van TCA's niet significant beter. Het effect werd echter wel randsignificant wanneer de auteurs de resultaten samenvoegden. De reden hiervan is waarschijnlijk het tekort aan **power** van de studies (130 patiënten waarbij men TCA's en SSRI's vergeleek; vier studies met migraine en vier met spanningshoofdpijn). Voor de secundaire uitkomstmaat 'minstens 50% vermindering van de intensiteit van hoofdpijn' waren TCA's effectiever dan SSRI's voor beide aandoeningen. Het aantal patiënten waarvan men de resultaten samenvoegde, was hier echter nog kleiner (69 tot 101 per geneesmiddelengroep per indicatie). Op basis van de globale resultaten konden de auteurs voor beide criteria samen wel een voordeel aantonen van TCA's versus SSRI's. Dat bevestigt de resultaten van een vorige meta-analyse waarbij voor de behandeling van spanningshoofdpijn SSRI's niet beter waren dan placebo en waarschijnlijk minder effectief zouden zijn dan TCA's³. In de hier besproken meta-analyse hebben SSRI's minder ongewenste effecten dan TCA's, hoewel deze van mineure aard zijn en niet leiden tot het stopzetten van de behandeling. We willen ook wijzen op het merkwaardige feit dat het preventieve effect van TCA's op migraine en spanningshoofdpijn toeneemt in functie van de behandelingsduur. Het aantal langetermijnstudies was echter klein (gemiddelde duur van alle studies bedroeg tien weken met een maximum van 26 weken).

De auteurs vergeleken antidepressiva ook met andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen. Ze vonden geen significant verschil tussen TCA's en bèta-blokkers noch voor het aantal migraine-aanvallen (N=3), noch voor het aantal patiënten met minstens 50% vermindering van het aantal migraine-aanvallen (N=2). TCA's en vertebrale manipulatie hadden hetzelfde

effect op spanningshoofdpijn (N=2) of op migraine (N=1). Hetzelfde gold voor de vergelijking met cognitieve gedragstherapie (één studie bij spanningshoofdpijn en twee studies bij migraine). Het niveau van bewijskracht van al deze vergelijkende studies is echter zwak, vermits het over kleine studies gaat. Niet-medicamenteuze behandelingen zoals bv. acupunctuur vergelijkt men soms alleen met placebo, waardoor het moeilijk is om de plaats van deze behandeling te situeren binnen een therapeutische strategie^{4,5}. Net zoals de auteurs van de hier besproken meta-analyse, willen we eraan herinneren dat het niet mogelijk is om te beoordelen of het effect van de behandeling al dan niet afhangt van de antidepressieve eigenschappen van de geneesmiddelen.

Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit berusten op kleine, zeer heterogene studies van (zeer) geringe methodologische kwaliteit. Als profylactische behandeling van migraine en spanningshoofdpijn zijn TCA's werkzamer dan placebo en dan SSRI's (zeer zwak niveau van bewijskracht). Voor de vergelijking met andere behandelingen en met niet-medicamenteuze behandelingen zijn er onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken.

Voor de praktijk

Voor de preventie van migraine-aanvallen beveelt SIGN TCA's aan (amitriptyline 25-150 mg/dag) (niveau van aanbeveling B) en venlafaxine 75-150 mg/dag (niveau van aanbeveling B), net als bèta-blokkers, topiramaat en valproaat⁶. Voor spanningshoofdpijn gaat de voorkeur van SIGN naar amitriptyline 25-150 mg/dag (niveau van aanbeveling A). Volgens de consensusvergadering van het RIZIV over migraine zijn metoprolol of propranolol, flunarizine, valproïnezuur en topiramaat eerstekeuzemiddelen (GRADE A) en amitriptyline (50-150 mg/dag) (of naproxen, groot hoeftblad (petasites) of bisoprolol) tweedekeuzemiddelen⁷. In 2005 was Minerva enigszins terughoudend over het nut van groot hoeftblad voor deze indicatie⁸. De hier besproken meta-analyse verandert niets aan de aanbevelingen over het gebruik van TCA's (hoofdzakelijk amitriptyline) voor de behandeling van chronische hoofdpijn.

Referenties

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
2. Bartholomeeusen S, Truyers C, Buntinx F. Ziekten in de huisartspraktijk in Vlaanderen (1994-2008). Acco, Leuven 2010.
3. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
4. Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004;328:744-9.
5. Christiaens T. Helpt acupunctuur bij chronische hoofdpijn? *Minerva* 2005;4(8):121-2.
6. SIGN. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Nov 2008.
7. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering 26 november 2009.
8. Laekeman C. Groot hoeftblad extract (Petasites) voor migraine? *Minerva* 2005;4(8):123-4.

Levodopa voor het restless legs-syndroom?

Duiding: M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

Referentie: Scholz H, Trenkwalder C, Kohlen R, et al. Levodopa for restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011, Issue 2

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van levodopa in vergelijking met placebo of andere actieve producten voor de behandeling van het restless legs-syndroom?

Achtergrond

Het restless legs-syndroom (RLS) is een chronische, neurologische aandoening die gepaard gaat met onaangename gewaarwordingen in de benen bij rust en met een soms onweerstaanbare drang om 's nachts de benen te bewegen. Slaapproblemen zijn voor de patiënt vaak de aanleiding om een arts te raadplegen. De associatie van levodopa met een dopadecarboxylase-inhibitor is een courante behandeling voor RLS¹. De auteurs van deze studie willen ook kwalitatieve eindpunten evalueren en de veiligheid van deze aanpak vergelijken met placebo of met andere actieve producten.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL (The Cochrane Library 2008, nr 4), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO en CINAHL, van januari 1985 tot december 2008
- contacteren van farmaceutische firma's en auteurs en raadplegen van de referentielijsten van de geïncludeerde artikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies; vergelijking van levodopa met placebo of een ander actief product gedurende minstens zeven dagen
- exclusiecriteria: behandeling van minder dan zeven dagen, geen RCT, inadequate controlebehandeling
- inclusie van zes placebogecontroleerde studies (n=218) en drie studies (n=303) met een ander geneesmiddel (cabergoline, pergolide en pramipexol)
- doses levodopa/dopadecarboxylase-inhibitor van 100 mg/25 mg tot 400 mg/100 mg.

Bestudeerde populatie

- 521 patiënten (57% vrouwen) met RLS en minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 57,2); studies uitgevoerd in Europa en Noord-Amerika.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ subjectieve evaluatie van de RLS-symptomen door de patiënt aan de hand van de IRLS-vragenlijst (International RLS Severity Rating Scale) met een score van 0 tot 10 (10=meest ernstig)
 - ~ periodieke beenbewegingen per uur slaap (Periodic Limb Movements in Sleep Index - PLMSI); duur van de slaap (in minuten); aantal patiënten dat de behandeling stopt omwille van ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: beoordeling van de globale klinische verbetering (Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-I) en beoordeling van de slaapkwaliteit door de patiënt.

Resultaten

- gemiddelde behandelingsduur: 23,6 dagen (zeven dagen tot acht weken)
- versus placebo:
 - ~ ernst van de symptomen (N=2) verminderd met levodopa: **gemiddeld verschil** van -1,34 (95% BI van -2,18 tot -0,5, p=0,002; I²=0%)
 - ~ periodieke beenbewegingen per uur slaap (N=5) verminderd met levodopa: gemiddeld verschil van -26,28 per uur (95% BI van -30,53 tot -22,02, p<0,00001; I²=4%)
 - ~ duur van de slaap en stopzetten van de behandeling omwille van ongewenste effecten: geen significant verschil
 - ~ globale klinische verbetering op de CGI-I schaal (N=2): gemiddeld verschil in het voordeel van levodopa van -1,25 (95% BI van -1,89 tot -0,62, p=0,0001; I²=0%)
 - ~ slaapkwaliteit (N=2) beter met levodopa: **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD) van 0,92 (95% BI van 0,52 tot 1,33, p<0,00001; I²=0%)
 - ~ kwaliteit van leven (N=2) verbeterd met levodopa: 3,23 (95% BI van 1,64 tot 4,82; p<0,0001; I²=0%) op een **visuele analoge schaal** van 50 mm
 - ~ drie van de 218 patiënten zetten de behandeling stop, maar bij de patiënten op levodopa deden zich meer ongewenste effecten voor dan bij de placebogebruikers: OR 2,61 (95% BI van 1,35 tot 5,04; p=0,004).
- versus andere actieve producten:
 - ~ ernst van de symptomen (N=2) minder gedaald met levodopa dan met andere actieve producten: gemiddeld verschil van 5,25 (95% BI van 2,1 tot 8,4; p=0,001; I²=55%); niet-significant verschil versus pramipexol en significant verschil in het voordeel van cabergoline
 - ~ andere primaire uitkomstmaten: geen significant verschil tussen de groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat levodopa werkzaam is op korte termijn voor de behandeling van RLS. De toename van de RLS-symptomen als gevolg van langdurig gebruik van dopamine-agonisten is onvoldoende geëvalueerd.

Financiering van de studie: German Federal Ministry for Education and Research

Belangenconflicten van de auteurs: vier van de zes auteurs vermelden verschillende connecties met meerdere farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische Cochrane review is goed: duidelijke klinische vraag, goed omschreven methodologie, talrijke geraadpleegde bronnen, duidelijke omschrijving van de criteria voor de definitie van RLS, van de in- en exclusiecriteria en van de onderzoekspopulatie, primaire uitkomstmaten die overeenstemmen met de klinische vraag, goed onderbouwde of omschreven meetinstrumenten, correcte vermelding van de resultaten in overeenstemming met de vooropgestelde uitkomstmaten. De methodologie van deze studie voldoet dus aan de kwaliteitscriteria van de Cochrane Collaboration.

De vele methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies zetten echter een domper op deze positieve vaststelling. De Cochrane auteurs stelden verschillende vormen van bias vast in de studies. Adequaatheden van de sequentiële toewijzing, concealment of allocation, blinding, beschikbaarheid van alle data: al deze punten vormden een probleem, temeer daar niet alle oorspronkelijke auteurs antwoordden op de vele vragen van de Cochrane reviewers.

Interpretatie van de resultaten

Het RLS-syndroom omvat een geheel van symptomen die kunnen wisselen in de tijd, veroorzaakt soms veel ongemak en kan de slaap verstoren. De aandoening gaat echter niet gepaard met ernstige fysieke verwikkelingen. RLS kan volgen op een ferriprieve anemie, zwangerschap, nierinsufficiëntie, perifere neuropathie of een medicamenteuze behandeling, maar de oorzaak is over het algemeen niet bekend².

Omwille van de talrijke vormen van bias in deze studie, geven de auteurs toe dat de GRADE-score³ van hun resultaten in het beste geval slechts matig is. Volgens de Cochrane methodologie betekent dit dat verdere studies de besluiten van deze studie in belangrijke mate kunnen wijzigen. Enkele geselecteerde studies hebben duidelijke lacunes: de meesten includeerden minder dan 30 patiënten. Als gevolg hiervan is elk verder besluit onbetrouwbaar. Slechts één studie includeerde 301 patiënten. De diagnostische criteria vormen een ander probleem. Hoewel de studies moesten beantwoorden aan de diagnostische criteria van de International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)⁴, vinden we bij de criteria ook 'respons op dopamine-agonisten' terug, wat de resultaten van de eerste studies (versus placebo) zeker heeft beïnvloed en elke interpretatie bijna onmogelijk maakt. We vinden geen enkel NNT of NNH terug. De gemiddelde interventieduur van 24 dagen is te kort voor een chronisch gezondheidsprobleem. Geen enkele evaluatie liep over meerdere maanden of jaren, terwijl de huisarts zijn/haar patiënten gedurende lange periodes opvolgt en voor deze aandoening geen genoeg kan nemen met een evaluatie op korte termijn.

Omwille van het kleine aantal studies en patiënten was het niet mogelijk om de resultaten te analyseren in functie van de ernst van de aandoening, zelfs niet wanneer alle studies in de meta-analyse opgenomen werden. Voor de praktijk is er dus geen enkel besluit mogelijk: wat is de plaats van levodopa voor de behandeling van RLS ten opzichte van andere behandelingen, in functie van de ernst van de aandoening?

Op korte termijn is de risico/batenverhouding van levodopa, pramipexol of cabergoline misschien positief, maar het is mogelijk dat deze geneesmiddelen de symptomen op termijn kunnen verergeren. Bij langdurig gebruik van levodopa heeft 80% van de patiënten kans op verergering van de symptomen van RLS⁵. Deze geneesmiddelen hebben bovendien ongewenste effecten zoals nausea, slaperigheid, plotse slaapaanvallen, hallucinaties en psychiatrische stoornissen.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat de associatie van levodopa met een dopadecarboxylase-inhibitor op korte termijn werkzaam is bij patiënten met het RLS, waarbij de slaap grondig verstoord is. De studie heeft echter teveel methodologische beperkingen, zodat het niet mogelijk is om een aanbeveling te formuleren. We moeten de veiligheid van een medicamenteuze behandeling afwegen tegen de symptomen die enerzijds erg hinderlijk kunnen zijn, maar anderzijds niet leiden tot ernstige verwikkelingen.

Voor de praktijk

Er is geen enkele op evidentie gesteunde richtlijn beschikbaar over het RLS. Hoewel de niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende wetenschappelijk is onderzocht, is een niet-medicamenteuze behandeling met massage, rek oefeningen en slaaphygiënische maatregelen mogelijk⁶. Deze meta-analyse levert een beperkt bewijs voor het nut van levodopa, cabergoline of pramipexol, maar dit bewijs volstaat niet om een aanbeveling te formuleren. Bij erg storend RLS kan men de voordelen en de risico's van deze medicamenteuze behandelingen samen met de patiënt bespreken en als men uiteindelijk toch beslist om ze voor te schrijven, is een zeer nauwgezette opvolging noodzakelijk.

Referenties

1. Conti CF, de Oliveira MM, Andriolo RB, et al. Levodopa for idiopathic restless legs syndrome: evidence-based review. *Mov Dis* 2007;22:1943-51.
2. Syndrome des jambes sans repos d'origine médicamenteuse. *Rev Prescr* 2010;30:270-2.
3. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. URL: <http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm>
4. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
5. Behandeling van het «restless legs syndrome». *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;31:104-5.
6. Les jambes sans repos. *Rev Prescr* 2006;26:516-20.

Merknamen (oktober 2011)

- Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor: Levodopa / Benserazide Teva®, Prolopa®
- Cabergoline: niet geïndiceerd als antiparkinsonmiddel in België
- Pergolide: Permax®
- Pramipexol: Mirapexin®, Pramipexol Sandoz®, Pramipexol EC®, Pramipexol Mylan®, Sifrol®

Het quadrivalent vaccin tegen humaan papillomavirus ook voor mannen?

Duiding: P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

Referentie: Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van het quadrivalent HPV-vaccin om humaan papilloma virus (HPV) infecties en de klinische symptomen als gevolg van HPV bij mannen te voorkomen?

Achtergrond

Het HPV is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van genitale en anale wratten en kan bij mannen leiden tot carcinoom van de penis, anus en orofarynx¹. Genitale infecties komen evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. De meerderheid van de baarmoederhalscarcinomen en intra-epitheliale letsels hebben een verband met de HPV-types 16 en 18 en de meeste genitale wratten met de HPV-types 6 en 11. Het quadrivalent vaccin biedt bescherming tegen de HPV-types 6, 11, 16 en 18 en is bij vrouwen effectief voor de preventie van persisterende infecties en genitale aandoeningen als gevolg van deze HPV-types. In deze studie wil men de werkzaamheid onderzoeken van het quadrivalent vaccin tegen anogenitale infecties en genitale wratten veroorzaakt door de HPV-types 6, 11, 16 en 18 bij jongens en mannen van 16 tot 26 jaar.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: leeftijd tussen 16 en 23 jaar en in hun leven reeds één tot vijf vrouwelijke partners gehad voor heteroseksuele jongens en mannen (n=3 463); leeftijd tussen 16 en 26 jaar en 1 tot 5 mannelijke partners voor homoseksuele jongens en mannen (n=602)
- exclusiecriteria: genitale wratten of letsels niet veroorzaakt door het HPV.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- randomisatie over het quadrivalent vaccin (bestaande uit virus-lijke partikels van HPV-6, 11, 16 en 18 toegevoegd aan het adjuvans aluminiumhydroxide) (n=2 032) of placebo (n=2 033) op dag één, maand twee (± drie weken) en maand zes (± vier weken)
- bij inclusie bloedafname met HPV-serologie en anogenitaal uitstrijkje/biopsie
- controlebezoek op dag 1 en in de maanden 7, 12, 18, 24, 30 en 36 met biopsie bij vermoeden van HPV-gerelateerde letsels of andere letsels zonder bekende oorzaak, PCR-onderzoek naar HPV-DNA en systematische uitstrijkjes van penis, scrotum, perineale en peri-anaale streek (en intra-anaale voor de homoseksuele mannen)
- gemiddelde opvolgingsduur van 2,9 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van externe genitale letsels (penis, scrotum, peri-anaal) door HPV 6, 11, 16 of 18

- secundaire uitkomstmaten: incidentie van persisterende HPV-infectie, op basis van anogenitaal uitstrijkje of biopsie zes (± 1) maanden na de volledige vaccinatie; incidentie van externe genitale letsels veroorzaakt door eender welk HPV-type
- **modified intention to treat analyse** (mITT) met inclusie van alle patiënten (zowel wel als geen HPV-letsels of seropositief voor HPV bij inclusie) die minstens één dosis van het vaccin toegediend kregen en met minstens één opvolgbezoek
- per protocol analyse bij de mannen die seronegatief waren op dag één, van dag één tot maand zeven PCR-negatief waren zowel op biopsie als op uitstrijkje, de drie doses van het vaccin kregen, na maand zeven één of meerdere opvolgbezoeken hadden en nergens afweken van het onderzoeksprotocol.

Resultaten

- 175 patiënten gerandomiseerd maar niet opgenomen in de **modified intention to treat analyse** (82 in de gevaccineerde groep, 93 in de placebogroep)
- seroconversie voor alle HPV-types bij 97,4% van de patiënten
- resultaten: *zie tabel*
- ongewenste effecten: 69% in de gevaccineerde groep, 64% in de placebogroep; vooral pijn op de injectieplaats (60,1% in de gevaccineerde groep versus 53,7% in de placebogroep, p<0,001).

Besluit van de auteurs

Bij jongens en mannen tussen 16 en 26 jaar voorkomt het quadrivalent HPV-vaccin infectie met HPV-6, 11, 16 en 18 en de ontwikkeling van HPV-gerelateerde externe anogenitale letsels.

Tabel. Werkzaamheid van het vaccin versus placebo voor de primaire en secundaire uitkomstmaten, volgens intention to treat analyse en volgens per protocol analyse.

		mITT-analyse (n=4 055) (95% BI)	Per protocol analyse (n=2 805) (95% BI)
Primaire uitkomstmaat	Vermindering van externe genitale letsels	60,2% (40,8 tot 73,8)	83,8% (61,2 tot 94,4)
	Vermindering van letsels door HPV-types 6, 11, 16, 18	65,5% (45,8 tot 78,6)	
	Vermindering van genitale en peri-anaale wratten veroorzaakt door HPV-6 en 11	67,2% (47,3 tot 80,3)	89,4% (65,5 tot 97,9)
	Vermindering van intra-epitheliale letsels	NS	geen letsels in de gevaccineerde groep
Secundaire uitkomstmaat	Vermindering van de incidentie van persisterende infectie met alle HPV-vaccin types	47,8% (36 tot 57,6)	68,3% (57,1 tot 76,9)

Methodologische beschouwingen

De **power**berekening is duidelijk beschreven in de publicatie en het vooropgestelde aantal patiënten is bereikt. De werkzaamheid van het HPV-vaccin was reeds onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie². Voor de vier HPV-types bedroeg de seroconversie >99%. De keuze van Giuliano et al. voor een werkzaamheid van het vaccin van meer dan 20% of van meer dan 0% in de homoseksuele groep is dus zeer verwonderlijk. Om het effect van het vaccin te meten gebruikte men alleen virologische of klinische evaluatiecriteria. De immunogeniteit van het HPV-vaccin kan niet gelijkgesteld worden aan de werkzaamheid van het vaccin, hoofdzakelijk omdat er geen verband is aangetoond tussen de hoogte van de antistofniveaus en de bescherming tegen een HPV-infectie of tegen de ontwikkeling van intra-epitheliale letsels en/of kanker. De auteurs pasten een intention to treat analyse en een per protocol analyse toe. Een intention to treat analyse verdient de voorkeur, omdat deze de oorspronkelijke verdeling bij randomisatie behoudt en de kans op vertekening vermindert door patiënten die in de loop van de studie uitvallen niet te excluderen, wat in een per protocol analyse wel gebeurt³. In hun intention to treat analyse excluderen Giuliano et al. echter wel heel wat patiënten. Het gaat hier dus om een modified intention to treat analyse. Ontbrekende gegevens hebben ze ook niet vervangen (geen **imputatie**).

De resultaten zijn weergegeven in de vorm van een relatief risico en geven dus geen idee over de absolute risicoreductie. De gegevens over intra-epitheliale letsels waren niet in het protocol voorzien. Het is verwonderlijk dat in de opvolgbezoeken niet gesproken is over adviezen over risicoreductie en over verspreiding van condooms, zoals het CDC aanbeveelt⁴. Het protocol van deze studie roept dus een belangrijke ethische vraag op.

Resultaten in perspectief

Genitale infecties komen evenveel voor bij mannen als bij vrouwen. De kans om besmet te raken met een nieuw HPV-type bedraagt bij een seksueel actieve man 0,29 tot 0,39 per 1000 personen per maand, wat overeenkomt met het risico bij een vrouw. Er zijn echter verschillen in immuunrespons tussen mannen en vrouwen: meer vrouwen zijn HPV-positief (17,9% versus 7,9% van de mannen). Bij vrouwen zijn de antistofniveaus ook hoger. Mannen die op een natuurlijke wijze geïnfecteerd zijn met HPV, lijken een lagere immuunrespons te hebben. Dat zou gedeeltelijk de hogere prevalentie van HPV-infecties en de constante prevalentie en incidentie bij mannen van zeer verschillende leeftijden kunnen verklaren¹.

In 2009 verscheen een fase I/II-studie over het effect van het bivalente HPV-vaccin (HPV-16 en 18) bij Finse jongens tussen 10 en 18 jaar⁵. Deze jongeren kregen ofwel het bivalent HPV-vaccin, ofwel een vaccin tegen hepatitis als controle in een verhouding 2:1. Bij de inclusie was 11% van de deelnemers seropositief voor het HPV-16 of 18. Deze studie toonde aan dat het vaccin zeer immunogeen is: alle gevaccineerde jongeren hadden na twee maanden en na zeven maanden een seroconversie voor de HPV-types 16 en 18. Andere studies over het effect van het bivalent vaccin bij mannen zijn niet beschikbaar en dit vaccin is niet geregistreerd voor deze indicatie.

Het quadrivalent vaccin (HPV-6, 11, 16 en 18) is wel geëvalueerd in verschillende studies. In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 598 homoseksuele mannen was het risico om intra-epitheliale letsels te ontwikkelen verminderd bij ongeveer 78% van de mannen die vooraf HPV-negatief waren zowel bij serologie als bij uitstrijkje of biopsie⁶. In 2011 verscheen een studie over de kosteneffectiviteit van het HPV-vaccin bij jonge mannen⁷. Het vaccin was kosteneffectief op het vlak van vermindering van intra-epitheliale letsels, ongeacht de immunologische toestand. In een systematische review wordt gesuggereerd dat vaccinatie van mannen als beschermingsmaatregel tegen infectie bij de vrouw, slechts een klein voordeel heeft en niet nuttig is wanneer de vaccinatiegraad bij vrouwen hoog is⁸. Maar op het vlak van kosteneffectiviteit verhoogt het voordeel van vaccinatie bij mannen naarmate de vaccinatiegraad bij vrouwen daalt. Er is geen bewijs dat het HPV-vaccin de natuurlijke evolutie van een vóór de vaccinatie aanwezige infectie met HPV-6, 11, 16 en 18 beïnvloedt.

In de V.S. keurde het FDA in 2009 het gebruik van het quadrivalent HPV-vaccin goed voor mannen⁹. In België doet de Hoge Gezondheidsraad op dit ogenblik geen uitspraak over HPV-vaccinatie bij mannen. Om voor de gemeenschap nuttig te zijn, zou een vaccinatie volgens de NHC-Standaard Influenza en influenzavaccinatie moeten geëvalueerd worden aan de hand van zeven criteria (noot 34¹⁰).

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat het quadrivalent HPV-vaccin bij jongens en mannen tussen 16 en 26 jaar het risico van door deze HPV-types ontstane genitale wratten vermindert. De studie roept echter een belangrijk ethisch probleem op omdat er geen preventief informatief luik aan verbonden was. Zowel bij mannen als bij vrouwen mag een HPV-vaccinatie zeker niet onze aandacht voor het enorme belang van correcte baarmoederhalskanker-screening afzwakken.

Voor de praktijk

CDC¹¹ beveelt het quadrivalent HPV-vaccin aan bij mannen die nog geen seksueel contact hadden en bij jonge homoseksuelen, vooral de jongeren met weinig of geen partner(s). CDC vermeldt dat seksueel actieve jonge mannen ook baat kunnen hebben bij de vaccinatie, maar het voordeel is kleiner wanneer ze reeds geïnfecteerd zijn met het HPV. De hier besproken studie bevestigt dit positief advies. De potentiële doeltreffendheid van de vaccinatie moet nog geëvalueerd worden bij onze bevolking.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: National Center for Research Resources, Nationale Institute of Health en Merck die tussenkwam in alle stadia van de studie en de vaccins leverde.

Belangenconflicten van de auteurs: van de 20 auteurs zijn zeven auteurs tewerkgesteld bij Merck en verklaren 9 andere auteurs persoonlijk of via hun instituut vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's (o.a. Merck) voor diverse redenen.

Palliatief nut van zuurstoftherapie voor kortademigheid

Duiding: P. Clement, Departement Oncologie KU Leuven; Dienst Algemene Medische Oncologie, Leuvens Kankerinstituut UZ Leuven

Referentie: Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:784-93.

Klinische vraag

Wat is het effect van zuurstoftherapie in vergelijking met kamerlucht op het subjectieve gevoel van kortademigheid bij patiënten met een levensbedreigende ziekte in een palliatief stadium?

Achtergrond

Ernstige dyspnoe is een frequent optredend probleem bij chronisch zieke patiënten in het terminale stadium¹. Zuurstofdesaturatie bij inspanning kan vaak in verband gebracht worden met de onderliggende pathologie, maar de exacte oorzaak van een subjectief gevoel van kortademigheid blijft onduidelijk. In een palliatieve setting wordt zuurstof zeer vaak voorgeschreven met de bedoeling deze kortademigheid symptomatisch te verbeteren². Over het symptomatische nut van zuurstof bestaat echter geen evidentie^{3,4}. Om die reden werd een grote, dubbelblinde, gerandomiseerde studie uitgevoerd om de vraag te beantwoorden of zuurstof palliatief zinvol is in de bestrijding van dyspnoe.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 239 ambulante patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 73 jaar), met een PaO₂ in rust > 55 mmHg en hardnekkige dyspnoe in het kader van een terminale ziekte (volgens de behandelende arts)
- bijkomende inclusiecriteria: dyspnoe in rust of bij minimale inspanning van ≥ 3 op de **Medical Research Council-schaal**, maximale behandeling voor de onderliggende ziekte, levensverwachting van meer dan een maand
- exclusiecriteria: aan de voorwaarden voldoen voor langdurige zuurstoftherapie, anemie, recent acuut long- of hartprobleem (zoals embolus of infarct), cognitief deficit (MMSE <24), roken, voorgeschiedenis van hypercapnie met zuurstoftherapie.

Onderzoekopzet

- internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde studie
- 1/1 randomisatie tussen behandeling met zuurstof (n=120) of kamerlucht (n=119)
- de behandeling duurde zeven dagen, zuurstof (actieve concentrator) of kamerlucht (inactieve concentrator) werd via een neusbril toegediend aan 2 liter per minuut gedurende minstens 15 uur per dag
- opvolging met dagboek door de patiënten ingevuld, tweemaal per dag (bij het opstaan 's ochtends en bij het slapengaan 's avonds) voor kortademigheid en eenmaal per dag voor secundaire uitkomstmaten
- follow-up: zeven dagen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: kortademigheid door de patiënt gescoord op een numerieke schaal van 0 (=volledige afwezigheid van kortademigheid) tot 10 (=de ergst denkbare vorm van kortademigheid); een verschil van één punt werd als klinisch relevant beschouwd
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde dyspnoe in de voorbije 24 uur, ergste dyspnoe in de voorbije 24 uur, verdwijnen van dyspnoe in de voorbije 24 uur, functionele impact, slaapstoornissen, duizeligheid, angst, neusirritatie en epistaxis, levenskwaliteit.

Resultaten

- 6% studie-uitval
- ochtend-dyspnoe daalde gemiddeld met 0,9 (95% BI -1,3 tot -0,5) punten in de zuurstofgroep en met 0,7 (95% BI van -1,2 tot -0,2) punten in de controlegroep; p=0,504 voor het verschil tussen beide groepen
- avond-dyspnoe daalde gemiddeld met 0,3 (95% BI van -0,7 tot 0,1) punten in de zuurstofgroep en met 0,5 (95% BI van -0,9 tot -0,1) punten in de controlegroep; p=0,554 voor het verschil tussen beide groepen
- geen significant verschil tussen beide groepen in secundaire uitkomstmaten
- geen significant verschil tussen beide groepen in ongewenste effecten
- grotere respons bij patiënten met meer ernstige dyspnoe bij de start van de studie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zuurstoftherapie in vergelijking met kamerlucht geen bijkomend symptomatisch voordeel biedt voor de behandeling van hardnekkige dyspnoe bij patiënten met een terminale ziekte. Daarom moet men minder belastende interventies in overweging nemen na een korte beoordeling van het effect van zuurstoftherapie bij de individuele patiënt.

Financiering van de studie: fondsen van National Institutes of Health, Australian National Health and Medical Research Council, Duke Institute for Care at the End of Life, Doris Duke Charitable Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs: de sponsors waren niet betrokken bij de studie of de rapportering van de resultaten. Twee auteurs verklaarden dat ze vergoedingen kregen van verschillende firma's voor verschillende tussenkomsten, alle andere auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een methodologisch kwalitatief goede studie. De studie had voldoende **power** om een effect aan te tonen. Hoewel de randomisatie correct verliep zien we wel een licht onevenwicht tussen de behandelde groepen voor wat betreft de oorzaak van dyspnoe (68% COPD-patiënten in de controlegroep versus slechts 59% in de zuurstoftherapiegroep). Uit de basiskarakteristieken kunnen we ook opmaken dat het een heterogene populatie betreft. Dat is geen nadeel want daardoor weerspiegelt de studie zeer goed de klinische praktijk in de palliatieve zorg. Het is wel een raadsel wat men bedoelt met een 'andere oorzaak van dyspnoe', vooral omdat deze groep enkel vertegenwoordigd is in de zuurstofarm (13% versus geen in de controlegroep). Alle geïncludeerde patiënten kregen eenzelfde concentrator, bij de helft actief en bij de andere helft met uitschakeling van het interne alarm voor lage zuurstofconcentratie, en neusbril ter beschikking. Patiënten, mensen die de concentratoren installeerden, onderzoekers en verpleegkundigen waren geblindeerd wat de evaluatie van de subjectieve uitkomstmaat van dyspnoe betrouwbaar maakt. De onderzoekers beschouwden een vermindering van dyspnoe met één punt op een numerieke schaal van 0 tot 10 als klinisch relevant. Ze baseerden zich hiervoor echter op een systematische review die het minimaal belangrijke verschil berekende van verschillende instrumenten die de levenskwaliteit meten. De drempel om verschillen te onderscheiden is vastgelegd op ½ standaarddeviatie⁵. De auteurs geven geen rationele verklaring voor de keuze van zeven dagen als follow-up. Misschien kozen ze deze korte follow-up omdat de geïncludeerde patiënten een levensverwachting van nog minstens een maand hadden. Alleen patiënten waarvan alle gegevens op dag zeven bekend waren, werden in de analyse opgenomen. Het feit dat er meer patiënten in de controle-arm uitvielen vooraleer dag zeven te bereiken, is een mogelijke bias. Omdat de meeste van deze patiënten de studie echter verlieten nog voor de interventie werd gestart, is dit effect wellicht verwaarloosbaar.

Resultaten in perspectief

In het kader van palliatieve zorgverlening is het niet eenvoudig om grote, gerandomiseerde studies uit te voeren met geïnformeerde toestemming. De vraagstelling van deze studie is zeker relevant, omdat zuurstoftherapie vaak wordt voorgeschreven om dyspnoe symptomatisch te verbeteren², zonder dat dit ondersteund wordt door kwaliteitsvolle data^{3,4}. Een recente Cochrane Review met vier crossover studies kon geen substantieel effect aantonen van zuurstoftherapie bij terminale patiënten met kanker en terminaal hartfalen⁵. Ook de hoger beschreven studie bij terminale patiënten met $\text{PaO}_2 > 55$ mmHg toonde met zuurstoftherapie wel een subjectieve verbetering van de ademnood aan, maar dat effect verschilde niet van het effect bekomen met kamerlucht. In beide armen werd ten opzichte van de beginwaarde een relatieve reductie van 9 tot 18% van de ernst van de dyspnoe vastgesteld. De auteurs stellen dat deze reductie mogelijk klinisch relevant kan zijn. Maar of een absolute reductie van minder dan één punt op een numerieke schaal van 0 tot 10 wel degelijk klinisch relevant is, blijft echter de vraag. Een gelijkaardig gunstig effect wordt ook bereikt met een ventilator of een waaier⁶. Omdat dit soort eenvoudige maatregelen geen verhoogd risico geven van hypercapnie, zouden zij als een onschadelijk en goedkoper alternatief beschouwd kunnen worden. Alhoewel het effect van een behandeling met zuurstof niet bewezen is, wordt deze behandeling soms verkozen boven de standaardbehandeling met opioïden.

Dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over onderzoek toonde aan dat morfine het subjectieve gevoel van ademnood verbetert bij patiënten met maximaal behandelde COPD⁷. Een andere RCT bij terminale kankerpatiënten suggereerde dat midazolam aan morfine geassocieerd kan worden bij onvoldende effect van morfine alleen⁸.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat zuurstof vergeleken met kamerlucht, allebei toegediend met een concentrator en neusbril, geen meerwaarde biedt in de palliatieve behandeling van dyspnoe bij terminale patiënten met voldoende zuurstofsaturatie. Toediening van zowel zuurstof als kamerlucht gaat gepaard met een discrete verbetering van de dyspnoe en van de levenskwaliteit.

Voor de praktijk

Volgens recente richtlijnen moeten artsen gebruikmaken van voldoende effectieve behandelingen om dyspnoe bij terminaal zieke patiënten te bestrijden. Bij patiënten die geen ernstige hypoxie vertonen in rust, blijft morfine de eerstekeuzebehandeling. Zuurstoftherapie kan overwoegen worden om op korte termijn hypoxie te reduceren⁹. Deze studie bevestigt dat zuurstoftherapie weinig zinvol is om het subjectieve gevoel van dyspnoe bij palliatieve patiënten zonder zuurstofdesaturatie te bestrijden.

Referenties

- Lynn J, Teno JM, Phillips RS, et al. Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. *Ann Intern Med* 1997;126:97-106.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas B. Prescribing palliative oxygen: a clinician survey of expected benefit and patterns of use. *Palliat Med* 2005;19:168-70.
- Chevalier P, Sturtewagen J-P. Palliatieve zorg bij het levenseinde: zijn er bewijzen? *Minerva* 2008;7(9):132-5.
- Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med* 2008;148:147-59.
- Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
- Calbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:831-8.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003;327:523-8.
- Navigante AH, Cerchiotti LC, Castro AM, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38-47.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:141-6.

Transmucosaal fentanyl versus oxycodon instant voor doorbraakpijn bij patiënten met chronische pijn

Duiding: J. Devulder, Pijnkliniek UZ Gent, Vakgroep Anesthesiologie Universiteit Gent

Referentie: Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112:693-702.

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van transmucosaal fentanyl versus oxycodon instant bij chronische pijnpatiënten met doorbraakpijn?

Achtergrond

Chronische pijnpatiënten kunnen doorbraakpijn ervaren ondanks een goede pijncontrole onder langwerkende opioïden. Doorbraakpijn kan geassocieerd zijn met belangrijk functieverlies en psychologisch lijden¹. Meestal is deze pijn van korte duur en bereikt ze een piek na 10 minuten. Daarom is een snel inwerkende orale pijnstiller wenselijk om deze vorm van pijn te bestrijden. Kortwerkende orale opioïden, zoals oxycodon, al of niet in combinatie met paracetamol, bereiken hun pijnstillend effect pas na 30 tot 60 minuten. Dat is te laat om de piek van de doorbraakpijn te neutraliseren. In deze studie wordt het effect en de veiligheid vergeleken van twee snelwerkende opioïden: getitreerd transmucosaal fentanyl versus getitreerd oxycodon instant.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen en niet-zwangere vrouwen tussen 18 en 80 jaar met chronische pijn (≥ 3 maanden) als gevolg van diabetische perifere neuropathie, postherpetische neuropathie, trauma fibromyalgie, artrose, rugpijn, nekpijn, complex regionaal pijn (CRP) syndroom, chronische pancreatitis of kanker; orale inname van meer dan 60 mg morfine per dag of een equipotente dosis transdermaal fentanyl, oraal oxycodon of hydromorfon of een stabiele dosis van een ander opioïd gedurende minstens 7 dagen; stabiele pijnscore ($\leq 6/10$) 24 uur voor inclusie; één tot vier episodes per dag van doorbraakpijn, die minder dan vier uur duurden en minstens gedeeltelijk reageerden op toediening van een bijkomend opioïd
- exclusiecriteria: oncontroleerbare of snel toenemende pijn verschillend van doorbraakpijn; allergie of andere contraïndicatie voor het nemen van deze preparaten; een middelenslaving hebben of gehad de laatste vijf jaar (alcohol, medicaties), psychiatrische patiënten, vrouwen die borstvoeding gaven of patiënten waarvan een heelkundige ingreep in de nabije toekomst verwacht werd
- 486 patiënten gescreend waarvan uiteindelijk 323 geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar waarvan 40% mannen.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, **dubbelplacebogecontroleerde**, gerandomiseerde, cross-over studie
- voorafgegaan door twee open label titratiefasen waarbij voor alle patiënten de optimale dosis (voldoende pijnreductie voor minstens twee op drie episodes van doorbraakpijn) van transmucosaal fentanyl (200, 400, 600 of 800 μg) en oxycodon instant (15, 30, 45 of 60 mg) gezocht werd
- behandeling van tien episodes van doorbraakpijn met transmucosaal fentanyl (en niet-actief oraal instant product) versus oraal oxycodon instant (en niet-actief transmucosaal product)
- op verschillende tijdstippen werd via een elektronisch dagboek de pijnintensiteit geëvalueerd op een elfpunten schaal van 0 (=geen pijn) tot 10 (=ergst mogelijke pijn) en de pijnvermindering op een vijfpunten schaal van 0 (=geen) tot 4 (volledige remissie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in pijnintensiteit vóór en 15 minuten na inname, gemeten met een elfpunten schaal
- secundaire uitkomstmaten: verschil in pijnintensiteit en pijnverlichting vanaf 5 tot 60 minuten na inname, respectievelijk gemeten met een elf- en een vijfpunten schaal
- veiligheid en ongewenste effecten
- **modified intention to treat analyse.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 15 minuten na inname was de pijnintensiteit significant meer gedaald met transmucosaal fentanyl dan met oraal oxycodon instant: 0,82 (SD 1,12) versus 0,6 (SD 0,88) of een verschil van 0,22 punten (95% BI van 0,18 tot 0,29; $p < 0,0001$)
- secundaire uitkomsten:
 - ~ significant meer daling van pijnintensiteit met transmucosaal fentanyl versus oraal oxycodon op alle tijdstippen vanaf 5 tot 60 minuten na inname
 - ~ significant meer pijnverlichting met transmucosaal fentanyl versus oraal oxycodon op alle tijdstippen vanaf 10 tot 60 minuten na inname
- ongewenste effecten: geen verschil tussen fentanyl en oxycodon, 51% van de patiënten had last van minstens één nevenwerking, 12% stopte de behandeling omwille van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

Transmucosaal fentanyl resulteert in een snellere pijnstilling en wordt goed verdragen in vergelijking met oraal oxycodon instant voor de behandeling van doorbraakpijn bij opioïd tolerante patiënten.

Financiering van de studie: Cephalon, de firma die transmucosaal fentanyl op de markt brengt.

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur heeft belangen bij een andere firma; de tweede auteur heeft geen belangenconflicten en de derde en de laatste auteur werken voor Cephalon.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is van goede methodologische kwaliteit. Volgens de powerberekening zijn er voldoende patiënten geïncludeerd. Beide producten werden bij alle patiënten op een gerandomiseerde manier getitreerd tot de optimale dosis. De randomisatie en de blinding van de dubbelblinde fase verliepen correct. De gebruikte meetinstrumenten en de interpretatie van de klinische relevantie zijn voldoende onderbouwd.

Toch zijn er een aantal minpunten te vermelden: bij het nakijken van de studiepoulatie treft men voornamelijk patiënten aan met problemen van het bewegingsstelsel (rugpijn, nekpijn, fibromyalgie, traumapijn en CRP-syndroom); neuropathische pijn was ondervetegenwoordigd (3%) en er was slechts één patiënt met kankerpijn, die bovendien niet in de analyse was opgenomen. De gemiddelde pijnscore bedroeg 5,1 (SD 1,1) tijdens de voorbije 24 uur, wat er toch kan op wijzen dat bij de meeste patiënten de pijn onvoldoende onder controle was. Als gevolg van de titratiefase werd reeds van bij het begin een populatie geselecteerd die goed reageerde op de studiemedicatie. Bij 56 (17%) geïncludeerde patiënten in de dubbelblinde studie was de dosis van de studiemedicatie niet op een correcte manier getitreerd. Een sensitiviteitsanalyse met inclusie van deze groep toonde echter geen effect aan op het resultaat. Voor de werkzaamheidsanalyse includeerde men alleen patiënten met minstens één episode van doorbraakpijn, behandeld met fentanyl of oxycodon. Voor de ongewenste effecten daarentegen werden alle patiënten (ook de gescreende) in de analyse opgenomen. Het nut van oxycodon instant vergeleken met orale morfine is niet bewezen voor de indicatie doorbraakpijn². Een vergelijking tussen transmucosaal fentanyl en orale morfine (minder duur) waarvan de werking in deze indicatie wel is onderzocht zou veel leerrijker geweest zijn.

Interpretatie van de resultaten

Doorbraakpijn wordt beschreven als een korte pijnopstoot die zijn piekintensiteit bereikt na tien minuten en niet langer duurt dan vier uur. Drie vormen van doorbraakpijn zijn bekend: incident pijn, idiopathische pijn en einde dosis pijn³. Bij gecontroleerde chronische pijn treedt voornamelijk incident pijn op, vaak als gevolg van een activiteit of een beweging. Ze treedt zeer vlug op en duurt meestal slechts een half uur. Idiopathische pijn houdt meestal iets langer aan en de oorsprong is onbekend. Bij einde dosis pijn is de patiënt zo tolerant geworden aan de toegediende opioïden dat er een pijnopstoot komt geruime tijd voor het geplande toedieningstijdstip van het opioïd. Hier bestaat de behandeling uit een hogere dagdosis of een verkorting van de gebruikintervallen. De patiëntenpopulatie uit de hoger beschreven studie lijkt voornamelijk incident pijn te hebben alhoewel dit niet gespecificeerd is.

Uit de titratiefase bleek dat er een verband was tussen de optimale dosis transmucosaal fentanyl en de optimale dosis oraal oxycodon instant. Het pijnstillende effect van 200 µg transmucosaal fentanyl kwam overeen met 15 mg oraal oxycodon instant. Daarentegen was er geen verband tussen de basismedicatie en de getitreerde dosis oxycodon en fentanyl. Dit pleit ervoor dat men adjuvante pijnmedicatie eveneens moet titreren volgens de noodzaak van de patiënt. De auteurs vonden tussen beide producten een significant verschil van 0,22 punten op een schaal van 0 tot 10 voor de daling in pijnintensiteit 15 minuten na inname. We kunnen ons de vraag stellen of dit verschil klinisch relevant is. Uit een enquête na de studie bleek echter wel dat

de patiënten transmucosaal fentanyl statistisch significant beter apprecieerden dan oraal oxycodon instant. Er werden slechts 3 522 periodes bestudeerd gedurende een gemiddelde periode van 15,9 dagen. Uit deze studie kunnen we dan ook niet afleiden wat er op langere termijn zal gebeuren met de pijnintensiteit, het aantal episoden van doorbraakpijn en het gedrag (zoals gewinning) van de patiënt. Een Cochrane analyse over doorbraakpijn bij kankerpatiënten besloot dat men met oraal transmucosaal fentanyl lagere pijnintensiteit scores en betere pijnstillingsscores bereikte dan met placebo (1 studie) en morfine (1 studie met 75 patiënten)⁴.

Ongewenste effecten

Van de 320 patiënten die de studiemedicatie kregen rapporteerden 162 patiënten minstens één ongewenst effect. De ongewenste effecten waren typisch voor opiaten. Nausea kwam het frequentst voor. De ongewenste effecten traden voornamelijk op tijdens de titratiefase. Desondanks stopten toch nog 39 patiënten de studie wegens ongewenste effecten, 33 tijdens de titratiefase en 3 tijdens de dubbelblinde fase.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat transmucosaal fentanyl de doorbraakpijn beter onderdrukt dan oraal oxycodon instant bij een geselecteerde groep chronische pijnpatiënten met problematiek van voornamelijk het bewegingsapparaat, en die vooraf goed reageerden op de te onderzoeken behandelingen. Het verschil in effect tussen beide preparaten is echter klinisch beperkt relevant.

Voor de praktijk

De SIGN-richtlijn over de aanpak van doorbraakpijn bij chronische pijnpatiënten met kanker beveelt aan om doorbraakpijn op een correcte manier te diagnosticeren en te behandelen met een snelwerkend opiaat. Deze richtlijn spreekt zich niet uit over een verschil in werkzaamheid tussen verschillende producten⁵. In deze studie bleek transmucosaal fentanyl meer en sneller pijnverlichting te geven dan oraal oxycodon instant, maar de verschillen waren klinisch weinig relevant. Alhoewel er in vergelijking met oxycodon tienmaal méér nausea voorkwam, stopten niet méér patiënten met transmucosaal fentanyl omwille van ongewenste effecten. In tegenstelling tot oxycodon instant is transmucosaal fentanyl nog niet op de markt in België.

Referenties

1. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34.
2. Oxycodone, forme à libération immédiate : pas plus d'utilité démontrée que pour la forme LP. *Rev Prescr* 2005;25:9-1 à 9-3 (site web).
3. McCarberg B. The treatment of breakthrough pain. *Pain Medicine* 2007;8(Suppl1):S8-13.
4. Zepetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. November 2008.

Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil

P. Chevalier

Soms gebruikt men in studies specifieke scores om de resultaten weer te geven. Voor een correcte interpretatie moet de clinicus weten vanaf welk verschil het resultaat klinisch relevant wordt. Een minimaal klinisch relevant verschil is gedefinieerd als het kleinste verschil in score dat de patiënt als gunstig ervaart en dat, indien er geen storende ongewenste effecten en geen extreem hoge kosten zijn, de arts motiveert om de bestaande behandeling van de patiënt te wijzigen¹.

Als de score uitgedrukt is in mm op een visuele analoge schaal (VAS), dan bepaalt men hoeveel mm verschil nodig is om een klinisch relevant resultaat te bekomen. Als het om een numerieke score gaat, geldt dezelfde interpretatie. Bijvoorbeeld: de ADAS-cog-score (Alzheimer's Disease Assessment Scale voor de beoordeling van de cognitieve functies) varieert van 0 tot 70 en over het algemeen neemt men aan dat een verandering van 7 punten klinisch relevant is².

Het bepalen van deze drempelwaarde voor een klinisch relevant verschil is belangrijk voor de berekening van de steekproefgrootte in functie van de gewenste power van de studie.

In 2011 verscheen een systematische review die een belangrijk praktisch probleem illustreert bij het vastleggen van de drempelwaarde in studies over pijn³. In de 74 geïncludeerde studies was er een zeer grote variatie in de gekozen drempelwaarden: van 4 tot 40 mm op een VAS-schaal, en van 15 tot 55% op een numerieke schaal. De auteurs van deze review stelden ook vast dat er in de oorspronkelijke studies frequent verwarring was tussen de geobserveerde verschillen op het niveau van de studie-armen en op het individuele niveau van de patiënt (voor de ene patiënt kan een ervaren verbetering van de pijn boven de drempelwaarde liggen en voor een andere patiënt kan die klinisch ervaren verbetering onder de drempelwaarde liggen).

Na hun conclusies wijzen de auteurs erop dat er reeds eerder via consensus aanbevelingen geformuleerd zijn voor studies die pijn evalueren. De meeste studies passen deze echter nauwelijks toe. Tot slot formuleren de auteurs zelf aanbevelingen voor het bepalen van een klinisch relevante drempelwaarde bij de evaluatie van pijn.

Welke zijn de noodzakelijke elementen uit hun discussie die een veralgemening verdienen?

- ~ noodzaak om de klinisch relevante drempelwaarde vast te leggen zowel op het niveau van een groep (studie-arm) als op het individuele niveau; de resultaten hebben betrekking op deze precieze criteria
- ~ duidelijk onderscheid maken tussen een klinisch relevant verschil en de kleinste merkbare verandering (die vaak de standaardfout van de meting is).

De auteurs geven nog meerdere aanwijzingen voor de evaluatie van pijn. Ze wijzen vooral op de noodzaak om bij de beoordeling van chronische pijn zowel het gemiddelde verschil tussen de studie-armen als het percentage responders te vermelden om het effect op individueel niveau te evalueren.

Minerva benadrukte reeds herhaaldelijk dat we in de eerste plaats kijken of er een statistisch significant verschil is voor een resultaat om nadien te beoordelen of dit verschil ook klinisch relevant is. Bijvoorbeeld: ook al leidt indacaterol voor de behandeling van COPD in vergelijking met tiotropium tot een statistisch significante verbetering van de ESW, het verschil ligt wel onder de klinisch relevante drempelwaarde⁴. De Transparantiecmissie in Frankrijk is hierover trouwens dezelfde mening toegedaan⁵.

De systematische review die we hier kort toelichten in dit methodologisch artikel illustreert de problemen die zich kunnen voordoen bij het bepalen van de klinisch relevante drempelwaarde voor een uitkomstmaat met een numerieke score. Ook andere aspecten spelen hierbij een rol. Daar zullen we in een volgende reeks artikelen dieper op in gaan.

Referenties

1. Jaeschke R, Singer J, Guyatt CH. Measurement on health status. Ascertainning the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
2. Geneesmiddelen bij dementie. Transparantiefiche Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Juli 2008.
3. Ruysen-Witrand A, Tubach F, Ravaud P. Systematic review reveals heterogeneity in definition of a clinically relevant difference in pain. *J Clin Epidemiol* 2011;64:463-70.
4. Chevalier P. Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2011;10(1):10-1.
5. Haute Autorité de Santé. ONBRESZ BREEZHALER. Avis de la Commission de la Transparence, 15 décembre 2010.

Bêta(β -)coëfficiënt

In de meta-analyse van Jackson et al., is de β de coëfficiënt voor vermindering van het gestandaardiseerd gemiddeld verschil voor hoofdpijn in functie van de behandelingsduur (met tricyclische antidepressiva). Een β -coëfficiënt van -0,11 betekent dat voor iedere bijkomende week behandeling met een tricyclisch antidepressivum, de frequentie van hoofdpijn daalt met 0,11 standaarddeviaties.

Dubbel placebo (Eng: double dummy)

Wanneer men op geblindeerde wijze twee behandelingen wil evalueren die op een verschillende wijze worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Een voorbeeld: bij de vergelijking van een oraal en een subcutaan toegediend anticoagulans zal de groep die met het orale product wordt behandeld, ook subcutaan een placebo krijgen en zal de groep die met het subcutane product wordt behandeld, een oraal placebo krijgen.

Gemiddeld verschil

Het gemiddelde verschil is het verschil tussen de gemiddelden van de resultaten in de twee studie-armen voor een bepaalde uitkomstmaat.

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (Eng: Standardised Mean Difference - SMD)

Het gestandaardiseerd gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

 I^2 van Higgins

De I^2 van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I^2 is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I^2 niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een $I^2 < 25\%$ duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en $> 50\%$ op belangrijke heterogeniteit.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Wanneer voor sommige variabelen gegevens ontbreken bij sommige personen, kunnen de resultaten van een analyse die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden, vertekend worden. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken: benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt, 'multiple imputation'. Zie ook: Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken..... Minerva 2008;7(7):112.

Medical Research Council dyspnoe schaal

Met deze schaal meet men de ernst van dyspnoe aan de hand van een score variërend van 1 tot 5 (op basis van Fletcher et al.)*.

- score = 1 betekent alleen dyspnoe bij zware inspanning
- score = 3 betekent dyspnoe bij het stappen in eigen tempo (of

trager stappen dan iemand van dezelfde leeftijd omwille van kortademigheid)

- score =5 betekent dyspnoe bij uit- en aankleden.

* Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn MB, et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. British Medical Journal 1959;2:257-66.

Modified intention to treat analyse (mITT)

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dat betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, worden betrokken in de analyse, ongeacht of ze de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Aan deze strikte intention to treat analyse kunnen min of meer belangrijke wijzigingen aangebracht worden: minstens één dosis van een geneesmiddel ingenomen hebben, minstens één evaluatie ondergaan in de loop van de studie, enz... Hier gaat het dan om een modified intention to treat analyse.

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). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Standaarddeviatie - SD (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

'Trim and fill'-methode

Deze methode laat toe om in een meta-analyse te corrigeren voor publicatiebias. Wanneer de funnel plot asymmetrie vertoont, worden de asymmetrische studies (die rechts van de funnel voorkomen zonder spiegelbeeld links) eerst verwijderd of 'getrimd'. Uit de symmetrische funnel plot die daaruit ontstaat, wordt vervolgens een nieuw gemiddelde geschat. Daarna wordt de symmetrische funnel plot opnieuw opgevuld (filled) met de getrimde studies en hun spiegelbeelden waaruit dan een gecorrigeerd betrouwbaarheidsinterval kan worden berekend.

Visueel Analoge Schaal - VAS (Eng: visual analogue scale)

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).

Minerva stelt voor:

~ **themadossiers** ~

een nieuwe rubriek op de website

Het eerste dossier is online beschikbaar en gaat over de **nieuwe orale anticoagulantia** (niet vitamine K-antagonisten).

In dit dossier vindt u een samenvatting van alle Minervaduidingen over de orale anticoagulantia, voorzien van vergelijkende tabellen en met rechtstreekse verwijzing naar de publicaties.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Sporten verbetert de HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes mellitus?** J. Wens

Bespreking van: Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2253-62.

Besluit van Minerva: een combinatie van aërobe training en weerstandstraining zorgt na zes tot negen maanden voor een geringe daling van HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes. Wanneer de training zich focust op één aspect (aëroob of weerstand) is het effect op HbA1c niet meer significant versus een controlegroep zonder training.

- **Doeltreffendheid en veiligheid van orale antidiabetica voor de behandeling van type 2-diabetes:**
update P. Chevalier

Bespreking van: Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154:602-13.

Besluit van Minerva: bij directe vergelijking van de OAD voor de behandeling van type 2-diabetes bevestigt deze systematische review het primordiale belang van metformine in monotherapie of in associatie op het vlak van werkzaamheid en veiligheid in vergelijking met andere orale antidiabetica.

- **Type 2-diabetes: olmesartan voor de preventie van microalbuminurie?** P. Chevalier, G. Verpooten

Bespreking van: Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al; ROADMAP trial investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011;364:907-17.

Besluit van Minerva: globaal gezien kunnen we uit deze studie niet besluiten dat olmesartan systematisch een klinisch voordeel heeft voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen (door het optreden van microalbuminurie te vertragen).

- **Wat toevoegen bij onvoldoende gecontroleerde diabetes met metformine + hypoglykemiërend sulfamide?** P. Chevalier

Bespreking van: Gross JL, Kramer CK, Leita CB, et al, Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of anti-hyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154:672-9.

Besluit van Minerva: de verschillende behandelingen die men mogelijk kan toevoegen aan de associatie van metformine en een hypoglykemiërend middel, verschillen onderling niet qua effect op HbA1c; men dient iedere behandelingsoptie per patiënt af te wegen en rekening te houden met de mogelijke ongewenste effecten.

- **Memantine in monotherapie: nog steeds geen bewijs van een gunstig effect** P. Chevalier

Bespreking van: Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Arch Neurol 2011;68:991-8.

Besluit van Minerva: de resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat memantine geen significant effect heeft bij de lichte vorm van de ziekte van Alzheimer. De meta-analyse bevestigt ook dat memantine geen klinisch relevant effect heeft bij de matige tot ernstige vorm (MMSE <20).