



Inhoud oktober 2016 volume 15 nummer 8

Editoriaal

Wat als de apotheker medicatie zou gaan voorschrijven?

Barbara Claus, Marleen Haems

188

Minerva

- Wat is de werkzaamheid en veiligheid van prucalopride voor de behandeling van chronische obstipatie bij mannen?
Raf Bisschops 191
- Betahistine op lange termijn effectief als behandeling voor de ziekte van Ménière?
Ingeborg Dhooge, Nicole Weegerink 195
- Vroegtijdige versus laattijdige start van palliatieve zorg bij kankerpatiënten?
Peter Pype 199
- (On)verzadigde vetzuren en mortaliteit
Patrick Mullie 203
- Oxybutynine voor overmatig zweten?
Isabelle Hoorens, Katia Ongenae 207

EBM-begrippen

NNH op basis van een meta-analyse

Barbara Michiels

210



Wat als de apotheker medicatie zou gaan voorschrijven?

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent en Marleen Haems, Beroepsmanagement Koninklijk Oost-Vlaams Apothekersgild (KOVAG); Vlaams Apothekersnetwerk (VAN)

De apotheker die medicatie voorschrijft, is een zeer ongewone stelling in ons huidige zorglandschap. Hoe kunnen we deze quote het best plaatsen in een Belgische context? Apothekers hebben vandaag een adviserende rol, wettelijk afgebakend in het KB 78 van 10 november 1967 met richtsnoeren in een recenter KB van 21 januari 2009. De meest bekende adviesverstrekking is een eerste en tweede uitgiftebegeleiding voor chronische medicatie (bv. bij astmamedicatie als gehonoreerde verstrekking (1)) of het controleren van belangrijke interacties in de recente medicatielijst. Bij dit laatste maakt men meestal gebruik van het ingebouwde softwarepakket Delphi Care en kan men via het Gedeeld Farmaceutisch Dossier (GFD) - na een *eHealth consent* door de patiënt (2) - ook geneesmiddelen afgeleverd door andere apotheken analyseren. Er wordt voorts hard gewerkt aan meer geavanceerde clinical-decision-supportsystemen (3).

Het gaat bij farmaceutisch advies ook om het accentueren van zeer gebruiksgerichte aandachtspunten voor de patiënt - in het verlengde van het voorschrift, zoals: innemen in rechtopstaande positie, 's avonds, los van voeding. Onder het motto dat vier ogen meer capteren dan twee kan een doorlichting van het geneesmiddelenprofiel van een patiënt door een apotheker-geneesmiddelen specialist bijdragen tot een veilige, effectieve en soms zelfs meer kosteneffectieve zorg (4,5). In een recent editoriaal van Minerva wordt tevens de bijdrage van de apotheker in het bevorderen van therapietrouw doorgelicht (6).

Overleg tussen huisartsen en apothekers is noodzakelijk. Naast het individuele casusgebonden telefonische overleg, kent het structurele overleg een sterke uitbreiding. Via Vitalink (7), een initiatief van de Vlaamse overheid om de informatie over medicatie interprofessioneel met elkaar te verbinden, wordt gewerkt aan een gemeenschappelijk medicatieschema dat ook voor de patiënt en de thuisverpleegkundige toegankelijk is. Zowel huisartsen als apothekers kunnen een medicatieschema initiëren en wijzigen. Als de apotheker het medicatieschema wijzigt, heeft de huisarts gedurende 48 uur de tijd om de wijziging aan te passen of ongedaan te maken. Na het uitpuren van kinderziekten zal deze evolutie ontegensprekelijk een meerwaarde vormen: de combinatie van alle Vitalink-gegevens (medicatieoverzicht van alle voorschrijvers, inclusief geregistreerde OTC-afleveringen uit het GFD) moet leiden tot een eenduidig medicatiebeleid. In Wallonië en in het Brussels Gewest zijn met het netwerk Santé Wallon (8) en met het gezondheidsnetwerk Abrumet (9) gelijkaardige initiatieven gestart. Daarnaast vormt het erkennen en subsidiëren van het Medisch Farmaceutisch Overleg (MFO), waarbij huisartsen en huisapothekers lokaal rond een specifiek thema overleggen en tot meetbare afspraken en richtlijnen komen, ongetwijfeld een positieve stimulans (wet van 14 juli 1994 met uitvoerend KB van 3 april 2015).

Een Canadese studie, de Rx EACH Trial (10), uitgevoerd in 56 officina-apotheken in de provincie Alberta, ging een stap verder. Apothekers spoorden proactief cardiovasculaire hoogrisicopatiënten op en gaven niet alleen farmaceutisch advies maar stelden ook dosissen bij, schreven nieuwe medicatie voor of bouwden medicatie af tot stop. Daarvoor moest de patiënt aan strikte inclusievereisten voldoen: diabetes, chronisch nierfalen (volgens opeenvolgende eGFR- en/of albumine over creatinineratio (ACR)-metingen), voorafgaande perifere, cerebro- of cardiovasculaire belasting en/of een Framinghamrisico $\geq 20\%$ met minstens 1 ongecontroleerde factor (bloeddruk, LDL-cholesterol, HbA1c of roken). De apotheker had een uitgebreid gamma aan tools ter beschikking: CardioVascularDisease-scoretabellen per ziektebeeld, de huidig voorgeschreven medicatie en de mogelijkheid tot het consulteren/aanvragen van laboratoriumtesten. Hij was ook verplicht een reeks leermodules te volgen.

In de finale dataset met 370 patiënten die na randomisatie en stratificatie per apotheek de interventie ontvingen (vergeleken met 353 patiënten met ‘klassieke’ farmaceutische zorg), zag men in de 3 maanden follow-up per patiënt diverse fijnregelingen, opstart- en stoporders in alle klassen van de geconsulteerde geneesmiddelen (van diabetes-, over hypolipemiërende tot antihypertensieve geneesmiddelen). Het berekende cardiovasculaire basisrisico was bij aanvang van de studie gelijkend tussen de gerandomiseerde groepen (26.6% (SD 19.3) in de controle- en 25.6% (SD 17.8) in de interventie-arm) en de scores divergeerden na 3 maanden follow-up significant in het voordeel van de interventie.

Hoe kunnen we deze uitbreiding van het takenpakket van de apotheker verklaren? Eerst en vooral moet men de functie van apotheker als voorschrijver in deze studie bovenop zijn adviserende functie, de ‘klassieke’ farmaceutische zorg, plaatsen in een historische context die eigen is aan het Noord-Amerikaanse continent. Een relatief tekort aan artsen in de jaren 80 enerzijds en de snel groeiende incidentie van patiënten met hoog cardiovasculair risico met hieraan gekoppeld zware financiële implicaties voor de gezondheidszorg anderzijds (11) hadden de rol van de apotheker in het farmacotherapeutische beleid onmisbaar gemaakt. Het halen van de *Million Hearts goal* in 2017 – de preventie van 1 miljoen hartaanvallen – vroeg bovendien een hoge inzet op de eerstelijnszorg (12). De apotheker is binnen deze optiek een zeer toegankelijke zorgverstrekker om patiënten te capteren. De studie zelf meldt verder ook dat een cardiovasculaire risicoanalyse van de patiënt eerder niet standaard door de Canadese huisartsen gebeurde.

In de provincie Alberta in Canada (maar ook in de meeste staten van de VS) wordt de apotheker sinds jaar en dag gehonoreerd voor medicatiemanagementverstrekingen. Er is steeds een (online) communicatie van elke wijziging van het medicatieschema met de huisarts. Het aanvragen van laboratoriumanalyses en het opmaken van de-novo-voorschriften werden in de Rx EACH-studie onder deze paraplu geplaatst. Het nieuwe gegeven in de studie was dat er geen voorafgaande goedkeuring voor de medicatiewijziging nodig was.

In de Belgische gezondheidszorg kennen we vandaag - naast de mogelijkheid van de apotheker om het Vitalink-medicatieschema in bepaalde dringende situaties te wijzigen (bijvoorbeeld tijdens wachtdiensten) - al enkele voorbeelden binnen het ziekenhuis waarbij de apotheker deelaspecten van het medicatievoorschrift voor zijn rekening neemt. Denken we bijvoorbeeld aan een dubbelblinde klinische studie waarbij de apotheker de enige niet-geblindeerde partner was om per protocol de dosis op basis van gestandaardiseerde laboratoriumwaarden aan te passen of nog, de fijnregeling van een antibioticumkuur binnen het multidisciplinaire antimicrobieel team bij te sturen op basis van nierfunctie, interactie en soms zelfs farmacokinetiek. Die laatste werkwijze contracteert de apotheker om zijn functie als ‘*patient-oriented consultative care manager*’ (liever dan ‘*prescriber*’) op afgesproken basis op te nemen.

In onze contreien is de drempel tot de huisartsgeneeskundige zorg gunstig laag; dit geldt a fortiori voor de officina’s (gemiddeld 100 patiëntcontacten per dag per officina). De vraag stelt zich dan ook of er niet moet worden nagedacht over een uitgebreidere samenwerking tussen huisartsen en huisapothekers zodat via opportunistische screening beide elkaar aanvullen en het aandeel patiënten dat onterecht buiten het cardiovasculaire risicobeheer valt, kleiner wordt.

Wat zijn dan de minimale randvoorwaarden om tot een meer geïntegreerde eerstelijnszorg te komen waarin elke zorgverstrekker zijn consultatieve functie heeft? Een eerste en essentiële stap is het uitwerken van gemeenschappelijke richtlijnen waarin de elkaar aanvullende rollen van de huisarts en van de huisapotheker duidelijk worden omschreven. Via het MFO kan dit worden uitgerold en geïmplementeerd.

Ten tweede moet het gedeelde platform ook informatie over essentiële laboratoriumparameters, allergieën, gerapporteerde bijwerkingen kunnen delen. Bij uitbreiding kan men op dit platform de evaluatie van het cardiovasculair risico door de apotheker plaatsen op de wijze zoals ze in de studie gerapporteerd wordt. De Canadese studie vormt dus een trigger om de communicatie op een gestructureerde en hoogkwalitatieve wijze te organiseren. Het is tevens een pleidooi voor het efficiënter opvolgen van therapieën, denk maar aan slaapadvies en advies bij de afbouw van benzodiazepinegebruik (13).

Ter illustratie zijn meer dan 750 Vlaamse apothekers ingeschreven in een interactief vormingsprogramma over de GheOP³s-methode voor het uitvoeren van een *medication review* bij ouderen met polyfarmacie op basis van het GFD (14). Door het gebrek aan de beschikbaarheid van klinische parameters in de Belgische apotheek dient dit nog beperkt te blijven tot dié aandachtspunten waarvoor deze laboratoriumwaarden niet nodig zijn.

Besluit

Elektronische toepassingen laten toe om steeds meer gegevens van patiënten te delen met verschillende hulpverleners. De uitdaging hierbij is om door efficiënt gebruik van deze gegevens de zorg voor de individuele patiënt te optimaliseren. Een zorgvuldig gegevensbeheer en de organisatie van de samenwerking tussen de verschillende hulpverleners enerzijds en de patiënt anderzijds spelen hierbij een belangrijke rol.

Referenties

1. Farma Flux: http://www.farmaflux.be/?asp_faq=hoe-geeft-de-patient-zijn-toestemming-om-zijn-medicatiehistoriek-te-delen#overzicht (website geraadpleegd op 4 september 2016).
2. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al. Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J* 2008;31:790-9.
3. Bogaerts C. Farmaceutische zorg-aandachtspunten in de software. *Farmazine* 2015;51:10-1.
4. Laekeman G. De apotheker vermindert medicatiefouten. *Minerva* 2013;12(4):43-4.
5. Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012;379:1310-9.
6. Laekeman G. Therapietrouw: mens en techniek. [Editoriaal] *Minerva* 2016;15(6):134-5.
7. Vitalink: <http://www.eenlijn.be/index/vitalink> (website geraadpleegd op 4 september 2016).
8. Santé Wallon: <https://www.reseausantewallon.be/FR/professionals/Pages/default.aspx> (website geraadpleegd op 4 september 2016).
9. Abrumet: <https://www.abrumet.be/NL/professionals/Pages/default.aspx> (website geraadpleegd op 4 september 2016).
10. Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk: the multicenter randomized controlled Rx EACH trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(24):2846-54.
11. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006;47:345-51.
12. Ritchey MD, Wall HK, Gillespie C, et al; Division for Heart Disease and Stroke Prevention, CDC. Million hearts: prevalence of leading cardiovascular disease risk factors - United States, 2005-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:462-7.
13. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:890-8.
14. Tommelein E, Petrovic M, Somers A, et al. Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool. *J Public Health (Oxf)* 2016;38:e158-70.

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van prucalopride voor de behandeling van chronische obstipatie bij mannen?

Referentie

Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:741-8.

Duiding

Raf Bisschops, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, Dienst maag-, darm- en leverziekten

Klinische vraag

Wat is bij mannen ouder dan 18 jaar met chronische obstipatie volgens de Rome III-criteria het effect van drie maanden behandeling met prucalopride versus placebo op het aantal spontane ontlastingen?

Achtergrond

Chronische obstipatie is een vaak voorkomend gezondheidsprobleem met een geschatte prevalentie van ongeveer 14% (1). In vele gevallen heeft ze ook een belangrijke impact op de levenskwaliteit (2). Ondanks een optimale behandeling met klassieke laxeer middelen (3,4) blijven sommige patiënten klachten vertonen (5). Prucalopride, een 5-HT₄-serotoninereceptoragonist die de intestinale motiliteit stimuleert, zou voor deze patiënten een oplossing kunnen bieden. Vier dubbelblinde RCT's (6-9) konden een significante verbetering in stoelgangsfrequentie met prucalopride versus placebo aantonen. Omdat mannen slechts 10% van de studiepopulatie uitmaakten, weten we niet of dit effect veralgemeend kan worden.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 374 mannen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 58,5 (SD 16,91) jaar) met chronische obstipatie volgens de **Rome III-criteria** sedert gemiddeld 9,2 (SD 11,63) jaar; 9,7% en 28% had respectievelijk geen en gemiddeld geen tot één spontane ontlasting per week
- exclusiecriteria: medicatie geïnduceerde obstipatie, secundaire obstipatie (metabool, endocrien, neurologisch, organische aandoeningen van het colon), voorgeschiedenis van colonheelkunde, voorgeschiedenis van kanker, hart- en vaatziekten, lever- en longaandoeningen, endocriene, neurologische, metabole of psychiatrische ziekten, voorafgaand gebruik van prucalopride.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie

- **stratificatie** op basis van land (66 centra in België, Bulgarije, Tsjechië, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Nederland, Polen, Roemenië, Verenigd Koninkrijk) en aantal volledige ontlastingen per week (0 of >0) tijdens een run-in-fase van 2 tot 4 weken
- twee studiegroepen: placebo (n=186) versus prucalopride (n=184) (in te nemen vóór het ontbijt; 1x 2 mg/d voor mannen < 65 jaar of 1x1 mg/d voor mannen ≥ 65 jaar met eventuele verhoging naar 1x2 mg/d bij onvoldoende respons (<3 spontane ontlastingen na 2 tot 4 weken)
- gebruik van prokinetica, cholinesterase-inhibitoren, anticholinergica en laxativa niet toegestaan met uitzondering van bisacodyl als redmedicatie indien er geen ontlasting na drie opeenvolgende dagen plaatsvond

- patiënten vulden een dagboek in met frequentie van ontlasting, consistentie van stoelgang, mate van persen tijdens ontlasting (niet, mild, matig, ernstig, zeer ernstig), gevoel van volledige evacuatie na ontlasting (wel of niet), gebruik van bisacodyl
- follow-up in het studiecentrum na 2,4,8 en 12 weken behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: percentage patiënten met een gemiddelde van ≥ 3 spontane ontlastingen per week (gedefinieerd als “responder”) tijdens de 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: consistentie van stoelgang, mate van persen tijdens ontlasting, gebruik van bisacodyl, globale inschatting van de patiënt wat betreft de ernst van de obstipatie op een 5 punten-schaal, **Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)** en **Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)-vragenlijst**, behandelingsgebonden ongewenste effecten
- **modified-intention-to-treat-analyse** (minstens één studiemedicatie en geen inbreuk op “richtlijnen van Good Clinical Practice” (10))

Resultaten

- studie-uitval was 15% in beide groepen; 12 patiënten werden niet opgenomen in de analyse wegens inbreuk op Good Clinical Practice in één centrum
- tijdens de 12 weken behandeling had 37,9% in de prucalopride- versus 17,7% in de placebogroep gemiddeld ≥ 3 spontane ontlastingen per week ($p < 0,0001$ voor het verschil); het verschil was tevens statistisch significant in de weken 1-4, 5-8 en 9-12 alsook voor de subgroepanalyses per land en naargelang 0 versus > 0 ontlastingen per week tijdens de run-in-fase
- gedurende de hele studieperiode vonden in de prucalopride- versus de placebogroep statistisch significant minder patiënten hun obstipatie ernstig tot zeer ernstig (22% versus 30%; $p < 0,05$ voor het verschil) en hadden de patiënten minder nood aan bisacodyl als redmedicatie (gemiddeld 0,6 (SD 1,56) versus 1 (SD 1,76) per week)
- voor de PAC-SYM-score ($p = 0,0623$) was er geen en voor de PAC-QOL-score ($p = 0,0158$) was er wel een statistisch significante verbetering ten voordele van de prucalopridegroep
- er was geen statistisch significant verschil in aantal therapiegebonden ongewenste effecten (42,4% met prucalopride versus 34,4% met placebo; RR=1,23 met 95% BI van 0,95 tot 1,60) en evenmin in medicatiestop wegens ongewenste effecten (3,3% versus 3,8%); 20% in de prucalopride- versus 14% in de placebogroep had gastro-intestinale klachten en 9% versus 4% klaagde van hoofdpijn.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat prucalopride werkzaam is als behandeling voor chronische obstipatie bij mannen. Er is een gunstig veiligheidsprofiel en de medicatie wordt goed verdragen.

Financiering van de studie

Shire-Movetis nv financierde de studie.

Belangenconflicten van de auteurs

3 van de 11 auteurs vermelden financiële steun voor onderzoek, reisbeurzen of sprekersvergoedingen; 3 auteurs zijn of waren werknemers en/of aandeelhouders van Shire.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie van patiënten in deze studie gebeurde op basis van de gevalideerde ROME III-criteria voor chronische obstipatie. Belangrijk is dat hierbij de focus op stoelgangsfrequentie ligt en niet alleen op subjectieve klachten zoals “moeilijke defecatie” en “harde stoelgang”. Het ware wel correcter geweest mochten de onderzoekers ook “therapieresistentie” als inclusiecriteria voor deze studie opgenomen hebben. De randomisatie in deze studie verliep op een correcte en geblindeerde manier. Door stratificatie op basis van aantal spontane ontlastingen per week (0 en >0) kon men de groepen vergelijkbaar maken op vlak van ernst van obstipatie en kon men daarnaast ook subgroepanalyses uitvoeren. Het is niet duidelijk beschreven hoe de blinding van patiënten en onderzoekers gebeurde. De keuze van de primaire uitkomstmaat alsook de powerberekening zijn gebaseerd op het resultaat van eerdere studies (6-9). Hierbij zetten de onderzoekers tussen placebo en prucalopride een verschil van 14% in aantal patiënten met ≥ 3 spontane ontlastingen per week voorop maar ze argumenteren onvoldoende waarom dit effect klinisch relevant zou zijn. Het gebruik van elektronische dagboeken om spontane ontlastingen door patiënten te laten rapporteren is eenvoudig maar sluit **rapporteringsbias** niet volledig uit. De dichotomisatie in responders (gedefinieerd als ≥ 3 spontane ontlastingen per week) en niet-responders maakt de interpretatie van de resultaten wel eenvoudiger. De secundaire eindpunten zijn afgeleid uit hetzelfde elektronische dagboek maar zijn meer vatbaar voor subjectieve rapportering. De onderzoekers maken daarnaast ook gebruik van enkele gevalideerde scorelijsten om de ernst van de symptomen en de invloed ervan op de levenskwaliteit te evalueren. Het feit dat twaalf patiënten wegens ernstige inbreuken op de Good Clinical Practice (GCP)-richtlijnen (10) in één studiecentrum zijn uitgesloten, wijst op een goede monitoring maar de reden waarom dit gebeurde, blijft vaag.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat prucalopride de stoelgangsfrequentie doet toenemen bij mannen met chronische obstipatie. Over een periode van 3 maanden was het percentage mannen met minstens 3 spontane ontlastingen per week statistisch significant 20% hoger met prucalopride dan met placebo. Op basis van subgroepanalyses bleek deze winst consistent tijdens de volledige studieperiode van 3 maanden en onafhankelijk van de initiële ernst van de obstipatie. Het resultaat komt bovendien overeen met dat van eerdere studies, hoofdzakelijk uitgevoerd bij vrouwen, waar men een effect zag tussen 10 en 20% (6-9). In hoeverre dit resultaat ook klinisch relevant is, wordt niet verder besproken. Voor dergelijke chronische aandoening is een follow-up van drie maanden alleszins zeer beperkt en opmerkelijk is ook dat na de interventie toch nog 40% van de prucalopridegroep bijkomende nood had aan bisacodyl.

Tot slot moet ook vermeld worden dat de vele exclusiecriteria ervoor zorgen dat het hier gaat om een sterk geselecteerde groep patiënten van wie we bovendien niet goed weten welke maatregelen en medicatie ze reeds namen vóór de start van de studie. We weten enkel dat 56,2% van de placebogroep en 67,6% van de prucalopridegroep de obstipatie als ernstig tot zeer ernstig beschreef en dat ongeveer 30% ≤ 1 spontane ontlasting per week had.

Ongewenste effecten

Er waren geen statistisch significante verschillen in ongewenste effecten tussen placebo en prucalopride. Prucalopride gaf in absolute waarde wel meer diarree, nausea en hoofdpijn. Een verlenging van het QT-interval en een toename in de frequentie van ernstige ritmestoornissen kon met deze studie niet aangetoond worden. De uitsluiting van een grote groep patiënten met co-morbiditeit en dus vermoedelijk ook polyfarmacie verplicht tot grote voorzichtigheid bij een eventuele behandeling buiten deze studiegroep.

Besluit van Minerva

Deze multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie toont aan dat prucalopride aan een dosis van 1-2 mg per dag de stoelgangsfrequentie na 3 maanden statistisch significant verbetert bij een geselecteerde groep mannen met ernstige chronische obstipatie. De

klinische relevantie en de duurzaamheid van dit effect is echter nog onduidelijk. Ook wat betreft de veiligheid is nog onderzoek op lange termijn noodzakelijk.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van chronische obstipatie worden dieetmaatregelen zoals meer vezels en meer vloeistoffen alsook meer fysieke activiteit, een regelmatig stoelgangspatroon (bijvoorbeeld elke ochtend na het ontbijt) en het vermijden of verminderen van obstipatie-inducerende geneesmiddelen aanbevolen (3,4). Als na twee weken niet-medicamenteuze therapie verbetering van de klachten uitblijft of de patiënt veel hinder van de klachten ervaart, kunnen laxeremiddelen overwogen worden (4). In de eerste plaats kiest men voor laxeremiddelen die het volume van de ontlasting verhogen (zoals lactulose en macrogol), eventueel gevolgd door contactlaxativa zoals picosulfaat en bisacodyl (alleen voor kortdurend gebruik) of rectale medicatie (bisacodyl of natriumfosfaat) (3,4). Daarnaast kan biofeedbacktraining nuttig zijn bij problemen met het ontlastingsproces (3).

Voor vrouwen met chronische obstipatie die refractair is aan een behandeling met minstens twee laxeremiddelen uit twee verschillende klassen aan de hoogst getolereerde dosis kan prucalopride als tweedelijnsbehandeling geopteerd worden (11). De hoger beschreven studie toont aan dat bij mannen met ernstige obstipatie een gelijkaardig effect als bij vrouwen verwacht kan worden. Het klinisch voordeel moet steeds worden afgewogen ten opzichte van eventuele ongewenste effecten en financiële repercussies. Prucalopride is immers duur en wordt bovendien niet terugbetaald. Verder onderzoek naar ongewenste effecten is bovendien noodzakelijk.

Productnamen

Prucalopride = Resolor®

Referenties

1. Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582-91; quiz 1581, 1592.
2. Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938-49.
3. Obstipatie bij de volwassene. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24/06/2013. Laatste review: 05/04/2016.
4. Diemel JM, Van den Hurk AP, Muris JW, et al. NHG-Standaard Obstipatie. *Huisarts Wet* 2010;53:484-98.
5. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
6. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-65. Erratum in: *Gut* 2012;61:1298.
7. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.
8. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:315-28.
9. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:999-e541.
10. ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1), 1996. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (website geconsulteerd op 21 september 2016).
11. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. NICE technology appraisal guidance [TA211]. NICE, 2010.

Betahistine op lange termijn effectief als behandeling voor de ziekte van Ménière?

Referentie

Adrion C, Fischer CS, Wagner J, et al; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicenter, double blind, randomized, placebo controlled, dose defining trail (BEMED trail). *BMJ* 2016;352:h6816.

Duiding

Ingeborg Dhooge, Nicole Weegerink, Dienst Neus- Keel- en Oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een definitieve diagnose van de ziekte van Ménière het effect na negen maanden van een hoge dosis of een lage dosis betahistine-dihydrochloride versus placebo op het aantal zelfgerapporteerde aanvallen van vertigo?

Achtergrond

De ziekte van Ménière wordt gekenmerkt door recidiverende aanvallen van vertigo, sensorieel gehoorverlies, een gevoel van druk in het oor en tinnitus. Ze treft vooral personen tussen 40 en 60 jaar en de incidentie wordt geschat tussen 50 en 350 per 100 000 personen per jaar (1). Tal van conservatieve en invasieve therapeutische opties zijn reeds bestudeerd. Eén van de meest voorgeschreven medicamenteuze behandelingen voor het syndroom van Ménière is betahistine-dihydrochloride (2). Het effect van betahistine op lange termijn is echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 221 patiënten tussen 18 en 80 jaar oud (gemiddelde leeftijd 55,6 (SD 12,2) jaar) (49,3% mannen) die zich in de voorbije 3 maanden op de dienst neurologie of NKO-ziekten van 14 Duitse universitaire ziekenhuizen presenteerden met 2 of meer spontane aanvallen van vertigo die minstens 20 minuten duurden en gepaard gingen met audiometrisch gedocumenteerd gehoorverlies tijdens minstens 1 aanval, alsook met tinnitus of druk in het aangedane oor
- exclusiecriteria: andere centrale of perifere vestibulaire aandoeningen (zoals vestibulaire migraine, benigne paroxismale positieduizeligheid, ...), contra-indicaties of intolerantie voor betahistine (zoals astma, gebruik van andere antihistaminica, ernstig lever- of nierlijden), coronaire hartziekte, hartfalen, ongecontroleerde hypertensie), andere ernstige of complexe aandoeningen, een levensverwachting van minder dan 12 maanden, eerdere deelname aan deze studie, een recente of geplande deelname aan een andere interventionele studie, (geplande) zwangerschap en borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met drie behandelingsarmen:

- lagedosisgroep (n=73): één capsule met 24 mg betahistine-dihydrochloride + één capsule met placebo 's morgens en 's avonds + twee capsules met placebo 's middags
- hogedosisgroep (n=74): twee capsules met 24 mg betahistine-dihydrochloride driemaal per dag
- placebogroep (n=74): twee capsules met placebo driemaal per dag
- alle groepen werden gedurende 9 maanden behandeld

- follow-up: patiënten moesten gedurende 12 maanden dagelijks een dagboek invullen (registratie van aanvallen van vertigo en bijhorende symptomen zoals druk in het oor, veranderingen in tinnitus en gehoor); opvolgbezoeken gepland op 1, 4, 6 en 9 maanden en telefonische contacten gepland op 2, 3, 5, 7 en 8 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal aanvallen van vertigo tijdens een gestandaardiseerd interval van 30 dagen behandeling
- secundaire uitkomstmaten: gemiddelde duur en ernst van de vertigoaanvallen tijdens de laatste drie maanden van de behandeling, beperking of daling van de levenskwaliteit als gevolg van vertigo of tinnitus (3 vragenlijsten in te vullen tijdens de opvolgbezoeken), perifere vestibulaire functie (getest met elektronystagmografie tijdens irrigatie met koud of warm water) en gehoor en tinnitus (getest met audiometrie) na 9 maanden behandeling, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: in de placebogroep was er een statistisch significante afname van het aantal aanvallen van vertigo met 0,758 per interval van 30 dagen behandeling (95% BI van 0,705 tot 0,816, $p < 0,001$); versus placebo was er geen statistisch significant verschil in afname van aanvallen voor beide behandelgroepen met betahistine ($p = 0,759$); cijfers niet beïnvloed door geslacht en leeftijd
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen de groepen in duur en ernst van de vertigoaanvallen (resp. $p = 0,348$ en $p = 0,390$), levenskwaliteit ($p = 0,970$, $p = 0,883$ en $p = 0,666$ voor de 3 vragenlijsten), perifere vestibulaire functie ($p = 0,532$ voor koudwaterirrigatie, $p = 0,600$ voor warmwaterirrigatie), drempels op tonale audiometrie ($p = 0,954$ voor 250 Hz, $p = 0,597$ voor 500 Hz, $p = 0,474$ voor 1 000 Hz en $p = 0,504$ voor 2 000 Hz) en intensiteit van tinnitus ($p = 0,338$); geen verschil in klinisch belangrijke ongewenste effecten tussen de drie groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er momenteel weinig evidentie bestaat dat betahistine in vergelijking met placebo aanvallen van vertigo voorkomt bij patiënten met de ziekte van Ménière.

Financiering van de studie

Subsidie van het German Federal Ministry of Education and Research.

Belangenconflicten van de auteurs

Potentiele belangenconflicten zijn vermeld voor 3 auteurs, maar geen belangrijke belangenconflicten konden worden geïdentificeerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studie gebeurde een correcte randomisering met **concealment of allocation**. Ook de blinding van patiënten, artsen en onderzoekers voerde men op een correcte manier uit. Niettegenstaande de diagnose van Ménière gebaseerd was op algemeen aanvaarde criteria (3), blijft het mogelijk dat de onderzoekers ook patiënten met vestibulaire migraine, benigne paroxysmale positieduizeligheid en secundaire functionele duizeligheid includeerden. De therapietrouw van de patiënten werd niet op een actieve manier gecontroleerd. Wel is het zo dat 75% van alle patiënten gedurende 9 maanden een behandeling kreeg en dat er tussen de groepen geen verschil in studie-uitval bestond. De kans op selectiebias is dan ook eerder klein. Het effect van de behandeling op het aantal aanvallen van vertigo binnen een bepaald

tijdsinterval baseerde men op de uitgebreide beschrijving van aanvallen in het dagboek. Enerzijds houdt deze methode meer rekening met de wisselende aard van de symptomen van de ziekte van Ménière (in tegenstelling tot bijvoorbeeld een objectieve schaal zoals een Likertschaal), anderzijds blijft de interpretatie van dagboeken een methodologische uitdaging want de kans op ontbrekende of foutieve gegevens is groot. In een **sensitiviteitsanalyse** bleek het type vertigo geen effect op de resultaten te hebben.

Interpretatie van de resultaten

Het effect van betahistine voor de preventie van aanvallen van vertigo, de verbetering van de vestibulaire en audiologische functie en de levenskwaliteit bij patiënten met de ziekte van Ménière bleek niet significant verschillend te zijn ten opzichte van placebo. Ook in de placebogroep nam het aantal aanvallen van vertigo significant af met de tijd. Aangezien er geen controlegroep zonder behandeling (*wait and see*) opgenomen was, kunnen we echter geen definitieve uitspraken doen over het natuurlijke verloop van de ziekte en de grootte van het placebo-effect (4). De steekproefgrootte voldeed aan de vooropgestelde **power**. De hoge studie-uitval kan het resultaat van de intention-to-treat-analyse wel verdund hebben. Ook kunnen we ons afvragen of een behandelingsduur van 9 maanden voor deze aandoening met cyclische klachten wel voldoende is.

De resultaten komen overeen met deze van een systematische review van de Cochrane Collaboration (5), die op basis van 7 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies besloot dat er onvoldoende evidentie bestaat over het effect van betahistine bij de ziekte van Ménière. Geen enkele studie was van hoge kwaliteit door het gebruik van onjuiste diagnostische criteria of methodes en/of door een onjuiste meting van het effect van betahistine op klachten van vertigo. De meeste studies suggereerden wel een vermindering van vertigoklachten met betahistine en sommige studies suggereerden een vermindering van tinnitus, maar het is mogelijk dat deze resultaten louter het gevolg zijn van bias. De enige studie met een goede methodologie toonde na 4 maanden geen effect op tinnitusklachten van betahistine versus placebo (6). Geen enkele studie toonde enig effect van betahistine op het gehoorverlies. De veiligheid van betahistine werd zowel in de systematische review van de Cochrane Collaboration als in de hoger beschreven studie aangetoond.

Besluit van Minerva

Uit deze gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met een definitieve diagnose van actieve ziekte van Ménière kunnen we besluiten dat het effect van een hoge of lage dosis betahistine na 9 maanden niet verschilt van placebo op vlak van aantal en ernst van zelfgerapporteerde aanvallen van vertigo, alsook op de vestibulaire en de audiologische functie en de levenskwaliteit.

Voor de praktijk

De initiële behandeling van de ziekte van Ménière is conservatief. Bij een aanval van vertigo kunnen betahistine aan een dosis van 2x24 mg, een diureticum (lage dosis hydrochloorthiazide) of de combinatie van beide gegeven worden (7). Het effect hiervan is echter niet aangetoond (8). Indien gedurende 3 maanden geen aanvallen optreden, kan het geneesmiddel geleidelijk worden afgebouwd en opnieuw worden opgestart indien nodig. Deze en eerdere studies (5) besluiten dat er onvoldoende bewijs bestaat dat betahistine vertigoaanvallen in het kader van de ziekte van Ménière kan voorkomen. Patiënteninformatie en -begeleiding, het vermijden van stress en een regelmatige levensstijl zijn waarschijnlijk even belangrijk als een medicamenteuze behandeling (7).

Referenties

1. Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, et al. Epidemiological and clinical characteristics of Menière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:206-10.
2. Harcourt J, Barraclough K, Bronstein AM. Meniere's disease. *BMJ* 2014;349:g6544.
3. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
4. Dagneaux I. Het placeboconcept. Deel 1. Wat betekent 'placebo'? *Minerva* 2016;15(5):130-2.
5. James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
6. Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Menière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;497:1-189.
7. De ziekte van Ménière. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 27/06/2014.
8. Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid* 2015;215:pii:0505.

Vroegtijdige versus laattijdige start van palliatieve zorg bij kankerpatiënten?

Referentie

Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, et al. Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1438-45.

Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg Universiteit Gent; Equipearts Netwerk Palliatieve Zorg Midden West-Vlaanderen

Klinische vraag

Heeft het vroegtijdig inschakelen van palliatieve zorg tijdens de oncologische behandeling bij patiënten in een gevorderd ziektestadium een meerwaarde op vlak van patiënt-gerapporteerde uitkomsten, éénjaarsoverleving en het gebruik van ziekenhuisdiensten in vergelijking met een laattijdige inschakeling van palliatieve zorg?

Achtergrond

Bij kankerpatiënten met gemetastaseerde ziekte of hoge symptoomlast zou palliatieve zorg vroegtijdig geïntegreerd moeten worden in de standaard oncologische zorg (1). RCT's bij patiënten met vaste tumoren en gemetastaseerde longkanker hebben aangetoond dat daardoor patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten en overleving verbeterden (2-4). Ondanks aanbevelingen hieromtrent gebeurt deze integratie in de praktijk niet of veel te laat waardoor veel van de voordelen van palliatieve zorgvoorzieningen onderbenut blijven. ENABLE (Educate, Nurture, Advise, Before Life Ends) is een model om vroegtijdige palliatieve zorg via telefonische begeleiding te bieden aan patiënten met gevorderde kanker en hun familieleden in ruraal gebied (2). Dit model heeft reeds een bewezen effect op levenskwaliteit, depressie, symptoomintensiteit en overleving in vergelijking met standaard kankerzorg aangetoond. Het is echter niet geweten wat het optimale moment is om met dit model te starten.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 207 kankerpatiënten, ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 64 (SD 10) jaar), met gevorderde vaste of hematologische kanker en een geschatte levensverwachting van 6 tot 24 maanden, gerekruteerd in 4 ziekenhuizen
- exclusiecriteria: cognitieve stoornis, psychiatrische stoornis (schizofrenie, bipolaire stoornis), middelenmisbruik, niet-gecorrigeerde gehoorstoornissen, onvoldoende telefonisch bereikbaar.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde multicenterstudie met twee groepen

- vroegtijdige groep (n=104): kreeg binnen 30 tot 60 dagen na de diagnose van gevorderde kanker, herhal van kanker of kankerprogressie en de door de oncoloog vooropgestelde prognose van 6 tot 24 maanden, een extramurale consultatie in verband met gestandaardiseerde palliatieve zorg bij een arts gespecialiseerd in palliatieve zorg, gevolgd door 6 gestructureerde wekelijkse telefonische ondersteuningssessies door een gespecialiseerd verpleegkundige die hiervoor een gestandaardiseerde handleiding gebruikte, met daarna een maandelijkse telefonische opvolging om de inhoud van de sessies kracht bij te zetten en om nieuwe uitdagingen en problemen met de zorgcoördinatie te detecteren
- laattijdige groep (n=103): kreeg dezelfde interventie 3 maanden later

- beide groepen kregen de gebruikelijke standaard oncologische zorg die bestond uit zowel kanker- als symptoombehandelingen toegediend door oncologen, consultaties bij oncologen en ondersteunende zorgverleners, waaronder ook een palliatief zorgteam dat indien nodig (onafhankelijk van de toegewezen groep) ingeschakeld werd
- follow-up via telefonisch afgenomen vragenlijsten bij de start, na 6,12,18 en 24 weken, vervolgens om de 12 weken tot overlijden of beëindiging van de studie.

Uitkomstmeting

- patiënt-gerapporteerde levenskwaliteit (gemeten met Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Palliative Care (FACIT-Pal) en Treatment Outcome Index (TOI)), symptoomlast (gemeten met Quality of Life at End of Life (QUAL-E)) en stemming (gemeten met Center for Epidemiologic Studies - Depression scale (CES-D))
- éénjaarsoverleving en mediane overlevingstijd
- gebruik van ziekenhuisdiensten (opnamedagen in ziekenhuis en dienst intensieve zorgen, aantal bezoeken aan spoeddiensten), toediening van chemotherapie in de laatste 14 dagen, plaats van overlijden
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- tussen beide groepen waren er globaal genomen geen statistisch significante verschillen in levenskwaliteit, symptoomlast en stemming
- na één jaar was 63% in de vroegtijdige groep versus 48% in de laattijdige groep nog in leven (verschil van 15%; $p=0,038$); de mediane overlevingstijd tussen beide groepen was niet verschillend
- er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in opnamedagen in het ziekenhuis en de dienst intensieve zorgen, aantal bezoeken aan spoeddiensten, toediening van chemotherapie en plaats van overlijden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een vroegtijdige start van palliatieve zorg geïntegreerd in de oncologische zorg patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten en het gebruik van hulpmiddelen niet statistisch significant verschilden met een laattijdige integratie. De éénjaarsoverleving was wel significant verbeterd. De complexe mechanismen begrijpen die bij palliatieve zorg de overleving verbeteren blijft een belangrijke onderzoeksprioriteit.

Financiering van de studie

Gefinancierd met subsidies van diverse onderzoeksinstituten.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén van de auteurs ontving vroeger reeds onderzoeksfondsen van Johnson & Johnson.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is van goede methodologische kwaliteit. De in- en exclusiecriteria zijn duidelijk beschreven. We kunnen ons wel de vraag stellen in hoeverre men de levensverwachting van dergelijke heterogene groep kankerpatiënten correct kan inschatten. Er gebeurde een computergestuurde blokrandomisatie met stratificatie volgens ziekte (6 categorieën) en studiecentrum (4 klinieken). De 2 studiegroepen waren goed gebalanceerd voor de meeste prognostische factoren. Toch verschilden ze in opleiding, alcoholgebruik en deelname aan klinische studies. Dit zijn mogelijk relevante factoren in het kader van palliatieve zorg. De interventie is goed beschreven en door getrainde zorgverleners uitgevoerd. Een geblindeerde onderzoeker stond in voor een gestandaardiseerd verloop van de consultaties bij de start van de palliatieve zorg, alsook van de

ondersteuningssessies. De uitkomstmaten werden gemeten met gevalideerde instrumenten. De onderzoekers die de gegevens moesten verzamelen, waren geblindeerd.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie kon niet aantonen dat de levenskwaliteit, de symptoomlast en de stemming verbetert wanneer in combinatie met standaard oncologische zorg palliatieve zorg vroegtijdig wordt gestart met een extramuraal consultatie en een telefonische opvolging. Dit resultaat staat in contrast met eerdere, goed uitgevoerde RCT's, die wel een statistisch significante verbetering van levenskwaliteit en stemming aantoonden (2,4,5). Eerst en vooral kunnen we ons afvragen of de power van de studie wel groot genoeg was. De noodzakelijke steekproefgrootte om hetzelfde verschil in FACIT-Pal en CES-D als in de voorafgaande studie (2) te kunnen aantonen, werd niet gehaald. Ten tweede is een interval van 3 maanden tussen vroegtijdige en laattijdige integratie misschien te beperkt om een verschil te kunnen aantonen. Deze keuze was gebaseerd op feedback van overlevende patiënten die vonden dat een interventie meer effect had bij hoge symptoomlast (6) en op het feit dat de symptoomlast toenam na drie maanden (2). Ten derde konden alle patiënten indien nodig naar een palliatief team verwezen worden. Dat gebeurde bij ongeveer de helft van de laattijdige groep, waardoor we die eigenlijk niet meer als 'laattijdig' kunnen beschouwen. Het kan het verschil tussen beide groepen verkleind hebben tot een niet-detecteerbaar niveau. Het feit dat men geen verschil vond in symptoomlast, is volgens de auteurs het gevolg van het gebruik van een weinig gevoelige multidimensionele schaal. De éénjaarsoverleving lag hoger in de vroegtijdige groep terwijl de mediane overlevingstijd niet significant verschillend was. De verklaring voor dit resultaat is niet duidelijk. De resultaten zijn niet extrapolbaar naar de Belgische context. In tegenstelling tot de Amerikaanse situatie wordt bij ons de patiënt en zijn zorgverleners ter plekke ondersteund door een georganiseerde palliatieve dienstverlening en niet via telegeneeskunde. Het onderzoek vond bovendien plaats in een ruraal gebied.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat het vroegtijdig integreren van palliatieve zorg in standaard oncologische zorg geen voordeel biedt ten opzichte van het laattijdig integreren wat betreft symptoomlast en het gebruik van ziekenhuisdiensten.

Voor de praktijk

Vroegtijdige integratie van palliatieve zorg in standaard oncologische zorg wordt aanbevolen (1). Deze RCT kan de resultaten van vroegere studies niet bevestigen. Mogelijks is dit het gevolg van een tekort aan power.

Naast de focus op het vroegtijdig inschakelen van palliatieve zorg lijkt de evaluatie van de symptoomlast minstens even belangrijk te zijn voor de start van palliatieve zorg als het moment in het ziekte-traject (dikwijls vertaald naar levensverwachting) (7,8). Een aandachtspunt is ook dat palliatieve zorg niet alleen door de georganiseerde diensten aangeboden moet worden (palliatieve zorgeenheid, palliatief supportteam in de ziekenhuizen en palliatieve thuiszorg-equipe in de eerste lijn) maar dat elke zorgverstrekker opgeleid moet zijn en zich moet engageren om palliatieve zorg te verstrekken aan alle patiënten die dit nodig hebben (9).

Referenties

1. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30:880-7.
2. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:741-9.
3. Gomes B, Calanzani N, Curiale V, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.
4. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
5. Pirl WF, Greer JA, Traeger L, et al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 2012;30:1310-5.
6. Maloney C, Lyons KD, Li Z, et al. Patient perspectives on participation in the ENABLE II randomized controlled trial of a concurrent oncology palliative care intervention: benefits and burdens. *Palliat Med* 2013;27:375-83.
7. Huysmans G, Vanden Berghe P (red.). *Visienota Palliatieve Zorg 2020*. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Vilvoorde, 2014. URL: http://www.palliatief.be/accounts/143/attachments/Brochures/visienota_pz_2020_17-10-2014.pdf
8. URL: <http://www.palliatief.be/pict>.
9. Huisarts en palliatieve zorg. NHG-standpunt toekomstvisie. Huisartsenzorg 2012. URL: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/toekomstvisie_-_nhg-standpunt_huisarts_en_palliatieve_zorg_december_2009.pdf

(On)verzadigde vetzuren en mortaliteit

Referentie

Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-1973). *BMJ* 2016;353:i1246.

Duiding

Patrick Mullie, VUB, Erasmushogeschool

Klinische vraag

Wat is het effect op coronaire en totale mortaliteit wanneer een deel van de verzadigde vetzuren vervangen worden door plantaardige oliën rijk aan linolzuur bij volwassenen met en zonder coronaire pathologie?

Achtergrond

Volgens de klassieke voeding-hart-hypothese zal de vervanging van verzadigde vetzuren door onverzadigde vetzuren cholesterolfazetting in de vaatwand beperken en het risico op coronaire hartziekten reduceren. Een recente review van de Cochrane Collaboration (1) met inclusie van 15 RCT's toonde aan dat de beperking van verzadigde vetzuren door verschillende interventies het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis met 17% (RR=0,83 met 95% BI van 0,72 tot 0,96) deed dalen. Een effect op cardiovasculaire en globale sterfte kon echter niet aangetoond worden.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, CINAHL
- referentielijsten van gepubliceerde artikels
- uitgebreide contacten met onderzoekers.

Geselecteerde studies

- 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies, uitgevoerd na 1950 en gepubliceerd in het Engels, die na 2 tot 7 jaar de invloed onderzochten van de vervanging van verzadigde vetzuren door plantaardige olie rijk aan linolzuur versus gewoon dieet op coronaire en/of totale mortaliteit
- exclusie van studies waarbij men in de interventiegroep ook grote hoeveelheden omega 3-vetzuren toediende of het dieet in belangrijke mate aanpaste of een meer intensieve medische behandeling (met rookstop of bloeddrukcontrole) voerde, studies met intermediaire uitkomstmaten.

Bestudeerde populatie

- 10 808 volwassenen met en zonder coronaire pathologie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: mortaliteit door coronaire hartziekten
- secundaire uitkomstmaten: totale mortaliteit.

Resultaten

- 324 (0,03%) overlijdens door coronaire hartziekte; 1 001 (0,09%) overlijdens door andere oorzaken
- totaal bloedcholesterolgehalte was 8% tot 14% lager in de interventie- versus de controlegroep
- de interventie had geen invloed op coronaire mortaliteit (HR 1,13 met 95% BI van 0,83 tot 1,54, $I^2=45\%$), noch op totale mortaliteit (HR 1,07 met 95% BI van 0,90 tot 1,27, $I^2=39\%$)
- zelfde resultaten wanneer men drie extra studies includeerde die alleen advies gaven en/of bijkomend ook een grote hoeveelheid omega 3-vetzuren toedienden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de beschikbare evidentie uit gerandomiseerde gecontroleerde studies aantoont dat de vervanging in het dieet van verzadigde vetzuren door linolzuur het bloedcholesterolgehalte doet dalen, maar dat dit niet vertaald wordt in een daling van de coronaire of totale mortaliteit.

Financiering van de studie

Enkel publieke financiering was aanwezig.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze publicatie bestaat uit twee delen, enerzijds een heranalyse van de gegevens van het Minnesota Coronary Experiment (2) en anderzijds een systematische review en meta-analyse van de Minnesota Coronary Experiment- en vergelijkbare interventiestudies.

De PRISMA-richtlijnen voor het rapporteren van systematische reviews en meta-analyses van interventiestudies zijn nauwkeurig nageleefd (3). De kwaliteit van de individuele studies is door twee onafhankelijke onderzoekers nagegaan en weergegeven. De statistische heterogeniteit tussen de resultaten van individuele interventiestudies werd onderzocht met de I^2 -test. Men voerde sensitiviteitsanalyses uit volgens het type olie en de gelijktijdige toevoeging van omega 3-vetzuren. Er wordt nergens concrete informatie gegeven over het controledieet dat zeer vaag omschreven wordt als “*usual care control diet*”. Aangezien de studiepopulaties zowel patiënten met coronaire hartziekten als gezonde personen omvatten, kan men veronderstellen dat een deel van de populatie reeds vóór de start van de studie een bepaald dieet voorgeschreven kreeg. Daardoor was het controledieet met zekerheid zeer heterogeen van aard. Er is evenmin informatie over de verdere samenstelling in macro- en micronutriënten van zowel het interventiedieet als het controledieet, noch over de samenstelling en de hoeveelheid toegediende plantaardige oliën.

Sommige interventiestudies duurden tot zeven jaar zonder dat er informatie wordt gegeven over de therapietrouw aan het interventiedieet. Essentieel in een voedingsinterventiestudie is het energetisch gehalte van de toegediende interventies, alsook de evolutie van het lichaamsgewicht en het lichaamsvetgehalte in functie van de tijd. Ook hier wordt geen enkele informatie over meegedeeld. Het blijft bovendien een vraag of het lichaamsgewicht zowel in de interventiegroep als in de controlegroep na zeven jaar constant bleef. Er is evenmin informatie over het rookgedrag en de lichaamsactiviteit. Het is niet bekend welke voedingsmiddelen met verzadigde vetzuren vervangen werden door andere met plantaardige oliën. Er is tevens geen informatie over de verschillende fracties bloedlipiden, o.a. HDL-cholesterol, totaal bloedcholesterolgehalte op HDL-cholesterol.

Sommige exclusiecriteria, zoals het gelijktijdige toedienen van grote hoeveelheden omega 3- vetzuren of van andere belangrijke gedragsinterventies, zijn zeer vaag. Wat is een belangrijke gedragsinterventie? In twee van de vijf geïncludeerde studies worden toch omega 3-vetzuren toegediend!

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse kon geen effect op verlaging van coronaire sterfte aantonen met de vervanging van verzadigde vetzuren door linolzuur. Een mogelijke verklaring is dat een aantal studies ouder is, wat betekent dat het vervangen van een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur in de interventiegroep eveneens kan betekenen dat deze groep meer transvetzuren opnam, aangezien margarines vóór 2000 rijker waren aan transvetten. Deze laatste werden geassocieerd met een verhoging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit (4).

Het Minnesota Coronary Experiment (2), uitgevoerd tussen 1968 en 1973, omvat 84% van alle deelnemers van de meta-analyse. Het waren deelnemers die hoofdzakelijk gerekruteerd werden uit psychiatrische instellingen, een milieu gekenmerkt door een hogere waarschijnlijkheid op adipositas, roken en lichamelijke inactiviteit. Deze specifieke onderzoekspopulatie maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren. We weten niet precies hoeveel rokers aanwezig waren, maar waarschijnlijk waren er veel aangezien de studie eind jaren zestig is uitgevoerd. Er was ook een hoge studie-uitval van 75% (slechts 2 355 van de 9 570 gerandomiseerde proefpersonen konden in de analyse opgenomen worden).

De auteurs van de meta-analyse merken op dat er ondanks de daling van LDL-cholesterol geen daling van cardiovasculaire en totale mortaliteit optreedt. Volgens de auteurs zou dit komen door het feit dat het poly-onverzadigde omega 6-vetzuur linolzuur het LDL-cholesterol oxideert waardoor een positief effect uitblijft. Het valt echter op te merken dat enerzijds het poly-onverzadigde omega 3-vetzuur wel geassocieerd is met een daling van de cardiovasculaire en totale mortaliteit (5) en de oxidatietheorie dus ondermijnt en anderzijds dat de antioxidatietheorie in 2010 door de European Food Safety Authority als onbewezen werd beschouwd (6).

Het is eigenlijk niet correct om de klassieke voeding-hart-hypothese te herleiden tot het vervangen van enkel en alleen een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur. De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad gaat duidelijk verder dan alleen maar linolzuur innemen (7): maximum 10 energie-% verzadigde vetzuren, meer dan 10 energie-% mono-onverzadigde vetzuren, en 5,3 tot 10 energie-% poly-onverzadigde vetzuren (met 1 tot 2 energie-% omega 3, en 4 tot 8 energie-% omega-6). Deze voedingsaanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad steunen enerzijds op de wetenschappelijke literatuur (1) en anderzijds op aanbevelingen van buitenlandse gezondheidsinstanties. Zo bevelen zowel het *Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee* als het *Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* een reductie aan van verzadigde vetzuren ter preventie van hart- en vaatziekten (8,9).

Ten slotte maken de methodologische tekortkomingen van de studies het moeilijk om de resultaten van deze systematische review en meta-analyse correct te interpreteren.

Andere studies

De resultaten van Ramsden et al. zijn vergelijkbaar met deze van Chowdhury et al. (10) die een meta-analyse van acht interventiestudies met omega 6-vetzuren, waaronder hoofdzakelijk linolzuur, uitvoerde.

Vroeger besteedde Minerva reeds aandacht aan de relatie tussen voeding en preventie van cardiovasculaire pathologie. In 2009 bespraken we een meta-analyse van prospectieve studies die de relatie onderzochten tussen een mediterraan voedingspatroon, armer aan verzadigde vetzuren, en de incidentie en mortaliteit van chronische aandoeningen. Een voedingspatroon gebaseerd op het mediterraan voedingspatroon bleek een belangrijk voordeel te hebben op het vlak van de primaire preventie van globale en cardiovasculaire mortaliteit en van de preventie van kanker, ziekte van Alzheimer en Parkinson (5,11). In een andere bespreking zagen we dat bij personen met een hoog cardiovasculair risico de toevoeging van extra-vierge olijfolie (50 g per dag) of noten (30 g per dag) aan een mediterraan dieet de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen verminderde (12,13). Een andere, prospectieve studie toonde aan dat een hoge therapietrouw aan een mediterraan voeding de totale mortaliteit deed dalen met 14% (HR 0,86 met 95% BI van 0,75 tot 0,97) bij mannen en 22% (HR 0,78 met 95% BI van 0,69 tot 0,89) bij vrouwen (14). Andere gezonde leefstijlfactoren, zoals bewegen, niet-roken en lichaamsactiviteit, hadden bovendien een additief effect.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies toont aan dat de vervanging van een deel van de verzadigde vetzuren door linolzuur het totale cholesterolgehalte doet dalen zonder effect op de coronaire mortaliteit.

Voor de praktijk

De aanbeveling van de Hoge Gezondheidsraad, namelijk verzadigde vetzuren beperken tot 10 energie-%, is geen eenvoudige zaak: voor een volwassen persoon met een behoefte van 2 000 kcal per dag betekent dit 22 gram verzadigde vetzuren. Drie glazen volle melk en een snede Hollandse kaas bevatten al meer dan 20 gram verzadigde vetzuren.

Onrechtstreeks toont deze studie aan dat enkel en alleen een deel van de verzadigde vetzuren vervangen door linolzuur hoogstwaarschijnlijk onvoldoende is om klinisch relevante resultaten te bekomen. Voedingsmaatregelen moeten gekaderd worden in een geheel van preventieve maatregelen om efficiënt te zijn: een mediterraan voedingspatroon geassocieerd met niet-roken, een gezond gewicht en regelmatige lichaamsactiviteit lijkt de beste optie te zijn.

Referenties

1. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6.
2. Frantz ID Jr, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. *The Minnesota Coronary Survey. Arteriosclerosis* 1989;9:129-35.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
4. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
5. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
6. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and protection of cells from premature aging, antioxidant activity, antioxidant content and antioxidant properties, and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage and bioavailability of anthocyanins in black currants pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA Journal* 2010;8:1489.
7. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2016. HGR nr. 9285.
8. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S76-99.
9. McGuire S. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Adv Nutr* 2016;7:202-4.
10. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk. *Ann Intern Med* 2014;160:398-406.
11. Poelman T. Bevordert een mediterraan voedingspatroon de gezondheid? *Minerva* 2009;8(4):48-9.
12. Roberfroid D. Mediterraan dieet voor primaire cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2014;13(1):8-9.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
14. van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:913-20.

Oxybutynine voor overmatig zweten?

Referentie

Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173:1163-8.

Duiding

Isabelle Hoorens en Katia Ongenaë, Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Klinische vraag

Is oxybutynine versus placebo werkzaam voor de behandeling van volwassen patiënten met gelokaliseerde of generaliseerde hyperhidrosis?

Achtergrond

De prevalentie van hyperhidrosis of overmatig zweten in de algemene populatie wordt geschat op 1 tot 2,9% (1). Hyperhidrosis kan primair of secundair en gelokaliseerd of veralgemeend voorkomen. De aandoening kan een belangrijke impact hebben op de levenskwaliteit van de patiënt (2). Mogelijks wordt overmatig zweten veroorzaakt door een overstimulatie van het orthosympathisch zenuwstelsel als gevolg van een verminderde feedback van perifere thermoreceptoren (3). Voor gelokaliseerde hyperhidrosis zijn verschillende behandelingen voorhanden, zoals topisch aluminiumchloride-hexahydraat, iontoforese of intradermale injectie met botulinetoxine (4). Door het blokkeren van de muscarinereceptoren ter hoogte van de eccrine zweetklieren zou het systemisch anticholinergicum oxybutynine werkzaam kunnen zijn. Het effect is reeds aangetoond in twee gerandomiseerde studies bij patiënten met gelokaliseerde palmaire of axillaire hyperhidrosis (5) en bij vrouwen met persisterende plantaire hyperhidrosis na sympathectomie (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 62 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 34 (SD 11) tot 36 (SD 12) jaar; ongeveer evenveel mannen als vrouwen) met primaire generaliseerde of gelokaliseerde (handpalmen, voetzolen, oksels, gezicht of romp) hyperhidrosis met een **Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS)-score** ≥ 2 ; gerekruteerd uit 11 dermatologische praktijken en 1 dermatologische polikliniek
- exclusiecriteria: geen follow-up mogelijk, deelname aan andere klinische studie, zwangerschap of borstvoeding, overgevoeligheid voor oxybutynine, gekend prostaatlijden, intestinale occlusie, toxisch megacolon, intestinale atonie, ernstige colitis ulcerosa, myastenia gravis, geslotenhoekglaucoom.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter studie met twee studie-armen:

- oxybutynine (n=32) versus placebo (n=32) aan een startdosis van 2,5 mg per dag en geleidelijk op te drijven naar 5 mg (na 5 dagen) of naar 7,5 mg (na 8 dagen) tot het bereiken van een effectieve dosis
- bepalen van HDSS en **Dermatology Life Quality Index (DLQI)-score** na randomisatie en na 6 weken behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in percentage patiënten met minstens één punt verbetering op de HDSS-score

- secundaire uitkomstmaten: verandering in levenskwaliteit volgens de DLQI-score, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- het percentage patiënten met minstens 1 punt verbetering op de HDSS-score was statistisch significant hoger in de oxybutynine- (60%) versus de placebogroep (27%) ($p < 0,01$)
- de gemiddelde verbetering op DLQI was statistisch significant groter in de oxybutynine- (6,9 punten) versus de placebogroep (2,3 punten) ($p < 0,01$)
- men rapporteerde statistisch significant meer droge mond in de oxybutynine- (43%) versus de placebogroep (11%) ($p < 0,01$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een lage dosis oxybutynine de symptomen van gelokaliseerde of gegeneraliseerde hyperhidrosis verminderde. De ongewenste effecten waren frequent maar mild en het ging hierbij vooral om een droge mond.

Financiering van de studie

De studie werd deels gefinancierd door de Franse dermatologievereniging.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs (Misery L.) is onderzoeker en spreker voor de firma Pfizer.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie is methodologisch correct opgezet. Er gebeurde een correcte randomisatie met concealment of allocation en stratificatie per studiecentrum. Men gebruikte dezelfde galenische vorm voor placebo en actief product. Gezien de ongewenste effecten van oxybutynine is het echter niet zeker of deze blinding in werkelijkheid geslaagd is. De steekproefgrootte werd vooraf berekend maar het is niet duidelijk waarop men het vooropgestelde verschil van 40% in primaire uitkomstmaat baseerde. Alhoewel men de vooropgestelde steekproefgrootte behaalde, blijft het gaan om een kleine steekproef met een onnauwkeurige inschatting van de effectgrootte als gevolg. Zo berekenden we voor de primaire uitkomstmaat zelf een relatief risico van 2,25 met een breed betrouwbaarheidsinterval van 1,16 tot 4,35. De analyse gebeurde volgens intention to treat en de studie-uitval was beperkt tot twee patiënten in de placebogroep.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie kon men aantonen dat met een behandeling met 7,5 mg oxybutynine per dag (op één na alle patiënten namen uiteindelijk deze dosis) statistisch significant meer patiënten verbetering zagen van minstens 1 punt op de HDSS-score in vergelijking met placebo. De HDSS is wel een gevalideerd instrument om hyperhidrosis te meten (7,8) maar toch blijft het een subjectieve scorelijst wat voorzichtigheid vraagt bij de interpretatie van de resultaten. Belangrijk is wel dat de onderzoekers secundair ook een statistisch significante verbetering van de levenskwaliteit versus placebo konden aantonen. Om de objectieve impact van oxybutynine echter te kennen ware het nuttig geweest om ook de zweetproductie als secundaire uitkomstmaat op een of andere manier objectief te meten. De studie liep slechts over 6 weken en het is niet duidelijk wat de effecten van een behandeling op lange termijn zullen zijn. Dit geldt ook voor de prevalentie van ongewenste effecten. Deze waren eerder mild en enkel een droge mond leek statistisch significant meer voor te komen in de interventiegroep. Ook andere ongewenste effecten, zoals een troebel zicht, kwamen meer voor in de oxybutyninegroep en vragen zeker om verdere opvolging.

Tot slot moeten we ook opmerken dat we het resultaat van deze studie niet mogen extrapoleren naar secundaire hyperhidrosis als gevolg van onderliggende oorzaken zoals infecties, maligniteiten,

medicatie, inspanning of endocrinologische aandoeningen (9). In deze gevallen gaat het bijna steeds om gegeneraliseerde hyperhidrosis en zal een aanpak van de oorzakelijke factor verbetering kunnen geven. Een studie bij patiënten met inspanningsgebonden hyperhidrosis kon echter geen effect van oxybutynine aantonen (10).

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie kon met oxybutynine in een dosis van 7,5 mg per dag een statistisch significante subjectieve verbetering van primaire hyperhidrosis aantonen. De klinische relevantie van dit effect is echter nog onduidelijk. Als belangrijkste ongewenste effect werd een droge mond gerapporteerd, maar een evaluatie van tolerantie en veiligheid op lange termijn is noodzakelijk.

Voor de praktijk

Er bestaan geen kwaliteitsvolle richtlijnen over de behandeling van hyperhidrosis. Deze goed opgezette studie toont aan dat bij patiënten met een ernstige hyperhidrosis met een HDSS-score ≥ 2 een behandeling met oxybutynine aan 7,5 mg per dag overwogen kan worden. Het is echter belangrijk dat vooraf alle secundaire oorzaken van hyperhidrosis uitgesloten worden en dat er geen contra-indicaties voor anticholinergica aanwezig zijn. Merk tot slot ook op dat oxybutynine voor deze aandoening nog niet geregistreerd is.

Referenties

1. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:241-8.
2. Weber A, Heger S, Sinkgraven R, et al. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. *Br J Dermatol* 2005;152:342-5.
3. Iwase S, Ikeda T, Kitazawa H, et al. Altered response in cutaneous sympathetic outflow to mental and thermal stimuli in primary palmoplantar hyperhidrosis. *J Auton Nerv Syst* 1997;64:65-73.
4. Perera E, Sinclair R. Hyperhidrosis and bromhidrosis. A guide to assessment and management. *Aus Fam Physician* 2013;42:266-9.
5. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1696-700.
6. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, et al. Randomized trial – oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)* 2014;69:101-5.
7. Kowalski JW, Eadie N, Daggett S, Lai PY. Validity and reliability of the hyperhidrosis disease severity scale (HDSS). *J Am Acad Dermatol* 2004;50:Suppl P51. (poster P198).
8. Solish N, Bertucci V, Dansereau A, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg* 2007;33:908-23.
9. Haider A, Solish N. Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *CMAJ* 2005;172:69-75.
10. Van Houte M, Harmsze AM, Deneer VH, Tupker RA. Effect of oxybutynin on exercise-induced sweating in healthy individuals. *J Dermatolog Treat* 2008;19:101-4.



NNH op basis van een meta-analyse

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

De meta-analyse van Salvo et al. (1), die deze maand door Johan Wens besproken wordt (2), onderzoekt het risico op hypoglykemie na het toevoegen van een DPP-4 inhibitor aan een behandeling met sulfamiden bij patiënten met type 2-diabetes. Als resultaat spreekt men van een NNH van 17 voor een behandelingsduur van 6 maanden of minder. Hoe komen de auteurs aan dit getal en wat betekent dit voor de dagelijkse klinische praktijk?

Number needed to treat (NNT) en number needed to harm (NNH) zijn bruikbare klinische parameters die klassiek afgeleid worden van absolute risicoverschillen in positieve en negatieve uitkomsten tussen een interventie- en controlearm in een RCT. De NNH geeft aan hoeveel behandelde personen op 100 één negatieve uitkomst (schadelijk ongewenst effect of overlijden) ervaren ten gevolge van een interventie gedurende een bepaalde behandelperiode. ($NNH = 1 / \text{absolute risicotoename (ARI - 'absolute risk increase')} \times 100$; ARI = het risico van de negatieve uitkomst in interventiegroep min het risico in de controlegroep (3)).

Om een correcte berekening te maken dient een aantal voorwaarden en regels in acht genomen te worden (4,5). De berekening moet gebaseerd zijn op het aantal patiënten dat een bepaalde uitkomst ervaart en niet op het aantal gebeurtenissen omdat sommige patiënten meer dan één keer een bepaalde uitkomst kunnen ervaren (zoals bijvoorbeeld meerdere hypoglykemieën). Ook moet er vermeld worden over welke behandelperiode we spreken omdat extrapolatie risico's kan inhouden. Bijvoorbeeld, in een initiële behandelperiode van 12 weken kunnen de verschillen tussen interventiegroep en controlegroep groter dan wel kleiner zijn dan over een jaar behandeling. Extrapolatie naar een langere periode kan alleen wanneer het relatief risico (RR) niet verandert in de tijd.

Ook meta-analyses lenen zich tot het berekenen van NNT en NNH, maar ook hier zijn er valkuilen. Eerst en vooral moet voor de verschillende studies dezelfde interventie vergeleken worden met dezelfde comparator en liefst gedurende dezelfde behandelperiode. De interventie kan bijvoorbeeld verschillen in het soort molecuul binnen een bepaalde klasse of in de toegediende dosis. Dit kan men oplossen door enkel die studies te poolen die aan deze voorwaarden voldoen. Uiteraard lukt dit alleen wanneer de opbrengst van de literatuurzoektocht voldoende groot is.

Het grootste verschil tussen de studies betreft meestal het basisrisico op de uitkomst (of het risico in de placebogroep). Dit risico is van veel factoren afhankelijk zoals leeftijd, geslacht, leefstijl, co-morbiditeit, co-behandeling, setting (preselectie), enzovoort. Opnieuw is dit meteen een argument om zo weinig mogelijk klinische heterogeniteit toe te laten in een meta-analyse. Dit basisrisico is bepalend voor de berekening van het ARI en dus van het NNH. Om het probleem van verschillend basisrisico op te lossen gebruikt men alleen een gepoold relatief risico (RR) in plaats van een gepoold risicoverschil. Er wordt immers van uitgegaan dat een relatief risico minder (liefst niet) afhankelijk is van het basisrisico (6). Om een NNH te berekenen kan men zich voor het risico in de controlegroep baseren op andere meer realistische studies of op een reëel klinisch risico.

$$ARI = Ri - Rc$$

$$RR = Ri / Rc$$

$$Ri = RR * Rc$$

$$ARI = RR * Ri - Rc = Rc * (RR - 1)$$

$$NNH = 1 / ARI * 100 = 1 / Rc * (RR - 1) * 100$$

Ri = risico in interventiegroep

Rc = risico in controlegroep

Terug naar ons voorbeeld waar een NNH van 17 werd gevonden ten nadele van de combinatie van een DPP-4 met sulfonamide voor een behandelperiode van 6 maanden of minder. De auteurs hebben 10 studies geselecteerd waarbij verschillende DPP-4's in een lage en hoge dosis werden vergeleken met placebo bovenop een behandeling met verschillende sulfonamiden. Tevens was er een groot verschil in basisrisico voor hypoglykemie (primair eindpunt in deze meta-analyse) door tal van factoren (bv. in sommige studies mocht metformine of insuline als add-on gebruikt worden). Op basis van deze heterogene studies werd een relatief risico van 1,52 (95% BI 1,2-1,80) berekend. Dit cijfer werd gebruikt in de berekening van de NNH en dit impliceert dat ervan uitgegaan wordt dat het RR niet verschilt volgens molecuule, volgens comparator (nl. soort sulfonamide), volgens add-on-behandeling, volgens het basisrisico en volgens de gebruikte dosis DPP-4. Enkel voor deze laatste aanname werd een subgroepanalyse uitgevoerd die alleen voor de hoge dosis nog een significant RR van 1,66 opleverde. Als basisrisico werd niet het gepoolde risico van de placebogroep gebruikt (= 6,7%) maar wel een hoger risico uit de literatuur (=11,6% uit een meta-analyse over studies die sulfonamide vergelijken met placebo). Probleem hierbij is dat dit hogere cijfer te maken heeft met de inclusie van oudere sulfonamiden die niet meer worden aanbevolen wegens hun hoger hypoglykemierisico!

*De berekeningen werden verder correct uitgevoerd (telkens * 100 in de noemer):*

$$NNH = 1 / ARI = 1 / Rc * (RR - 1) = 1 / 0,116 * (1,52 - 1) = 16,58 \text{ dus afgerond } 17.$$

Maar de NNH is 29 mocht men 6,7% basisrisico gebruikt hebben:

$$NNH = 1 / ARI = 1 / Rc * (RR - 1) = 1 / 0,067 * (1,52 - 1) = 28,70 \text{ dus afgerond } 29.$$

Noot: Heel de voorgaande uiteenzetting geldt onverminderd ook voor een NNT.

Besluit

Alvorens een uitspraak te kunnen doen over een NNH in een meta-analyse hebben we kennis nodig van het basisrisico in de controlegroep, het gepoolde relatieve risico voor de uitkomst en de duur van de interventie (follow-up periode). Heterogeniteit in de interventie en controle dient zoveel mogelijk vermeden te worden. Extrapolatie naar een ander basisrisico is enkel toegelaten als het NNH berekend werd op basis van het gepoolde RR. Gepoolde absolute risicoverschillen mogen hiervoor in geen geval gebruikt worden.

Referenties

1. Salvo F, Moore N, Arnaud M, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i2231.
2. Wens J. Verhoogt het risico op hypoglykemie wanneer DPP4-inhibitoren worden toegevoegd aan hypoglykemiërende sulfamiden? *Minerva* bondig 17/10/2016.
3. Woordenlijst *Minerva*.
4. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
5. Chevalier P. Valkuilen bij het bepalen van de NNT (Number Needed to Treat). *Minerva* 2013;12(9):116.
6. Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP J Club* 2003;138:A11-2.