



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud oktober 2019 volume 18 nummer 8

Duiding

- Farmacotherapie voor sociale fobie?
Bernard Sabbe, Veronique Verhoeven 89
- Droperidol bij agressie of agitatie ten gevolge van psychose
Siska Desplenter, Chris Bervoets, Gert Laekeman 94

Bondig

- De HPV-zelftest: even betrouwbaar als een HPV-test door de huisarts afgenomen?
Veronique Verhoeven 98

Farmacotherapie voor sociale fobie?

Referentie

Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub3

Duiding

Bernard Sabbe, Vakgroep CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute), Universiteit Antwerpen; Veronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met sociale fobie het effect van farmacotherapie in vergelijking met placebo?

Achtergrond

Een sociale fobie wordt gekenmerkt door intense angst en daarbij horend vermijdingsgedrag in sociale situaties (eten of drinken in het openbaar, omgaan met gezaghebbende personen of vreemden, spreken of presteren in het openbaar, geobserveerd worden tijdens het werken, sociale bijeenkomsten) (1). Epidemiologisch onderzoek toont aan dat sociale fobie een zeer vaak voorkomende aandoening is met een lifetime-prevalentie die geschat wordt tussen 3 en 16% (2). De aandoening veroorzaakt persoonlijk lijden en kan grote gevolgen hebben voor het functioneren in een ruime context - beroepsmatig, relationeel en sociaal (3). Ook al is de pathofysiologie van sociale fobie nog niet helemaal duidelijk, toch bestaat er toenemende evidentie dat verschillende neurotransmitters, zoals serotonine, noradrenaline, dopamine, GABA, glutamaat, een belangrijke rol spelen in de pathogenese (3). Het effect van verschillende geneesmiddelen, zoals SSRI's en benzodiazepines, voor de behandeling van sociale fobie is reeds meermaals onderzocht maar het is niet duidelijk wat hun plaats is ten opzichte van psychotherapie, welke geneesmiddelenklassen het meeste effect hebben, wat de optimale dosis en behandelingsduur is en welke factoren de therapierespons voorspellen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Common Mental Disorders Controlled Trials Register (CCMDCTR), dat relevante RCT's op een systematische manier opspoorde in MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL, alsook in internationale studieregisters, bij farmaceutische firma's, in sleuteltijdschriften, in de abstractbundels van conferenties, in andere systematische reviews; tot augustus 2015
- referentielijsten van gevonden studies
- individuele communicatie met experts
- geen taalrestrictie
- zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's, ook clustergerandomiseerde, cross-over en multimodale (met ook cognitieve gedragstherapie als behandeling) studies, die één of meerdere geneesmiddelen vergeleken met placebo
- uiteindelijk includeerde men 66 RCT's, waarvan 8 studies met 2 medicatiearmen en 1 cross-over studie; 24 studies waren unicenter en 42 multicenter; 56 studies hadden een studieduur van ≤ 14 weken; gemiddeld 176 (range 12 tot 839) deelnemers per studie.

Bestudeerde populatie

- 11 579 patiënten tussen 18 en 70 jaar, meestal ambulante, in de meeste studies zowel mannen als vrouwen, met sociale fobie volgens DSM-IV-TR, DSM-IV en DSM-III-R, opgespoord met verschillende instrumenten, wisselend van duur of ernst van symptomen, alsook in comorbiditeit (majeure depressie was een exclusiecriteria in 41 studies).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - a. effectiviteit van de behandeling, uitgedrukt in:
 - i. de **Clinical Global Impressions Improvement (CGI-I) scale** (waarbij men een zeer grote verbetering (1 op een schaal van 7) en een grote verbetering (2 op een schaal van 7) als respons beschouwde) of een vergelijkbare schaal
 - ii. herval ratio (het percentage responders dat herviel volgens door de onderzoekers vastgelegde criteria)
 - b. tolerantie voor de behandeling: het percentage patiënten dat uitviel wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten:
 - vermindering van symptomen van sociale fobie, gemeten met de **Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)**
 - vermindering van depressieve symptomen, gemeten met de **Hamilton Depression scale (HAM-D of Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)** of de **Beck Depression Inventory (BDI)** of de **Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)** of een gelijkaardige schaal
 - functioneren in dagelijks leven, gemeten met de **Sheehan Disability Scale (SDS)**
 - studie-uitval (als surrogaat merker voor effectiviteit van de behandeling)
- men voerde subgroep- en sensitiviteitsanalyses uit.

Resultaten

- resultaten van de primaire uitkomstmaten:
 1. effectiviteit van de behandeling:
 - a. klinische verbetering (op de CGI-I schaal of een vergelijkbare schaal):

	N (aantal studies), n (aantal deelnemers)	klinische verbetering	GRADE
SSRI's*	N=24; n=4 984	RR 1,65 (1,48-1,85)	zeer laag
MAOI's (MonoAmine OxidaseInhibitoren)**	N=4; n=235	RR 2,36 (1,48-3,75)	laag
RIMA's (Reversibele Inhibitoren van MonoAmineoxidase) ***	N=8; n=1 270	RR 1,83 (1,32-2,55)	laag
Benzodiazepines****	N=2; n=132	RR 4,03 (2,45-6,65)	laag
GABA-analogen*****	N=3; n=532	RR 1,60 (1,16-2,20)	matig

* paroxetine, fluvoxamine, sertraline, fluoxetine, citalopram; ** fenelzine, *** brofaromine en moclobemide; **** clonazepam en bromazepam; ***** gabapentine, pregabalin

- geen statistisch significant verschil tussen SNRI's (venlafaxine) en placebo (N=4 studies ; GRADE laag)
- op lange termijn zag men een respons met SSRI's [RR 1,27 (95% BI van 1,07 tot 1,51; N= 4 studies; GRADE laag) na 1-4 maanden], met MAOI's [RR 1,84 (95% BI van 1,02 tot 3,33; N= 2 studies; GRADE zeer laag) na 6 maanden] en met RIMA's [RR 1,50 (95% BI van 1,12 tot 2,00; N= 1 studie; GRADE matig) na 1 tot 15 maanden]

- b. herval ratio:
 - statistisch significant minder herval met SSRI's dan met placebo: RR 0,34 (0,22-0,50) (N=3; n= 389; GRADE matig)
 - geen statistisch significant verschil in herval tussen benzodiazepines (clonazepam) en placebo (N=1; GRADE laag)
- 2. tolerantie:
 - significant meer uitval door ongewenste effecten met SSRI's (RR 3,23 met 95% BI van 2,15 tot 4,86; N=24 studies; GRADE laag) en met SNRI's (RR 2,59 met 95% BI van 1,97 tot 3,39; N=4 studies; GRADE matig)
 - geen statistisch significant verschil in uitval door ongewenste effecten tussen GABA-analogen en placebo (N=3 studies; GRADE zeer laag), tussen benzodiazepines en placebo (N=2 studies; GRADE zeer laag), tussen RIMA's en placebo (N=8 studies; GRADE zeer laag).

Voor geen enkele primaire uitkomstmaat zag men een statistisch significant verschil tussen busperinon en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen levetiracetam en placebo (N=2 studies; GRADE matig voor klinische verbetering tot zeer laag voor tolerantie), tussen antipsychotica (olanzapine) en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen bètablokkers (atenolol) en placebo (N=2 studies; GRADE zeer laag), tussen noradrenaline reuptake inhibitoren (atomoxetine=Strattera) en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag), tussen mirtazapine en placebo (N=1 studie; GRADE zeer laag).

- resultaten van de secundaire uitkomstmaten:
 - SSRI's, SNRI's (venlafaxine), MAOI's (met dieet en medicatierestricties), RIMA's, benzodiazepines, olanzapine en atomoxetine verminderden statistisch significant in vergelijking met placebo de ernst van de symptomen (GRADE meestal zeer laag)
 - SSRI's en RIMA's verminderden in vergelijking met placebo statistisch significant depressieve symptomen
 - met SSRI's zag men statistisch significante verbeteringen van het dagelijks functioneren.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs bestaat voor de effectiviteit van SSRI's bij de behandeling van sociale fobie, maar de kwaliteit van het bewijs is zeer laag tot matig. SSRI's worden minder goed verdragen dan placebo maar de absolute uitvalpercentages zijn laag. De gunstige effecten van benzodiazepines, anti-epileptica, MAOI's en RIMA's in een klein aantal studies moet men afwegen tegenover hun potentieel risico van ongewenste effecten en middelenmisbruik.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gerapporteerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review deden een bewonderenswaardige poging om orde te scheppen in de brede verzameling van diverse RCT's die het effect van farmacotherapie op de symptomen van sociale fobie bestudeerden. De vraagstelling, zoekstrategie, selectieprocedure, en data-extractie zijn goed beschreven. Zowel de selectie van studies als de data-extractie gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De kwaliteitsbeoordeling van de originele studies gebeurde met de gevalideerde 'Cochrane Risk of bias tool' en bracht belangrijke methodologische tekortkomingen van de geïncludeerde studies aan het licht. Heel wat studies kampten met een selectieve uitval van

patiënten of evalueerden de resultaten op een niet-geblindeerde manier. Voor meer dan 75% van de studies was er ook een mogelijke **selectie-** en **performance bias** door gebrek aan correcte randomisatie en blinding. Een belangrijke meerwaarde is dat de auteurs hun primaire uitkomstmaat voor effectiviteit uitdrukten in aantal responders op een gevalideerde schaal. Het is echter niet duidelijk waarop ze de afkappunten van 1 of 2 op de 7-puntenschaal van de CGI-I-schaal baseerden. In verschillende meta-analyses constateerde men matige tot grote statistische **heterogeniteit** tussen de verschillende studies. Deze heterogeniteit kan het gevolg zijn van een belangrijke klinische heterogeniteit, verschillen in methodologie of reële verschillen tussen de geneesmiddelen van een bepaalde klasse. Asymmetrie in de **funnel plots** wijst erop dat de positieve effecten in de meta-analyses mogelijk te optimistisch zijn.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten van deze systematische review kunnen we afleiden dat patiënten met sociale fobie op korte termijn klinisch verbeteren met SSRI's, MAOI's, RIMA's, GABA-analogen en benzodiazepines. Voor SSRI's vond men het meeste bewijs maar door een ernstig risico van selectiebias van de geïncludeerde studies, de matige statistische heterogeniteit ($I^2=50\%$) en een zeer ernstig risico van publicatiebias kenden de auteurs aan dit bewijs slechts een zeer lage GRADE toe. Met andere woorden toevoegen van nieuwe studies kan de schatting van het effect substantieel veranderen. Een behandeling op lange termijn (20 tot 24 weken) met SSRI's, MAOI's en RIMA's had een statistisch significant positief effect versus placebo. Hieruit zou men dus kunnen afleiden dat een langdurigere behandeling met deze middelen voordelig kan zijn. Met SSRI's zag men een verbetering in het functioneren op het werk, thuis en in het sociale leven. Daarnaast kon een daling van het hervalrisico aangetoond worden. Hoewel er met SSRI's versus placebo meer studie-uitval was door ongewenste effecten bedroeg deze uitval in absolute cijfers slechts 12%.

De RCT's vonden plaats in diverse settings met heterogene populaties. De geïncludeerde patiënten hadden dus een breed spectrum van sociale fobie. Uit een subgroepanalyse bleek dat de effectgrootte kleiner was in studies waarbij men alleen patiënten met een gegeneraliseerde sociale fobie in plaats van met een specifieke sociale fobie (zoals voor sociale interactie, bijvoorbeeld een gesprek voeren, onbekende mensen ontmoeten; geobserveerd worden, bijvoorbeeld eten of drinken in gezelschap van anderen; een prestatie leveren in het bijzijn van anderen, bijvoorbeeld een toespraak houden, podiumvrees, solliciteren) includeerde. Dat kan verklaren waarom met MAOI's en benzodiazepines de grootste respons waargenomen werd. Studies met deze geneesmiddelenklassen specificeerden immers niet dat men de inclusie beperkte tot patiënten met een gegeneraliseerde sociale fobie. Met bètablokkers kon geen effect aangetoond worden. Specifieke studies bij patiënten met angst om te spreken in het openbaar ontbreken.

Ook studies over het effect van psycho- versus farmacotherapie, eventueel een combinatie van beide, ontbreken in deze systematische review. Bij een sociale fobie bleek een psychotherapeutische behandeling (CGT) immers even effectief als een antidepressivum, maar was het risico van terugval na het staken van de behandeling kleiner na psychotherapie (4,5). Ook in een recent verschenen buitenlandse richtlijn wordt sterk gepleit voor een collaboratieve, pragmatische aanpak (psycho-educatie, levensstijlveranderingen) en cognitieve gedragstherapie (CGT) voor milde sociale fobie; CGT, SSRI (SNRI) of een combinatie bij matige sociale fobie; en de combinatie van beide bij ernstige sociale fobie (6). Hierbij zou het ook goed zijn om verschillende farmaca met mekaar te vergelijken (head-to-head-vergelijkingen in plaats van met placebo), en verder aandacht te hebben voor subgroepen, zoals patiënten met psychiatrische comorbiditeit (bijvoorbeeld middelenafhankelijkheid) en patiënten in algemene psychiatrische en medische settings. Een interessante vraag is of het vroegtijdig herkennen en behandelen van symptomen van sociale fobie toekomstige morbiditeit en comorbiditeit zou kunnen voorkómen. Verder onderzoek is ook nodig over de beste aanpak van non-responders op farmacotherapie. Er zijn nog weinig studies over augmentatie- of switchstrategieën uitgevoerd.

Besluit van Minerva

Op basis van de resultaten van deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat de klinische meerwaarde van SSRI's MAOI's, RIMA's, benzodiazepines en GABA-analogen voor de behandeling van sociale fobie is aangetoond. Niettegenstaande de meeste studies zijn uitgevoerd met SSRI's, kent men aan het effect van SSRI's een zeer lage GRADE toe. Naast aanwijzingen voor publicatiebias en selectiebias is er belangrijke statistische heterogeniteit aangetoond. Deze heterogeniteit reflecteert wellicht zowel reële verschillen in effectiviteit/efficiëntie tussen de verschillende farmaca, als verschillen in studiemethodologie en in klinische kenmerken van patiënten.

Voor de praktijk

Bij de behandeling van een sociale fobie neemt cognitieve gedragstherapie (CGT) een belangrijke plaats in (4). Een antidepressivum kan overwogen worden wanneer geen verbetering optreedt na 6 tot 8 weken, bij ernstig lijden en/of aanzienlijk sociaal disfunctioneren (4). SSRI's zijn hierbij de eerstekeuzemedicatie (1,4). De huidige systematische review en meta-analyse onderbouwt deze keuze. Voor venlafaxine, als alternatief aanbevolen in de Duodecimrichtlijn (1), is de klinische meerwaarde echter niet aangetoond. Ook het gebruik van MAO-remmers (zoals moclobemide) (1) en van GABA-analogen (niet vermeld in de huidige richtlijnen) kan door de huidige systematische review en meta-analyse onderbouwd worden. Bij ernstige symptomen of om initiële angsttoename bij de start van SSRI's op te vangen kan het gebruik van benzodiazepines gedurende 2 tot 4 weken overwogen worden (1,4). Wegens ongewenste effecten en risico van afhankelijkheid moet een exclusief gebruik van benzodiazepines vermeden worden. Bij specifieke situationele stress, zoals examen- of podiumvrees kunnen incidenteel bètablokkers overwogen worden (1,4). Het effect van deze behandelingsoptie is echter nog onvoldoende onderzocht.

Referenties

1. Angststoornis. Duodecim Medical Publications 2000. Laatste update: 29/09/2011. Laatste contextnazicht: 12/10/2017.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593
3. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60488-2
4. NHG-Standaard Angst (M62) (Derde (partiële) herziening) april 2019.
5. Bandelow B, Seidler-Brandler U, Becker A, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:175-87. DOI: 10.1080/15622970601110273
6. Andrews G, Bell C, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:1109-72. DOI: 10.1177/0004867418799453

Droperidol bij agressie of agitatie ten gevolge van psychose

Referentie

Khokhar MA, Rathbone J. Droperidol for psychosis-induced aggression or agitation. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 12.
DOI: 10.1002/14651858.CD002830.pub3

Duiding

Siska Desplenter^{1,2}, Chris Bervoets¹, Gert Laekeman², ¹Z.org KU Leuven, UPC KU Leuven; ²Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect van droperidol in vergelijking met placebo of andere behandelingen om acuut verstoord gedrag onder controle te krijgen en psychotische symptomen te reduceren bij psychotische patiënten?

Achtergrond

Wanneer zorgverleners met een geagiteerde of agressieve psychotische patiënt geconfronteerd worden, moeten ze in de eerste plaats proberen om via verbale de-escalatietechnieken een veilige zorgomgeving te creëren (1). Het is echter niet altijd mogelijk om patiënten verbaal tot kalmte aan te zetten en dan kan het nodig zijn om een efficiënt en snelwerkend kalmerend middel intramusculair of intraveneus toe te dienen. Verschillende geneesmiddelen, zoals de dopamine-inhibitor droperidol, komen hiervoor in aanmerking. Uit angst voor het risico van QT-verlenging is deze molecuule echter in onbruik geraakt (2,3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Schizophrenia Group's Register (resultaat van systematisch zoeken in AMED, BIOSIS, CINAHL, Embase, MEDLINE, PsycINFO, PubMed en studieregisters; handmatig zoeken in de literatuur, raadplegen van grijze literatuur en syllabi van congressen; zonder restrictie voor taal, publicatiedatum of publicatiestatus)
- raadplegen van de referentielijsten en contacteren van de eerste auteurs van de geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- 6 gerandomiseerde gecontroleerde studies, uitgevoerd op een spoedafdeling (N=2), een psychiatrische intensieve zorgeenheid (N=1), een spoeddienst en psychiatrische crisisopvang (N=1), een niet nader omschreven ziekenhuisdienst (N=2), waarbij patiënten wegens acuut verstoord gedrag droperidol (5 tot 10 mg, intramusculair of intraveneus) (N=5), haloperidol (5 tot 10 mg, intramusculair) (N=2), olanzapine (5 mg, intraveneus) (N=1), midazolam (5 mg, intraveneus) (N=1) of placebo (intraveneus) toegediend kregen; 3 studies includeerden >100 patiënten; 4 van de 6 studies duurden minder dan 2 uur; één studie 24 uur en één studie 30 dagen.

Bestudeerde populatie

- 733 patiënten met een acuut verstoord, agressief, geagiteerd gedrag secundair aan een psychotische aandoening zoals schizofrenie, een schizo-affectieve aandoening, een affectieve

aandoening van het gemengde type, de manische fase van een bipolaire aandoening of een korte psychotische periode.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - patiënt is gekalmeerd of slaapt binnen 30 minuten
 - agressie of een nieuwe episode van agressie binnen een opvolgperiode van 24 uur
 - ernstige ongewenste effecten binnen een opvolgperiode van 24 uur
- secundaire uitkomstmaten:
 - patiënt is gekalmeerd of slaapt na 30 minuten; tijd tot wanneer patiënt gekalmeerd is of slaapt
 - specifieke gedragsvariabelen zoals zelfverwonding (inclusief zelfmoord), verwonding van anderen, agressie
 - globale status, zoals algemene verbetering, gebruik van bijkomende medicatie, aanvaarden van behandeling, herstel, noodzaak van dwangmaatregelen
 - ongewenste effecten, inclusief overlijden
 - hospitalisatieduur, heropname
 - mentale status
 - studie-uitval
 - tevredenheid met en aanvaarding van de behandeling
 - levenskwaliteit
 - kosten
- meta-analyse volgens fixed effects model.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - alleen voor de primaire uitkomstmaat ‘patiënt is gekalmeerd of slaapt binnen 30 minuten’ waren er resultaten in de verschillende studies beschikbaar
 - droperidol (5 mg IV) was effectiever dan placebo (RR 1,18 met 95% BI van 1,05 tot 1,31; N=1 met n=227; GRADE hoog); er was geen verschil tussen droperidol (5 mg of 10 mg IM) en haloperidol (5 mg of 10 mg IM) (N=1 met n=228; GRADE hoog), tussen droperidol (5 mg IV) en midazolam (5 mg IV) (N=1 met n=153; GRADE hoog) en tussen droperidol (5 mg IV) en olanzapine (5 mg IV) (N=1 met n=221; GRADE hoog)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - er was minder gebruik van bijkomende medicatie binnen de 60 minuten na initiële succesvolle sedatie tot ontslag uit de spoedopname met droperidol dan met placebo (RR 0,55 met 95% BI van 0,36 tot 0,85; N=1 met n=227; GRADE hoog); er was geen verschil in ongewenste cardiovasculaire en respiratoire effecten en mogelijkheid tot ziekenhuisontslag tussen droperidol en placebo
 - er was minder gebruik van bijkomende medicatie binnen de 60 minuten na initiële succesvolle sedatie tot ontslag uit de spoedopname met droperidol in vergelijking met haloperidol (RR 0,37 met 95% BI van 0,16 tot 0,90; N=2 met n=255; GRADE hoog), alsook in vergelijking met olanzapine (RR 0,56 met 95% BI van 0,36 tot 0,87; N=1 met n=221; GRADE hoog) maar niet in vergelijking met midazolam (N=1 met n=153)
 - er was geen verschil in ongewenste cardiovasculaire en respiratoire effecten tussen droperidol en haloperidol (N=1 met n=228), tussen droperidol en midazolam (N=1 met n=153) en tussen droperidol en olanzapine (N=1 met n=221).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ondanks het feit dat er slechts zes studies geïncludeerd konden worden deze toch evidentie van hoge kwaliteit opleveren om te stellen dat droperidol effectief is en gebruikt kan worden bij patiënten met sterk verstoord en agressief gedrag als gevolg van psychose.

Financiering van de studie

Interne bronnen:

- Academic Unit of Psychiatry, University of Leeds, UK;
- Said Business School, University of Oxford, UK.

Externe bron:

- NHS National R&D Programme on Forensic Mental Health, UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten aanwezig.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review werd op een correcte manier uitgevoerd. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar relevante artikels uit een bestaande databank die op haar beurt op een systematische manier de literatuur over het onderwerp tot december 2015 had bijgehouden. Wegens het beperkte aantal studies was het niet mogelijk om met een **funnel plot** publicatiebias op te sporen. De evaluatie van de methodologische kwaliteit en de data-extractie van de geïncludeerde studies gebeurde hoofdzakelijk door één auteur. Alle studies waren gerandomiseerd uitgevoerd maar in 3 studies was **concealment of allocation** niet duidelijk beschreven. De meeste studies verliepen dubbelblind. Voor de meeste resultaten van de meta-analyses was er dan ook een laag risico van **bias**. Bij sommige uitkomsten moest men de GRADE wel verlagen wegens onnauwkeurigheid (brede betrouwbaarheidsintervallen) en ‘surrogaat’ eindpunten. Deze eindpunten kwamen immers niet volledig overeen met de vooraf bepaalde eindpunten van de reviewers. De auteurs hadden op voorhand een zeer uitgebreide lijst van (vooral secundaire) eindpunten opgesteld. Voor sommige eindpunten, zoals levenskwaliteit en kosteneffectiviteit, konden geen resultaten in de geïncludeerde studies teruggevonden worden. Bij de verwerking van de gegevens hielden de auteurs rekening met niet normaal verdeelde data. Heterogeniteit speelde een minder belangrijke rol omdat men zich voor de meeste meta-analyses baseerde op één studie. Daarom kozen de auteurs ook voor het **fixed effects model**.

Interpretatie van de resultaten

De sederende werking van droperidol versus placebo is op een consistente manier aangetoond voor zowel de primaire (sedatie binnen de 30 minuten) als secundaire uitkomstmaten. Naast het feit dat er minder extra medicatie nodig was binnen de 60 minuten na sedatie, zag men ook dat er na 10 minuten (RR 1,36 met 95% BI van 1,08 tot 1,71) en na 60 minuten (RR 1,09 met 95% BI van 1,00 tot 1,18) meer sedatie bereikt werd met droperidol dan met placebo. Patiënten behandeld met droperidol werden ook sneller rustig of vielen sneller in slaap (gemiddeld verschil -46,50 minuten met 95% BI van -86,83 tot -6,17). Belangrijk voor de praktijk is ook dat men in vergelijking met placebo geen verschil vond in ongewenste effecten. Hierbij moeten we er wel op wijzen dat deze conclusie gebaseerd is op studies met zeer korte follow-up bij een beperkt aantal patiënten.

Eigenaardig is dat de auteurs ‘duidelijk’ meer sedatie binnen 30 minuten vermelden met droperidol dan met haloperidol terwijl dat resultaat statistisch niet significant blijkt te zijn. Wel was er minder extra medicatie nodig met droperidol dan met haloperidol binnen 60 minuten na initiële sedatie. Hetzelfde geldt wanneer men droperidol vergeleek met olanzapine maar niet met midazolam. Met midazolam waren in vergelijking met haloperidol significant meer patiënten gesedeerd of in slaap na 5 minuten (RR 0,37 met 95% BI van 0,21 tot 0,64), een verschil dat na 10 minuten echter verdwenen was. In een studie die droperidol vergeleek met haloperidol, voegde men aan de initiële medicatie

ook midazolam toe in respectievelijk 6% en 2% van de gevallen (4). Het is echter weinig waarschijnlijk dat dit de resultaten beïnvloed heeft. Bij vergelijkingen met midazolam moet gewezen worden op het feit dat midazolam een benzodiazepine is waarbij de maximale plasmaspiegel binnen 5 minuten na IV-toediening wordt bereikt en de eliminatie halfwaardetijd varieert tussen 1,5 en 2,5 uur. Midazolam geeft een snelle sedatie maar werkt niet op de psychose (5). De meerwaarde van het toevoegen van midazolam aan haloperidol of droperidol om sneller een sederend effect te bekomen is aangetoond in twee RCT's (4,6) die geïncludeerd zijn in een recente systematische review en meta-analyse (7). Als primaire uitkomstmaat onderzochten deze reviewers echter het sederend effect van verschillende farmacologische interventies binnen een tijdspanne van twee uur na toediening bij een heterogene groep van geagiteerde en agressieve psychiatrische patiënten en patiënten met middelenmisbruik. Patiënten met agitatie of agressie ten gevolge van misbruik van alcohol of drugs werden in de huidige review van de Cochrane Collaboration uitgesloten.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse kan op basis van 6 geïncludeerde RCT's van matige tot sterke methodologische kwaliteit aantonen dat de parenterale toediening van droperidol in vergelijking met placebo, haloperidol, olanzapine en midazolam, effectief en veilig is om psychotische patiënten met agressie of agitatie binnen 30 minuten te kalmeren en te sederen.

Voor de praktijk

In contact met een geagiteerde of agressieve psychotische patiënt is het in de eerste plaats belangrijk om een rustige en veilige zorgomgeving te creëren via verbale de-escalatietechnieken. De ethische code verbiedt om een patiënt te injecteren tegen wil en dank. In uitzonderlijke omstandigheden, waarbij snelle sedatie noodzakelijk is om de veiligheid van de patiënt en zijn omgeving te bekomen, is het toedienen van medicatie via injectie echter noodzakelijk. Hierbij worden antipsychotica zoals haloperidol en olanzapine aanbevolen. Indien de patiënt geïsoleerd moet worden kan intramusculair lorazepam aan de antipsychotische medicatie toegevoegd worden (1). De hoger beschreven systematische review en meta-analyse toont aan dat er voldoende bewijskracht bestaat voor het gebruik van droperidol als acute ingrijpmedicatie voor geagiteerd of agressief gedrag bij psychotische patiënten. Uit deze studie is ook gebleken dat er voor deze indicatie op korte termijn geen verschil in (ernstige) ongewenste effecten bestaat tussen droperidol enerzijds en haloperidol, olanzapine en midazolam anderzijds. De voorliggende evidentie is een goed vertrekpunt voor de hernieuwde evaluatie van droperidol in klinische richtlijnen voor acute interventies bij agitatie en agressief gedrag.

Referenties

1. Acute psychose. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 23/11/2011. Laatste update: 24/08/2017. Ebpracticenet geraadpleegd op 27/06/2019.
2. Droperidol. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2019.
3. Rédaction Prescrire. Dropéridol : risques cardiaques graves. Rev Prescrire 2013;33:187.
4. Calver L, Drinkwater V, Gupta R, et al. Droperidol v. haloperidol for sedation of aggressive behaviour in acute mental health: randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2015;206:223-8. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.150227
5. Midazolam. Informatarium Medicamentorum. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), 2019:1306-9.
6. Taylor DM, Yap CY, Knott JC, et al. Midazolam-droperidol, droperidol, or olanzapine for acute agitation: a randomized clinical trial. Ann Emerg Med 2017;69:318-26.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.07.033
7. Bak M, Weltens I, Bervoets C, et al. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: a systematic review and meta-analysis. Eur Psychiatry 2019;57:78-100. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.014



De HPV-zelftest: even betrouwbaar als een HPV-test door de huisarts afgenomen?

Referenties

Polman N, Ebisch R, Heideman D, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:229-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30763-0

Duiding

Veronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen, Universiteit Antwerpen

Een goed alternatief voor de huidige cervixkankerscreening op basis van een driejaarlijkse Pap-test bij vrouwen tussen 25 en 64 jaar is primaire HPV-screening. Deze aanpak is effectiever dan conventionele cytologie om cervixkanker te voorkomen en kan bovendien het screeningsinterval verlengen tot 5 jaar (1-3). Zoals we eerder in Minerva bespraken, kan men de screeningsgraad van primaire HPV-screening verhogen met een zelftest als alternatief voor een uitstrijkje bij de huisarts (4,5). Een belangrijke voorwaarde is natuurlijk dat deze zelftesten in vergelijking met klassieke uitstrijkjes betrouwbare resultaten opleveren (1).

Om dit te onderzoeken voerde men binnen het Nederlandse nationale baarmoederhalskankerscreeningsprogramma een gerandomiseerde, gecontroleerde **non-inferioriteitsstudie** uit waarbij de accuraatheid van een HPV-zelftest (om CIN2+- of CIN3+-letsels (dus hooggradige afwijkingen en carcinomen) op te sporen) vergeleken werd met een HPV-test, afgenomen door de huisarts (6). Omdat deze afwijkingen relatief zelden voorkomen, hadden de onderzoekers een grote groep deelnemers (>14 000 vrouwen) nodig. Zij werden na informed consent uitgenodigd om ofwel een zelftest per post terug te sturen, ofwel een staal te laten afnemen bij de huisarts. Het gaat hier dus om primaire HPV-screening zonder cytologie. In de zelftest-groep testten 7,4% (569/7 634) en in de huisarts-groep 7,2% (451/6 282) vrouwen positief voor HPV. Er was dus geen significant verschil in HPV-prevalentie (RR 1,04 met 95% BI van 0,92 tot 1,17). Aan de vrouwen met een positieve HPV-zelftest vroeg men om bij de huisarts alsnog een uitstrijkje voor HPV-detectie en cytologie te laten afnemen. Aan de vrouwen met een positieve HPV-test op het staal van de huisarts vroeg men om alsnog een HPV-zelftest uit te voeren. Deze 'cross-test' verhoogde de **power** om non-inferioriteit in sensitiviteit tussen initiële HPV-zelftest en HPV-test door de huisarts aan te tonen. Idealiter had men in dit diagnostisch onderzoek ook de HPV-negatieve vrouwen moeten opvolgen, maar omdat men hiervoor bij HPV-negatieve vrouwen een lage participatiegraad verwachtte, werd daar niet voor gekozen. In de praktijk worden normale stalen in het kader van screening uiteraard ook niet verder onderzocht. Bovendien verwachtte men weinig vals-negatieven en bleek de HPV-crosstest slechts in zeldzame gevallen tegenstrijdig te zijn.

Op alle uitstrijkjes voerde men een cytologisch onderzoek uit. In overeenstemming met de Nederlandse richtlijnen vroeg men aan vrouwen met een positieve cytologie om na 6 maanden een nieuwe cytologie uit te voeren. Vrouwen met een abnormale cytologie op het initiële uitstrijkje of het uitstrijkje na 6 maanden verwees men door voor colposcopie. Na een mediane follow-up van 20 maanden (IQR 17-22) kon men geen significante verschillen in de accuraatheid voor de detectie van CIN2+-letsels vaststellen tussen de 'zelftest-groep' en de 'huisarts-groep' (relatieve sensitiviteit 0,96 (met 95% BI van 0,90 tot 1,03) en relatieve specificiteit 1,00 (met 95% BI van 0,99 tot 1,01)). Ook voor CIN3+-letsels was de accuraatheid zeer gelijkaardig (relatieve sensitiviteit 0,99 (met 95% BI van 0,91 tot 1,08) en relatieve specificiteit 1,00 (met 95% BI van 0,99 tot 1,01)). Rekening houdend met een non-

inferioriteitsdrempel (7) van 90%, bij consensus voor nieuwe HPV-testen vastgelegd (8), is hierbij de non-inferioriteit van de HPV-zelftest aangetoond.

Naast goede testeigenschappen zijn er natuurlijk nog andere, hier niet bestudeerde, voorwaarden belangrijk voor de succesvolle implementatie van de HPV-zelftest. De test moet acceptabel zijn voor de doelgroep (dat werd al in verschillende studies aangetoond) maar mensen met een afwijkende (HPV-positieve) zelftest moeten ook te overtuigen zijn om vervolgonderzoek, o.a. een uitstrijkje, te ondergaan. De bereidheid daartoe was groot binnen dit onderzoek, maar onderzoek in andere landen, zoals Frankrijk en Zweden (9,10), toonde een minder goede compliantie.

Besluit

Deze correct uitgevoerde gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie toont aan dat een primaire HPV-test afgenomen door de patiënt niet inferieur is aan een primaire HPV-test afgenomen door de arts om hooggradige voorstadia van baarmoederhalskanker op te sporen.

Voor de praktijk

De Europese en WHO richtlijnen bevelen aan om bij vrouwen tussen 25 en 64 jaar om de 3 tot 5 jaar een Pap-test voor screening van baarmoederhalskanker uit te voeren (1). Sinds 2009 wordt de test in België enkel driejaarlijks terugbetaald. De evidentie neemt echter toe om de HPV-test als eerste screeningtest voor baarmoederhalskanker voor te stellen bij vrouwen vanaf 30 jaar (1-3). Bij een positieve HPV-test zou dan een triagetest met cytologie moeten gebeuren. Alleen bij cytologische afwijkingen (ASCUS+) worden vrouwen doorverwezen voor verdere diagnostiek. Als de triagetest normaal is, moet na 6 maanden een nieuwe cytologietest uitgevoerd worden. Vrouwen met een positieve HPV-test en twee negatieve triagetesten moet men elk jaar een nieuwe HPV-test aanbieden tot het resultaat opnieuw negatief is (1). Wegens het hoge aantal vals-positieve HPV-testen raadt men aan om vrouwen jonger dan 30 verder primair te screenen met cytologie, weliswaar gevolgd door een triage met de HPV-test. Het gebruik van de HPV-test kan het screeningsinterval (zowel bij vrouwen jonger als ouder dan 30 jaar) immers verlengen tot 5 jaar (11-14). De HPV-test wordt vandaag alleen gebruikt en terugbetaald als opvolgtest bij vrouwen met een afwijkend resultaat na de Pap-test. Net zoals bij de Pap-test gebeurt een HPV-test eveneens op een uitstrijkje van de baarmoederhals. Uit de hoger beschreven studie blijkt dat de HPV-zelftest een valide test is, die gebruikt kan worden als alternatieve screeningstool in het kader van primaire HPV-screening. Een goede implementatie- en communicatiestrategie zal echter nodig zijn om screening door zelftesting te doen slagen.

Referenties: zie website