



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

oktober 2005, volume 4, nummer 8

EDITORIAAL

Is Minerva onafhankelijk of is dat niet mogelijk?

M. De Meyere

120

MINERVA

Helpt acupunctuur bij chronische hoofdpijn?

T. Christiaens

121

Groot hoeftblad ext ract (Petasites) voor migraine?

G. Laekeman

123

Parenteraal metoclopramide bij migraine

A. Van den Bruel

125

Helpt acupunctuur bij chronische nekpijn?

N. Kaenenbogens

127

Korte of klassieke fysiotherapie bij niet-acute nekpijn?

A. Vancvelde

129

Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen

B. Michiels

131

Antibacteriële behandeling van acne

P. Chevalier

133

VERKLARENDE WOORDENLIJST

136



Is Minerva onafhankelijk of is dat niet mogelijk?

Vermits de meeste leden van de Minerva-redactie huisarts of apotheker zijn, kunnen we stellen dat we een luisterend oor hebben. We zijn daarnaast ook lid van wetenschappelijke verenigingen, zodat we weten wat er aan de basis omgaat. In de wandelgangen, en soms zelfs tijdens de vergaderingen van deze verenigingen, wordt openlijk de vraag gesteld of Minerva wel zo onafhankelijk is: *“Wiens brood men eet, diens woord men spreekt.”* In ieder nummer van Minerva staat dat we gesteund worden door de overheid, maar ook door de ziekenfondsen. De steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO) en de wetenschappelijke verenigingen neemt men ons waarschijnlijk niet kwalijk.

Eerst en vooral is er een immense nood aan onafhankelijke informatie, als elementaire dam tegen de promotiegerichte informatie van de farmaceutische industrie. Wie hier nog niet van overtuigd is, verwijs ik graag naar een schitterend rapport van het Britse ‘House of Commons’, dat reeds werd besproken in de BMJ^{1,2}. Verplichte literatuur voor alle beleidsmakers en alle lezers van Minerva! Wij komen hier zeker nog op terug. Ten tweede heeft Minerva in eigen boezem gekeken en het probleem van de redactionele onafhankelijkheid reeds in verschillende editoriaalen aangekaart^{3,4}.

In een recente bijdrage van de Koninklijke Academie van Geneeskunde van België stelt M. Bogaert dat onafhankelijke informatie die financieel gesteund wordt door de overheid, gemakkelijk wordt afgeschilderd als de spreekbuis van politici en uitsluitend is ingegeven door budgettaire overwegingen: *“het wantrouwen van vele professionelen ten opzichte van onafhankelijke informatie dient weggevoerd te worden”*⁵. Minerva wordt ook gesteund door het Intermutualistisch Agentschap, hetgeen dan weer andere wenkbrauwen doet fronsen.

De *conditio sine qua non* is natuurlijk dat de redactie totaal onafhankelijk kan werken. Dit staat niet alleen in de statuten van Minerva, maar is in al die jaren steeds gerealiseerd. Nog nooit hebben we van de overheid of de ziekenfondsen een mondelinge of schriftelijke opmerking gekregen op de inhoud *“De overheid moet wel begrijpen dat het subsidiëren van initiatieven van onafhankelijke informatie niet betekent dat zij deze informatie kan controleren”*⁵. Voor het Intermutualistisch Agentschap geldt uiteraard hetzelfde.

De redactie van Minerva is zich bewust van de mogelijke invloed van verenigingen of organisaties die haar financieren. We doen daarom een oproep aan onze lezers om ons concreet te wijzen op teksten die niet zouden berusten op EBM, maar eerder de belangen van bepaalde verenigingen of organisaties ondersteunen.

Het feit dat bovengenoemde organisaties Minerva steunen en haar redactionele onafhankelijkheid totaal respecteren, is uniek in België. In de ons omringende landen zijn er andere vormen van sponsoring van onafhankelijke geneesmiddeleninformatie. Het ‘Drug and Therapeutics Bulletin’ in het Verenigd Koninkrijk wordt bijvoorbeeld gesteund door de consumentenbond. Een laatste mogelijkheid is dat de lezers van Minerva, artsen en apothekers, zelf de financiering op zich nemen: een uitdaging die voorlopig nog een verre droom blijft.

De kern van de zaak voor een interuniversitair tijdschrift als Minerva is vooral dat zij onafhankelijk blijft van de farmaceutische industrie. In die zin verwijzen we naar het editoriaal ‘Is academische geneeskunde te koop?’⁶. De redactie van Minerva bestaat immers vooral uit universitaire stafleden. Maar ook wij dreigen onder druk te komen; enkele ervaringen van de hoofdredacteur illustreren dit. Daarnaast zijn er duiders van teksten die verder afstaan van de uiteindelijke bedoelingen van Minerva. Daarom zal in de toekomst ook het ‘conflict of interest’ worden gepubliceerd van alle auteurs die een bijdrage leveren in Minerva, inclusief de eigen redactieleden. Minerva tracht in die zin te veggen voor eigen deur.

In 2002 formuleerde de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België een advies over de vermenging van belangen van de farmaceutische industrie in tijdschriften, verenigingen en universiteiten: men hoorde een luide stilte⁷. Hierbij tracht Minerva een belangrijk thema ter discussie aan te bieden. Zij hoopt op een volwaardig polyfonisch stuk.

M. De Meyere,
mede namens de bele redactie

Literatuur zie blz. 122

Helpt acupunctuur bij chronische hoofdpijn?

Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomised trial. *BMJ* 2004;328:744-9.

Duiding: T. Christiaens

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een behandeling met acupunctuur vergeleken met een behandeling zonder acupunctuur bij patiënten met chronische hoofdpijn?

Achtergrond

Acupunctuur wordt vaak aangewend bij chronische hoofdpijn. Gecontroleerde studies zijn echter schaars en vaak te kleinschalig of methodologisch te zwak.

Bestudeerde populatie

Huisartsen uit verschillende regio's in Engeland en Wales zochten in hun patiëntenbestand naar personen tussen 18 en 65 jaar die minstens tweemaal per maand last hadden van hoofdpijn. Exclusiecriteria waren: klachten minder dan een jaar geleden begonnen of op een leeftijd <50 jaar, zwangerschap, kanker, clusterhoofdpijn, specifieke oorzaak, craniale neuralgie, behandeling met acupunctuur in het voorbije jaar. Uiteindelijk werden 401 patiënten met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 46 jaar (SD 10), van wie 85% vrouwen, in de studie opgenomen. De gemiddelde duur van hun klachten was ongeveer 21 jaar (SD 14); 94% van de patiënten had migraine en 6% spanningshoofdpijn.

Onderzoekopzet

In dit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die verder 'usual care' van de huisarts kreeg (n=196) en een groep die naast 'usual care' ook verwezen werd naar een ervaren acupuncturist voor maximaal twaalf sessies verspreid over drie maanden (n=205). Gedurende vier opeenvolgende weken vóór randomisatie en drie en twaalf maanden na randomisatie werd door de patiënten viermaal per dag de ernst van hoofdpijn op een Likert-schaal van 0 tot 5 punten in een dagboek opgetekend.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt was de gemiddelde wekelijkse hoofdpijnscore (som van de Likert-scores gedurende

een week) een jaar na randomisatie. Secundaire eindpunten waren: aantal dagen met hoofdpijn, gebruik van medicatie en medische zorgen, aantal dagen werkverzuim en levenskwaliteit (SF-36-vragenlijst).

Resultaten

De patiënten die de studie voortijdig stopten, waren jonger en hadden een iets hogere hoofdpijnscore bij aanvang dan de 301 patiënten die de studie beëindigden. Na twaalf maanden was de wekelijkse hoofdpijnscore gedaald met 34% in de acupunctuurgroep versus 16% in de controlegroep (p=0,0002). Als we een daling van 35% als klinisch relevant beschouwen, komt dit neer op een NNT voor acupunctuur van 4,6 (95% BI 3 tot 9,1). Per week waren er 1,8 dagen met hoofdpijn minder in de acupunctuurgroep, hetgeen neerkomt op 22 minder hoofdpijndagen per patiënt per jaar. Voor drie van de negen aspecten van levenskwaliteit was er na twaalf maanden significant meer verbetering in de acupunctuurgroep. Er was geen significante daling van het aantal bezoeken aan de arts, werkverzuim en gebruik van pijnmedicatie, wel van globaal medicatiegebruik (daling met 37% in de acupunctuurgroep versus 23% in de controlegroep; p=0,01). Subgroepanalyse suggereert een beter effect bij mensen met hogere hoofdpijnscores bij de start. Leeftijd, geslacht of duur van de klachten beïnvloedden de resultaten niet.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat acupunctuur een blijvende, klinisch relevante verbetering geeft van chronische hoofdpijn, vooral van migraine, bij patiënten uit de eerste lijn. Ze pleiten ervoor dat acupunctuur door de NHS wordt aangeboden.

Financiering

National Health Service (NHS)

Belangenvermenging

Eén van de auteurs is acupuncturiste in haar kinepraktijk.

BESPREKING

Methodologische sterktes en zwaktes

Deze studie heeft een aantal grote verdiensten en een aantal belangrijke zwaktes. De eerste verdienste is dat een 'alternatieve' techniek in een wetenschappelijk rigoureuze setting wordt beoordeeld: duidelijke eind-

maten, gevalideerde diagnoses en meetinstrumenten en een gecontroleerde, gerandomiseerde opzet. Het gaat ook over een relevante klacht: de prevalentie van migraine is 2-10% bij mannen en 5-25% bij vrouwen¹. De homogene rekrutering van patiënten uit huisarts-



praktijken, en niet van vooringenomen gebruikers van alternatieve geneeswijzen, is een belangrijk pluspunt voor betrouwbaarheid en extrapolbaarheid. Ten slotte is er nog de omvang van de groep die berekend werd volgens de gangbare wetenschappelijke criteria (power). Als methodologische minpunten zijn er uiteraard het gebrek aan blindering en een placebogroep. Vaak wordt in onderzoek met acupunctuur gebruik gemaakt van 'sham'-acupunctuur: op een andere plaats prikken of minder diep dan volgens de voorschriften. Het placebo-effect van de toch wel 'magische' tussenkomst bij acupunctuur wordt hiermee nagebootst en alleen het netto-effect kan spelen². Een recente gerandomiseerde studie geeft het belang hiervan aan: sham-acupunctuur was even doeltreffend als 'echte' acupunctuur (en beide waren beter dan de controlebehandeling)³.

Door de afwezigheid van een sham-acupunctuurarm is ook geen blindering mogelijk, dus weten de patiënten heel goed dat ze het effect van acupunctuur evalueren. Dit zijn majeure bezwaren. Eerlijkheidshalve dient vermeld dat we dezelfde problemen ook vaak terugvinden in de meeste (schaarse) gecontroleerde studies in de heelkunde.

Grote studie-uitval

De uitval van honderd patiënten (op 401) was misschien wel voorzien in de opzet van de studie, maar een intention-to-treat analyse mag toch worden verwacht en niet alleen een analyse van diegenen die een vol jaar in de studie participeerden. Dat de basisgegevens van

de uitvallers niet afwijken van de hele groep (tenzij dat ze jonger zijn) is wel belangrijk, maar misschien zijn vooral mensen die onvoldoende effect ondervonden gestopt. Gebrek aan effect werd slechts door vier uitvallers gemeld als oorzaak, maar over een twintigtal patiënten van de 54 uitvallers in de acupunctuurgroep weet men niets. Overigens werden voor de studie oorspronkelijk 694 mensen aangeschreven: 118 weigerden deelname, 72 hadden onvoldoende ernstige hoofdpijn en 103 werden geëxcludeerd. Vooral over de eerste en derde groep was een beetje meer informatie nuttig geweest.

Misleidend abstract

Bij het rapporteren van de resultaten en in het abstract geeft men ook de niet-significante cijfers. Dit is misleidend. Maar erger is het achteraf groeperen van 'alle gebruikte geneesmiddelen' om toch een significante daling te kunnen vinden. Hetzelfde geldt voor de resultaten die de levenskwaliteit bevragen: slechts drie van de negen rubrieken geven statistisch significante winst, zo worden 'algemene gezondheid' en 'pijn' niet beïnvloed. Desondanks stellen de auteurs dat de resultaten op levenskwaliteit goed zijn.

In de praktijk is chronische hoofdpijn een invaliderende klacht. Niemand kan het een patiënt kwalijk nemen dat hij het even met acupunctuur probeert als de klassieke geneeskunde hem geen bevredigend antwoord kan geven voor zijn klachten, maar pleiten voor terugbetaling (zoals de auteurs doen) is wellicht een brug te ver.

BESLUIT



Deze gerandomiseerde en goed opgezette studie besluit dat acupunctuur effectief is in de behandeling van chronische hoofdpijn (met name migraine) in de eerste lijn. Toch zal zij alleen de 'overtuigden' kunnen overtuigen. Er zijn teveel methodologische tekortkomingen om op basis van deze studie acupunctuur aan te bevelen in de preventie van migraine. Er is meer en beter onderzoek nodig om de rol hiervan te kunnen beoordelen.

Literatuur

1. Morillo LE. Migraine headache. *Clin Evid* 2005;13: 1622-41.
2. Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for idiopathic headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 1.
3. Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2118-25.

Literatuur bij Editoriaal blz. 120

1. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. 2005. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf>
2. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ* 2005; 330:857-8.
3. Roland M. Minerva: onafhankelijk en volledig? [Editoriaal] *Minerva* 2004;3(4):52.
4. De Meyere M. Vijf jaar Minerva. [Editoriaal] *Minerva* 2004;3(1):1.
5. M. Bogaert. Informatie over geneesmiddelen aan artsen en apothekers. Brussel: Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België, 2005.
6. De Meyere M. Is academische geneeskunde te koop? [Editoriaal] *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29(6):264-5.
7. Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België. De relatie tussen artsen en de farmaceutische bedrijven. *Tijdschr Geneeskd* 2002;58:1617-9.

Groot hoefblad extract (Petasites) voor migraine?

Lipton RB, Göbel H, Einhäupt KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004;63:2240-4.

Duiding: G. Laekeman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van een extract van Groot hoefblad in de preventie van migraine bij patiënten met gemiddeld drie aanvallen per maand?

Achtergrond

Groot hoefblad (*Pétasite officinal*, 'Gemeine Pestwurz', *Petasites hybridus*) is een kruidachtige plant behorende tot de familie van de samengesteldbloemigen. Traditioneel wordt deze plant gebruikt voor diverse toepassingen waaronder migraine. Groot hoefblad is in Duitsland op de markt onder de naam Petadolex®. In een kleinschalige studie met 60 patiënten vond men dat een extract van Groot hoefblad werkzaam was dan placebo in de preventie van migraine^{1,2}.

Bestudeerde populatie

Uit negen eerstelijns- en tweedelijnscentra in de Verenigde Staten en Duitsland rekruteerde men patiënten tussen 18 en 65 jaar oud, die voldeden aan de criteria van de 'International Headache Society' voor migraine met of zonder aura. Bijkomende inclusiecriteria waren: de diagnose 'migraine' was gesteld voor hun vijftigste, gedurende drie maanden voorafgaand aan de studie hadden ze twee tot zes aanvallen per maand en gebruikten ze geen profylactische middelen en gedurende de run-in fase van vier weken hadden ze minstens twee aanvallen. Patiënten die in de voorbije drie maanden gedurende meer dan zes dagen per maand een andere hoofdpijn dan migraine hadden en zwangere vrouwen, werden uitgesloten. In totaal werden 233 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar geïnccludeerd (circa 80% vrouwen).

Onderzoekopzet

In een gerandomiseerd, dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in drie onderzoeksgroepen: gedurende vier maanden kregen ze tweemaal daags ofwel 75 mg (n=77), ofwel 50 mg (n=79) extract van petasites, ofwel placebo (n=77). Het extract bevatte ten minste 15% petasine (sesquiterpeen-alcohol-ester van petasol) en het gehalte aan toxische pyrrolizidinealkaloiden lag onder de detectiedrempel. Frequentie en ernst van de migraineaanvallen werden door de patiënt bijgehouden in een dagboek. De patiënten kwamen elke vier weken op consultatie.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de gemiddelde reductie (%) van het aantal migraineaanvallen per maand na vier maanden behandeling, vergeleken met de beginsituatie. Secundaire eindpunten waren: reductie van de aanvalsfrequentie per maand, aantal 'responders' gedefinieerd als patiënten met minstens 50% minder aanvallen, gebruik van andere medicatie voor migraine, nevenwerkingen en leverparameters (transaminasen en bilirubine). De analyse van het primaire eindpunt gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Uiteindelijk beëindigden 202 patiënten de studie. Volgens de intention-to-treat-analyse waren er 45% minder aanvallen in de 150 mg-petasitesgroep, 32% minder in de 100 mg-petasitesgroep en 28% minder in de placebogroep (p=0,005 voor 150 mg versus placebo; p=0,43 voor 100 mg versus placebo en p=0,04 voor 150 mg versus 100 mg). De behandeling bleek geen effect te hebben op de duur en intensiteit van de nog optredende aanvallen. In de 150 mg-groep lag het aantal 'responders' significant hoger dan in de placebogroep. Dit was niet zo voor de 100 mg-groep versus de placebogroep en versus de 100 mg-groep. Gebruik van andere medicatie bij acute aanvallen was alleen in de 150 mg-groep significant minder in de derde maand. Patiënten in de interventiegroepen hadden meer last van 'opboeren'. De andere nevenwerkingen waren vergelijkbaar in alle groepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat extract van Groot hoefblad in een dosis van tweemaal 75 mg per dag therapeutisch werkzaam is dan placebo in de preventie van migraineaanvallen. Een dosis van tweemaal daags 50 mg is niet significant beter dan placebo.

Financiering

Niet vermeld

Belangenvermenging

De eerste en tweede auteur zijn consultants voor Weber & Weber, de fabrikant van het onderzochte extract.



BESPREKING

Eerder onderzoek

Groot hoefblad is geen onbekende in de fytotherapie. Het kruid heeft enerzijds een plaats in de traditie: extracten van deze plant met tot 1 m lange hoefijzervormige bladeren milderden ongemakken bij hooikoorts³. Anderzijds komt Groot hoefblad volgens de Belgische regelgeving momenteel niet in aanmerking om geregistreerd te worden als geneesmiddel of genotificeerd te worden als voedingssupplement. Het bevat immers hepatotoxische en mutagene pyrrolizidinealkaloïden⁴. Dit onderzoek is niet het eerste. Hetzelfde extract van Groot hoefblad in een dosis van tweemaal 50 mg per dag gedurende vier maanden verminderde bij 60 migrainepatiënten het aantal aanvallen van 3,4 tot 1,8 per maand, vergeleken met een reductie van 2,9 tot 2,6 aanvallen bij placebo². De resultaten van deze studie werden aanvankelijk per protocol berekend¹. Vier jaar later herwerkten andere auteurs de cijfers volgens het intention-to-treat principe. Zij onderzochten ook de robuustheid van de bekomen resultaten via multivariate analyse².

Sterke punten

Deze studie verdient onze aandacht omwille van een aantal sterke punten. Het extract is gedetoxifieerd (extractie met superkritische CO₂) en dus vrij van pyrrolizidinealkaloïden. Het is bovendien gestandaardiseerd op petasine. De groepen zijn weliswaar beperkt wat het aantal patiënten betreft, maar toch groot genoeg om een mogelijk therapeutisch effect vast te stellen. Het netto-effect ten opzichte van placebo komt hier neer op één aanval minder per maand voor wie maandelijks zes aanvallen heeft (gemiddeld 17% vermindering ten opzichte van placebo). Het

globale effect in de 150 mg-groep bedraagt ongeveer één aanval minder voor een beginfrequentie van drie aanvallen per maand en drie aanvallen minder per maand voor een beginfrequentie van zes tot zeven (gemiddelde daling met 45%). Ook placebopatiënten hebben één tot twee aanvallen per maand minder (daling van 28%). Het inzetten van twee dosissen maakt studie van een dosis-effectrelatie mogelijk. Er is bovendien een leeftijdsgrens vastgelegd voor de diagnose migraine.

Zwakke punten

Er zijn ook enkele zwakke punten. Alhoewel de auteurs de criteria van de 'International Headache Society' vermelden, is interferentie door hoofdpijn andere dan migraine niet volledig uit te sluiten. Een bron van subjectiviteit vormt het zelf rapporteren via een dagboek. De studie was 'gepowered' voor 55% daling van het primaire eindpunt in de interventiegroepen en 35% in de placebogroep. De vastgestelde daling (respectievelijk 45% en 28%) blijft hier onder. Het aantal uitvallers blijft beperkt tot 26, maar de duur van de studie bedraagt slechts vier maanden, relatief kort voor een levenslange aandoening. In de grafiek die de frequentie per maand illustreert, convergeren de lijnen van de placebo- en interventiegroepen.

We krijgen geen gegevens over de aard van de andere gebruikte medicatie. De daling van het gebruik is slechts één maand (toevallig?) significant. Vermits migrainepatiënten geregeld gebruik maken van andere medicatie, was het nuttig meer te weten te komen over de invloed van Groot hoefblad op cytochroom P450 iso-enzymen. Interacties zijn niet uit te sluiten, maar in de huidige situatie moeilijk te voorspellen⁵.

BESLUIT



Deze studie besluit dat 150 mg extract van Groot hoefblad (*Petasites hybridus*) het aantal migraineaanvallen met 45% kan reduceren bij patiënten die minstens twee tot zes aanvallen per maand hebben. Het is echter nog te vroeg om preparaten op basis van Groot hoefblad aan te bevelen in de preventie van migraine. Meer garanties qua veiligheid op lange termijn en grootschaligere en langdurigere studies naar werkzaamheid in de praktijk zijn nodig om de rol van dit extract te bepalen.

Literatuur

1. Grossman M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:430-5.
2. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trials of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol* 2004;51:89-97.
3. Schapowal A. Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 2002;324:144-6.
4. Bruneton J. Pharmacognosie. *Phytochimie Plantes Médinales* [3ième Ed]. Paris : Tec & Doc, 1999:833-4 & 845-6.
5. Chang LL, Wun WS, Lin YL, Wang PS. Effects of S-petasin on cyclic AMP production and enzyme activity of P450 side chain cleavage enzyme in rat zona fasciculata-reticularis cells. *Eur J Pharmacol* 2004;489:29-37.

Parenteraal metoclopramide bij migraine

Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:1369-73.

Duiding: A. Van den Bruel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van parenteraal toegediend metoclopramide in de behandeling van acute migraine bij volwassenen?

Achtergrond

Metoclopramide wordt al lang gebruikt in de behandeling van migraine. Naast een anti-emetische werking hebben domperidon en metoclopramide ook een positief effect op de gastrokinetiek^{1,2}. Tijdens een migraineaanval wordt de maaglediging immers sterk vertraagd, waardoor pijnstillers onvoldoende geresorbeerd worden³. De NHG-Standaard beveelt daarom aan om bij migraine te starten met metoclopramide of domperidon oraal of rectaal, in combinatie met paracetamol of acetylsalicylzuur⁴. Uit verschillende studies is echter gebleken dat metoclopramide ook als monotherapie bij migraine kan worden gebruikt.

Methode

Sytematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, LILACS en CINAHL. Daarnaast werd gezocht naar ongepubliceerd onderzoek (congressen, guidelines, websites), werden de referentielijsten van artikels bekeken en experts gecontacteerd.

Geselecteerde studies

Men includeerde enkel gerandomiseerde gecontroleerde studies die de effectiviteit onderzochten van parenteraal toegediend metoclopramide bij volwassenen met een migraineaanval. 'Redelijke' criteria om migraine van andere vormen van hoofdpijn te onderscheiden waren een bijkomend inclusie criterium. Er werden uiteindelijk dertien studies opgenomen in de meta-analyse.

Onderzoekspopulatie

Volwassenen met een acute aanval van migraine die hulp zochten in een spoedgevallendienst of hoofdpijnkliniek

Uitkomstmeting

Verlichting van hoofdpijn binnen twee uur na behandeling werd door de deelnemers op drie verschillende manieren uitgedrukt: volledig verdwijnen van hoofd-

pijn, duidelijke vermindering van de hoofdpijn (van matig of ernstig tot mild of geen) en vermindering van de hoofdpijn uitgedrukt op een 10 cm VAS-schaal. De secundaire uitkomsten waren: verbetering van de functionele status, herval binnen 24 uur, vermindering van de misselijkheid, gebruik van redmedicatie en optreden van bijwerkingen. De resultaten werden gepoold volgens het **random effects model**.

Resultaten

Vijf studies (n=263) onderzochten metoclopramide versus placebo. Door pooling van drie studies vonden men een significante vermindering van pijn (OR 2,84; 95% BI 1,05 tot 7,68) met een NNT 4 (95% BI 2,7 tot 11). Er was significant minder gebruik van redmedicatie in het voordeel van metoclopramide (OR 0,21; 95% BI 0,05 tot 0,85). Drie studies (n=194) vergeleken metoclopramide met andere anti-emetica (chlorpromazine en prochlorperazine). Men vond geen significant verschil voor vermindering van pijn, maar patiënten die metoclopramide gebruikten, hadden wel meer nood aan redmedicatie (OR 2,08; 95% BI 1,04 tot 4,17). Een studie die metoclopramide vergeleek met sumatriptan vond geen significant verschil voor vermindering van pijn en nausea. Omwille van heterogeniteit konden zeven studies, waarin men combinaties met metoclopramide vergeleek met andere medicatie, niet gepoold worden.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat parenteraal toegediend metoclopramide een effectieve behandeling is voor acute migraine. Een combinatie met andere middelen kan effectief zijn. Gezien het niet-narcotische en anti-emetische karakter moet metoclopramide beschouwd worden als eerste keus in de behandeling van acute migraine op de spoedgevallendienst.

Financiering

Division of Emergency Medicine, University of Alberta (Canada), 'Canadian Institute of Health Research' en 'Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium Ottawa

Belangenvermenging

Een auteur heeft vergoedingen ontvangen van Aventis voor voordrachten over andere onderwerpen dan migraine.



Parenteraal metoclopramide bij migraine

Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:1369-73.

Duiding: A. Van den Bruel

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en wat zijn de bijwerkingen van parenteraal toegediend metoclopramide in de behandeling van acute migraine bij volwassenen?

Achtergrond

Metoclopramide wordt al lang gebruikt in de behandeling van migraine. Naast een anti-emetische werking hebben domperidon en metoclopramide ook een positief effect op de gastrokinetiek^{1,2}. Tijdens een migraineaanval wordt de maaglediging immers sterk vertraagd, waardoor pijnstillers onvoldoende geresorbeerd worden³. De NHG-Standaard beveelt daarom aan om bij migraine te starten met metoclopramide of domperidon oraal of rectaal, in combinatie met paracetamol of acetylsalicylzuur⁴. Uit verschillende studies is echter gebleken dat metoclopramide ook als monotherapie bij migraine kan worden gebruikt.

Methode

Sytematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, LILACS en CINAHL. Daarnaast werd gezocht naar ongepubliceerd onderzoek (congressen, guidelines, websites), werden de referentielijsten van artikels bekeken en experts gecontacteerd.

Geselecteerde studies

Men includeerde enkel gerandomiseerde gecontroleerde studies die de effectiviteit onderzochten van parenteraal toegediend metoclopramide bij volwassenen met een migraineaanval. 'Redelijke' criteria om migraine van andere vormen van hoofdpijn te onderscheiden waren een bijkomend inclusie criterium. Er werden uiteindelijk dertien studies opgenomen in de meta-analyse.

Onderzoekspopulatie

Volwassenen met een acute aanval van migraine die hulp zochten in een spoedgevallendienst of hoofdpijnkliniek

Uitkomstmeting

Verlichting van hoofdpijn binnen twee uur na behandeling werd door de deelnemers op drie verschillende manieren uitgedrukt: volledig verdwijnen van hoofd-

pijn, duidelijke vermindering van de hoofdpijn (van matig of ernstig tot mild of geen) en vermindering van de hoofdpijn uitgedrukt op een 10 cm VAS-schaal. De secundaire uitkomsten waren: verbetering van de functionele status, herval binnen 24 uur, vermindering van de misselijkheid, gebruik van redmedicatie en optreden van bijwerkingen. De resultaten werden gepoold volgens het **random effects model**.

Resultaten

Vijf studies (n=263) onderzochten metoclopramide versus placebo. Door pooling van drie studies vonden men een significante vermindering van pijn (OR 2,84; 95% BI 1,05 tot 7,68) met een NNT 4 (95% BI 2,7 tot 11). Er was significant minder gebruik van redmedicatie in het voordeel van metoclopramide (OR 0,21; 95% BI 0,05 tot 0,85). Drie studies (n=194) vergeleken metoclopramide met andere anti-emetica (chlorpromazine en prochlorperazine). Men vond geen significant verschil voor vermindering van pijn, maar patiënten die metoclopramide gebruikten, hadden wel meer nood aan redmedicatie (OR 2,08; 95% BI 1,04 tot 4,17). Een studie die metoclopramide vergeleek met sumatriptan vond geen significant verschil voor vermindering van pijn en nausea. Omwille van heterogeniteit konden zeven studies, waarin men combinaties met metoclopramide vergeleek met andere medicatie, niet gepoold worden.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat parenteraal toegediend metoclopramide een effectieve behandeling is voor acute migraine. Een combinatie met andere middelen kan effectief zijn. Gezien het niet-narcotische en anti-emetische karakter moet metoclopramide beschouwd worden als eerste keus in de behandeling van acute migraine op de spoedgevallendienst.

Financiering

Division of Emergency Medicine, University of Alberta (Canada), 'Canadian Institute of Health Research' en 'Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium Ottawa

Belangenvermenging

Een auteur heeft vergoedingen ontvangen van Aventis voor voordrachten over andere onderwerpen dan migraine.



BESPREKING

Methodologische bemerkingen

In deze meta-analyse (een Cochrane review) worden alle studies samengebracht die het effect van parenteraal metoclopramide bestuderen. De zoekactie, zoals hier beschreven, lijkt adequaat. Uit het protocol blijkt dat er een filter voor RCT's werd gebruikt. Dit kan het relatief geringe aantal oorspronkelijke artikels verklaren (596 artikels). De selectiecriteria worden in het artikel wel heel summier beschreven. Vooral de zin 'reasonable criteria to distinguish migraine' is nogal vaag. Hierdoor ontstaat het risico dat patiënten met andere soorten hoofdpijn in de review werden opgenomen en het effect van metoclopramide op migrainehoofdpijn verstoord wordt. De kwaliteit van de verschillende onderzoeken werd geëvalueerd aan de hand van de Jadad-schaal die veel wordt gebruikt, maar slechts enkele bronnen van bias onderzoekt.

De belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde studies zijn beschreven in de tabel, maar behalve de setting waarin ze werden gerekruteerd, komen we weinig te weten over de patiënten: de leeftijd, de duur van de migraineaanval, de medicatie die al vooraf werd gebruikt en uitvalsverschijnselen. Al deze factoren bepalen in hoeverre de resultaten toepasbaar zullen zijn op patiënten uit de klinische praktijk. De auteurs zijn zich bewust van het feit dat er heterogeniteit is tussen de verschillende studies. Ze poolen niet altijd, en als ze dat doen, gebruiken ze het random effects model.

Effect van metoclopramide

Een belangrijke vaststelling is dat metoclopramide in vergelijking met placebo in staat is om de pijn te verminderen. Dit is het belangrijkste resultaat van deze meta-analyse. Pathofysiologisch is er geen verklaring voor dit effect, maar het is mogelijk dat metoclopramide de pijn vermindert enkel door de maagstase op te heffen en zo de resorptie van de vooraf ingenomen pijnstillers te bevorderen. De meta-analyse geeft hierop geen antwoord. Het tweede deel van de onderzoeksvraag, de bijwerkingen, blijft onbeantwoord, deels omdat het telkens om kleine studies gaat, die dan

ook nog niet systematisch naar bijwerkingen hebben gekeken. Er zijn nochtans aanwijzingen dat in een klein aantal gevallen ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Het relatief risico van medicatiegeïnduceerde extrapyramidale bewegingen is ongeveer vier en van tardieve dyskinesie 1,67⁵. Aangezien migraine een frequente pathologie is, kunnen deze bijwerkingen in de praktijk toch belangrijk zijn.

Toepasbaar in de huisartspraktijk?

Het gaat om parenterale toediening van metoclopramide, die hetzij intraveneus, hetzij intramusculair kan worden toegediend. Deze laatste toedieningsvorm is in de huisartspraktijk mogelijk. Men kan zich afvragen of de resultaten vergelijkbaar zijn bij rectale of orale toediening. We kunnen veronderstellen dat orale toediening minder effectief is, aangezien maagstase juist één van de problemen is bij migraine. Daarnaast zou een rectale toediening wel vergelijkbaar kunnen zijn met parenterale toediening.

De in deze meta-analyse opgenomen patiënten komen geen van allen uit de huisartspraktijk. Er is slechts één studie uitgevoerd in een 'general medicine clinic', hetgeen waarschijnlijk het dichtst bij een huisartspraktijk aanleunt. De vraag is nu of de patiënten in deze meta-analyse verschillen van onze patiënten? Hoe presenteert de migraine zich? Welke medicatie hebben ze al geprobeerd? Nemen ze preventieve onderhoudsmedicatie? We kunnen aannemen dat patiënten niet zomaar naar een speciale migrainekliniek of naar de spoedgevallendienst stappen. Deze patiënten hebben als groep mogelijk ernstiger vormen van migraine met uitvalsverschijnselen, frequentere aanvallen, meer nood aan medicatie enzovoort. De meta-analyse geeft echter geen informatie om deze veronderstellingen te toetsen, zodat we niet kunnen inschatten in hoeverre de resultaten van deze studie generaliseerbaar zijn naar patiënten in de Belgische huisartspraktijk. Verder onderzoek naar de rol van metoclopramide in verschillende toedieningsvormen in de huisartspraktijk is daarom nodig.

BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat parenteraal toegediende metoclopramide vergeleken met placebo de pijn bij een acute migraineaanval reduceert. Vergeleken met andere anti-emetica was er geen verschil in reductie van de pijn. Doordat er onvoldoende gegevens zijn over de geïncludeerde populatie kunnen we op basis van deze meta-analyse geen conclusies voor de huisartspraktijk trekken.

Literatuur

1. Ross-Lee L, Heazlewood V, Tyrer JH, Eadie MJ. Aspirin treatment of migraine attacks: plasma drug level data. *Cephalalgia* 1982;2:9-14.
2. Waelkens J. Domperidone in the prevention of complete classical migraine. *BMJ* 1982;284:944.
3. Knuistingh Neven A, Bartelink MEL, de Jongh TOH, et al. NHG-Standaard Hoofdpijn. *Huisarts Wet* 2004; 46:211-22.
4. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. *BMJ* 1974;4:265-9.
5. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993;153:1469-75.

Helpt acupunctuur bij chronische nekpijn?

White P, Lewith G, Prescott P, et al. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:911-9.

Duiding: N. Kacenelenbogen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van acupunctuur versus pseudo-elektrostimulatie in de behandeling van chronische nekpijn van mechanische oorsprong?

Achtergrond

Verschillende pathologieën waaronder ook inflammatoire aandoeningen kunnen aan de basis liggen van chronische nekpijn. Chronische nekpijn is echter vooral te wijten aan lokale artrotische veranderingen bij personen ouder dan 65 jaar. Een curatieve behandeling voor dit probleem is er niet. Het huidige beleid bestaat er dan ook in om de symptomen zoveel mogelijk te verlichten. De effectiviteit van conventionele fysiotherapie is onvoldoende bewezen en niet-steroïdale antiflogistica (NSAID's) geven aanleiding tot talrijke ongewenste effecten. Bijgevolg zijn er steeds meer patiënten die experimenteren met alternatieve behandelingen. In geval van artrose is dat meestal acupunctuur. De effectiviteit van deze behandeling is voor deze indicatie echter nog niet bewezen.

Bestudeerde populatie

De studie werd ambulantly uitgevoerd in twee Britse ziekenhuizen. De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen 18 en 80 jaar, nekpijn sinds minstens twee maanden, pijnscore voor behandeling van minstens 30 mm op een VAS-schaal van 0 tot 100 mm. De exclusiecriteria waren: zwangerschap, voorgeschiedenis van nekchirurgie of nekfracturen, congenitale afwijkingen van de cervicale wervelzuil, aanwezigheid van lumbalgieën, contra-indicatie voor paracetamol, systeemziekte, aanvraag voor of geschil over invaliditeit met betrekking tot een bestaand nekprobleem, lopende of recent uitgevoerde manuele therapie en behandeling met corticosteroiden (langs orale weg of via infiltratie). In de studie werden 135 patiënten gerandomiseerd (48 mannen en 87 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 53 jaar, die gedurende vier tot elf jaar nekpijn hadden en een gemiddelde VAS-score hadden van 53 mm.

Onderzoekopzet

Tijdens de inclusieweek van deze enkelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie scoorden de patiënten hun symptomen en registreerden ze de gebruikte dosissen paracetamol. In de 'acupunctuurgroep' (n=70) kregen de patiënten acht sessies 'westerse acupunctuur', waarbij de naald geplaatst werd volgens een klassieke diagnostiek (in tegenstelling tot de 'Chinese acupunctuur' die gebaseerd is op meridia-

nen). In de placebogroep (n=65) werden in acht sessies de acupunctuurpunten aangeprikt, maar niet elektrisch gestimuleerd. De studie liep over vier weken en alle behandelingen werden uitgevoerd door dezelfde arts.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de VAS-score voor pijn een week na behandeling. Tijdens zeven opeenvolgende dagen werd de pijn dagelijks gescoord op een VAS-schaal. Een positieve klinische respons werd gedefinieerd als een reductie van de pijn van 30%. De secundaire uitkomsten waren: levenskwaliteit (op basis van **Neck Disability Index**, de **Short Form-36**, de **Mental Component Summary score** en de **Physical Component Summary score**), de dagelijks gebruikte dosissen paracetamol en vier vragen over het vertrouwen in de behandeling.

Resultaten

In beide groepen was er een statistisch significante reductie van de pijn vergeleken met de startwaarde. Na correctie voor pijn bij aanvang en andere variabelen, was er een statistisch significant verschil in het voordeel van de acupunctuurarm (6,3 mm; 95% BI 1,4 tot 11,3; p=0,01). Dit verschil van 12% (95% BI 3 tot 21) was klinisch niet relevant (<30%). Tot de vijfde behandelingsweek verminderden de gemiddelde resultaten voor beide groepen met ongeveer 4 mm per week van behandeling. Er was een statistisch significant ziekenhuisgebonden effect. De resultaten na vijf en twaalf weken waren vergelijkbaar. De verbetering was bij vrouwen ongeveer 4 mm meer dan bij mannen. Voor de secundaire uitkomsten was er geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen. De uiteindelijke resultaten (na zes en twaalf maanden; n=111 en n=107) waren identiek in de twee onderzoeksgroepen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nekpijn met westerse acupunctuur vergeleken met placebo na vijf en twaalf weken statistisch significant, maar niet klinisch relevant, vermindert. De gunstige effecten van acupunctuur zouden mogelijk te wijten zijn aan zowel specifieke als aspecifieke effecten.

Financiering

Henry Smiths Charity, Hospital Savings Association, Laing Foundation

Belangenvermenging

Geen aangegeven



BESPREKING

Methodologische beschouwingen

De exclusiecriteria zijn ruim genoeg om een populatie te hebben die representatief is voor de huisartspraktijk. Op basis van radiologische en laboratoriumonderzoeken benoemen de auteurs artrose als oorzaak van de chronische nekpijn. Er ontbreken echter duidelijke diagnostische criteria. Ten eerste is er geen informatie over het niveau van de aangetaste wervels, de aangetaste gewrichten of de omvang van de letsels, ten tweede komt de gevonden artrose niet noodzakelijk overeen met de vastgestelde pijn en ten derde wordt het psychologische profiel van de patiënt, dat essentieel is bij chronische pijn, niet gedefinieerd. Ondanks een correcte randomisatie zijn er een aantal verschillen tussen de twee groepen: de gemiddelde score van de nekpijn is in de placebogroep 5 mm hoger, hetgeen dicht bij de winst van 6,3 mm (1,4-11,3) ligt, vastgesteld in de acupunctuurarm. Daarnaast hebben de patiënten in de 'placebogroep' gemiddeld sinds acht jaar nekpijn, vergeleken met vijf jaar voor de patiënten in de acupunctuurarm. Als placebo gebruikte men de FM-1 elektroacupunctuurstimulator die audiovisuele signalen afgeeft in plaats van reële stimulaties. Maar 6% van de patiënten in de acupunctuurgroep versus 10% in de 'placebogroep' werden reeds met acupunctuur behandeld. Dit kan de betrouwbaarheid van de placebotechniek schaden. Bij aanvang van de studie is het vertrouwen in de therapie gelijk in de twee groepen (score 4,5 op een schaal van 0 tot 6), maar de scores na

behandeling worden niet meer gegeven. De studie is enkelblind: alle patiënten werden op eenzelfde wijze gevolgd door één enkele acupuncturist. Een dubbelblinde studie is echter moeilijk uit te voeren met dergelijke therapieën. De grootte van de benodigde onderzoekspopulatie werd berekend op basis van vorige studies^{1,2} en de power in functie van een verschil in pijnreductie van minstens 30% (een resultaat dat niet werd bereikt tijdens de studie).

Effect en veiligheid?

De methodologische beperkingen van deze studie dragen waarschijnlijk het meest bij tot het gevonden resultaat. De secundaire uitkomsten (NDI-score, SF36-PCS, SF36-MCS, dosissen paracetamol) bevestigen de klinische verbetering, maar zonder significant verschil tussen de twee groepen. De conclusies van deze studie komen overeen met die van vorige studies. Systematische reviews en meta-analyses van gerandomiseerde en gecontroleerde studies slagen er niet in om de effectiviteit van acupunctuur in de behandeling van nekpijn aan te tonen^{3,4}, hetzij omdat studies van goede kwaliteit geen meerwaarde vinden vergeleken met placebo, hetzij door methodologische tekortkomingen. Er worden enkele mineure ongewenste effecten gerapporteerd: acht in elke onderzoeksgroep, in twee gevallen verantwoordelijk voor het stoppen van de acupunctuurbehandeling en in één geval voor het staken van de placebobehandeling.

BESLUIT



Deze enkelblinde studie toont dat een acupunctuurbehandeling, vergeleken met een placebobehandeling, niet effectiever is in de verlichting van chronische mechanische nekpijn. Deze resultaten komen overeen met de conclusies van andere studies en meta-analyses.

Literatuur

1. Lewith GT, Machin D. On the evaluation of the clinical effect of acupuncture. *Pain* 1983;16:111-27.
2. Petrie J, Hazleman B. Credibility of placebo transcutaneous nerve stimulation and acupuncture. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:151-3.
3. White AR, Ernst E. A systematic review of randomized controlled trials of acupuncture for neck pain. *Rheumatol* 1999;38:143-7.
4. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain* 2000;86:119-32.

Literatuur bij Antibacteriële behandeling van acne blz. 133

1. De Deken L, Dewachter J, Govaerts F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acne. *Huisarts Nu* 2001;30:50-62.
2. Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, et al. Management of acne. *Evidence Report/Technology Assessment Number 17*. AHRQ Publication No. 01-E019. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, September 2001.
3. Garner SE. Acne vulgaris. In: Evidence-Based Dermatology. London: BMJ Books 2003:87-114.
4. Garner SE, Eady EA, Popescu C, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 1.
5. Minocycline. In: Sweetman SC (Ed). Martindale. The Complete Drug Reference 34th edition. London: Pharmaceutical Press, 2005.

Korte of klassieke fysiotherapie bij niet-acute nekpijn?

Klaber Moffett JA, Jackson DA, Richmond S, et al. Randomised trial of a brief physiotherapy intervention compared with usual physiotherapy for neck pain patients: outcomes and patients' preference. *BMJ* 2005; 330:75-80.

Duiding: A. Vanwelde

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van kortdurende vergeleken met traditionele fysiotherapie in de behandeling van patiënten met subacute of chronische nekpijn? Beïnvloedt de voorkeur van de patiënt het resultaat?

Achtergrond

Er bestaat geen solide wetenschappelijke onderbouwing voor de aanpak van nekpijn. Aangezien patiënten met deze klacht vaak worden doorverwezen naar de fysiotherapeut, is het belangrijk om het effect hiervan te evalueren, evenals de invloed van de voorkeur van de patiënt op de resultaten.

Bestudeerde populatie

In de studie werden 268 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 48 jaar, die sinds ten minste twee weken een subacute of chronische cervicalgie hadden. Zij moesten 18 jaar of ouder zijn, doorverwezen zijn naar één van de acht deelnemende fysiotherapeutische centra, bereid zijn om deel te nemen aan de studie en mochten geen uitgesproken voorkeur hebben voor een behandeling. Patiënten met een potentieel gevaarlijke pathologie, met hoofdzakelijk pijn onder de elleboog of in een ander deel van het lichaam, met gelijktijdig een ander ernstig probleem (zoals een capsulitis van de schouder of een epicondylitis) waarvoor een bijkomende behandeling nodig is, werden uitgesloten. Patiënten die in de voorafgaande zes weken een behandeling voor een cervicaal probleem ondergingen, die de intentie hadden om een alternatieve behandeling voort te zetten of die nekchirurgie hadden ondergaan, werden evenmin in de studie opgenomen.

Onderzoeksoepzet

Vóór randomisatie werd de therapeutische voorkeur van de patiënten onderzocht. De patiënten werden gerandomiseerd zonder hiermee rekening te houden. Een groep kreeg 'korte' fysiotherapiebehandeling (n=139): in één tot drie sessies maakte men gebruik van cognitieve gedragstherapie om de individuele zorg te stimuleren met als doel zo vlug mogelijk de normale dagelijkse activiteiten weer op te pakken. De fysiotherapiegroep kreeg vijf sessies met 'usual' fysiotherapie (n=129). Twaalf van de 28 fysiotherapeuten kregen een opleiding van een dag, waarin de kortdurende behandeling werd ingeoeft. Deze fysiotherapeuten gaven de twee soorten behandelingen. De studie werd

opgezet als een **non-inferioriteitsstudie**, waarin vierhonderd personen werden opgenomen om voldoende power te bekomen.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was de verandering ten opzichte van de startwaarden van de gemiddelde scores op vier vragenlijsten: **Northwick Park neck pain Questionnaire (NPQ)**, de **SF-36**, de **TAMPA-schaal** voor kinesofobia (TSK) en een schaal die de pijn mat (schaal van 0 tot 10). De vragenlijsten werden ingevuld na drie en twaalf maanden. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

Resultaten

Na drie maanden vertoonden beide groepen een verbetering op de NPQ- en de SF-36-schalen, met een tendens tot betere resultaten voor de groep die een traditionele behandeling kreeg: significant meer verbetering op twee van de acht topics van de SF-36, maar niet significant voor de NPQ-score (verschil tussen korte interventie (-1,48) en traditionele fysiotherapie (-2,10) is 0,62 met 95% BI -0,44 tot 1,68; p=0,25), noch voor de andere topics van SF-36. Het kleine verschil in verandering op de TAMPA-schaal is significant in het voordeel van de korte interventiegroep na drie maanden (verschil tussen korte interventie (-1,03) en traditionele fysiotherapie (1,19) is -2,23 met 95% BI -3,72 tot -0,73; p<0,0036), maar niet na twaalf maanden (verschil tussen korte interventie (-0,30) en traditionele fysiotherapie (-0,22) is -0,08 met 95% BI -1,75 tot 1,58; p=0,92). Twintig patiënten gingen van kortdurende fysiotherapie over naar traditionele fysiotherapie. Na twaalf maanden vertoonden de patiënten van de traditionele fysiotherapiegroep (vijf sessies) een kleine maar significante verbetering van de NPQ-score (-2,82), vergeleken met de patiënten van de kortdurende interventiegroep (-0,84; verschil tussen korte en traditionele fysiotherapie is 1,98 met 95% BI 0,45 tot 3,51; p=0,0114). Volgens het non-inferioriteitsprotocol wijzen de betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten op een mogelijke minderwaardigheid van de kortetermijnbehandeling.

De voorkeur van de patiënt voor een behandeling had een invloed op de resultaten. Patiënten die een korte behandeling wensten, ondervonden hiervan een significante verbetering op de NPQ-schaal, maar niet van de traditionele langere behandeling. Patiënten die een voorkeur hadden voor de traditionele behandeling,



verbeterden significant als zij deze behandeling kregen, maar niet als zij aan de korte behandeling waren toegevoegd. Patiënten die geen voorkeur hadden, verbeterden alleen significant met de traditionele behandeling.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat traditionele fysiotherapie marginaal beter is dan een korte behandeling bij patiënten met nekpijn. Bij patiënten die een korte interventie

verkiezen, zou dit minstens even goede resultaten geven als een traditionele langere behandeling.

Financiering

'Northern and Yorkshire R&D Executive' en 'Trent Region NHS Executive'

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Belang van de studie

Langer durende nekpijn kan leiden tot een reeks fysieke, psychologische en sociale problemen. Daarom kan het toepassen van cognitieve gedragstherapie in de fysiotherapeutische aanpak van nekpijn (ondersteuning, aanleren van specifieke oefeningen) nuttig zijn. In deze studie werden één tot drie sessies cognitieve gedragstherapie vergeleken met een klassieke fysiotherapeutische behandeling van vijf sessies. Mogelijk is de beste aanpak bij subacute nekpijn verschillend van die bij chronische nekpijn, zoals bij lumbalgie.

Sterktes en zwaktes van de studie

Deze studie is goed opgezet (grote populatie, lange follow-up, evenwichtige randomisatie met betrekking tot leeftijd en duur van de pijn en gelijke studie-uitval in de twee groepen). De toewijzing van de groepen is niet afhankelijk van de voorkeur van de patiënten bij aanvang van de studie, hetgeen selectiebias voorkomt (met ongeveer 30% van de patiënten die traditionele kinesitherapie verkiezen). De studie werd initieel gepland als een non-inferioriteitsstudie. Ongeveer vierhonderd patiënten waren nodig om met voldoende statistische power een verschil in effect uit te sluiten. De rekrutering van patiënten gebeurde veel trager dan verwacht en de initieel vooropgestelde grootte van de steekproef werd niet bereikt.

Enkele kinesitherapeuten gaven de twee soorten behandelingen, waardoor contaminatie theoretisch mogelijk is. Een onafhankelijke observator stelde echter vast dat zij het studieprotocol wel naleefden. Er waren wel verschillen in de behandelingen van de traditionele therapiegroep: een belangrijk aantal patiënten kreeg adviezen (38%) en deed thuis oefeningen (21%). Voor de cognitieve gedragstherapeutische aanpak zou een studie waarin één tot drie sessies vergeleken wordt met vijf of meer sessies, interessant zijn. Het is mogelijk dat de cognitieve gedragstherapeutische opleiding in deze studie onvoldoende is om de effecten van de korte interventie te optimaliseren.

Andere behandelingen bij nekpijn

In 2004 concludeerde Minerva dat spierversterkende oefeningen en relaxatie in vergelijking met het voortzetten van de dagelijkse activiteiten mogelijk bij chronische atypische nekpijn niet effectief is¹. Er zijn onvoldoende bewijzen over de effectiviteit van patiënteneducatie en van een multidisciplinaire aanpak², bij werkende volwassenen³ en van een multidisciplinaire aanpak in vergelijking met andere behandelingen: gesuperviseerde oefeningen thuis, adviezen voor oefeningen⁴⁻⁵, mobilisatie⁷⁻⁸, oefenprogramma's, omgaan met stress en geen behandeling⁹. Een enkele studie toont dat een multidisciplinaire behandeling de pijn significant vermindert op het einde van de behandeling ($p < 0,05$) en na één en zes maanden ($p < 0,001$) in vergelijking met een elektrische, akoestische, ultrasonische therapie of met transcutane elektrische zenuwstimulatie⁶. Een multimodale cognitieve gedragstherapie (zes sessies) reduceert significant de tijd tot werkhervatting in vergelijking met een educatieve brochure (bij 243 personen)⁵ en in vergelijking met de genoemde elektrostimulatietherapieën⁶.

Rol van voorkeur van de patiënt

De auteurs vonden in deze studie een niet-significante, maar potentiële invloed op het resultaat van de voorkeur van de patiënt. Voor patiënten die een korte behandeling (twee sessies) verkiezen, kan deze behandeling even effectief zijn als een langere. Ze is daarbij ook minder duur. Het verschil in effect in functie van de initiële keuze van de patiënt is volgens een klassieke statistische analyse van deze interacties niet significant ($p = 0,19$), maar de auteurs merken op dat deze studie niet de nodige power had om een interactie te evalueren. Er bestaan op dit ogenblik geen andere klinische studies over nekpijn, die aantonen dat de voorkeur van de patiënt het resultaat kan beïnvloeden. Een studie die hetzelfde model gebruikt bij patiënten met lumbalgie besluit dat de voorkeur van de patiënt geen effect heeft op de levenskwaliteit¹⁰.

BESLUIT



Deze studie met een non-inferioriteitsprotocol kon niet aantonen dat bij patiënten met subacute of chronische nekpijn een korte cognitieve gedragstherapeutische interventie van één tot drie sessies minstens even effectief is als een traditionele fysiotherapiebehandeling van vijf sessies. De studie heeft echter onvoldoende power om conclusies te trekken over een verschil in effectiviteit.

Literatuur

1. Eyskens J. Actieve spiertraining versus relaxatie voor chronische nekklachten. *Minerva* 2004;3(7):112-4.
2. Binder A. Neck pain. *Clin Evid* 2005;13:1501-24.
3. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for neck and shoulder pain among working age adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3.
4. Taimela S, Takala EP, Asklof T, et al. Active treatment of chronic neck pain: a prospective randomized intervention. *Spine* 2000;25:1021-7.
5. Linton SJ, Andersson T. Can chronic disability be prevented? A randomized trial of a cognitive-behaviour intervention and two forms of information for patients with spinal pain. *Spine* 2000;25:2825-31.
6. Provinciali L, Baroni M, Illuminati L, et al. Multimodal treatment to prevent the late whiplash syndrome. *Scand J Rehabil Med* 1996;28:105-11.
7. Hoving J, Koes B, de Vet H, et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;136:713-22.
8. Korthals-de Bos I, Hoving J, Van Tulder M, et al. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:911-4.
9. Horneij E, Hemborg B, Jensen I, et al. No significant differences between intervention programmes on neck, shoulder and low back pain: a prospective randomized study among home-care personnel. *J Rehabil Med* 2001;33:170-6.
10. Kabler Moffett J, Torgerson D, Bell-Syer S, et al. Randomised controlled trial of exercise for low back pain: clinical outcomes, costs, and preferences. *BMJ* 1999;319:279-83.

Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen

Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intranasaal toegediend levend afgezwakt influenzavaccin en een intramusculair toegediend geïnactiveerd influenzavaccin bij gezonde kinderen tot zestien jaar?

Achtergrond

In de Verenigde Staten is men sinds 2004 gestart met het systematisch vaccineren van kinderen tussen zes en 23 maanden. Dit wil men uitbreiden naar schoolgaande kinderen. Op die manier hoopt men het aantal patiënten met influenza, het aantal besmettingen, de mortaliteit van ouderen en de medische en economische kosten te reduceren. In een Cochrane review over het effect van influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen bleek de werkzaamheid groter te zijn dan de doeltreffendheid.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de Cochrane Library, Medline, Embase, Biological Abstracts en de Science Citation Index tot juni 2004. Zonodig werd contact opgenomen met fabrikanten van vaccins en auteurs van relevante artikels.

Geselecteerde studies

Men zocht naar gerandomiseerde klinische studies

(RCT's), cohortstudies en case-control studies die bij kinderen jonger dan zestien jaar het effect onderzochten van een griepvaccin (ongeacht dosering, bereiding of toedieningschema) versus placebo of geen interventie. Veertien RCT's (en een RCT over intra-epidemische vaccinatie), acht cohortstudies en een case-control studie werden geselecteerd.

Onderzoekspopulatie

Kinderen van zestien jaar of jonger

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was werkzaamheid (aantal door labo-onderzoek, virusisolatie en/of serologisch bevestigde influenzagevallen), doeltreffendheid (aantal klinisch vastgestelde griepale syndromen tot een jaar na vaccinatie), aantal ziekenhuisopnames en aantal sterfgevallen door griep en andere ziekte-indicatoren van griep. Homogene studies werden opgenomen in een meta-analyse.

Resultaten

Levend afgezwakte influenzavaccins hadden een werkzaamheid van 79% (95% BI 48 tot 92) en een doeltreffendheid van 38% (95% BI 33 tot 43) vergeleken met placebo of geen immunisatie bij kinderen ouder dan twee jaar. Met deze vaccins werden bij kinderen jonger dan twee jaar geen studies uitgevoerd. De werkzaamheid en doeltreffendheid van dode geïnactiveerde vac-



Literatuur

1. Eyskens J. Actieve spiertraining versus relaxatie voor chronische nekklachten. *Minerva* 2004;3(7):112-4.
2. Binder A. Neck pain. *Clin Evid* 2005;13:1501-24.
3. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for neck and shoulder pain among working age adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3.
4. Taimela S, Takala EP, Asklof T, et al. Active treatment of chronic neck pain: a prospective randomized intervention. *Spine* 2000;25:1021-7.
5. Linton SJ, Andersson T. Can chronic disability be prevented? A randomized trial of a cognitive-behaviour intervention and two forms of information for patients with spinal pain. *Spine* 2000;25:2825-31.
6. Provinciali L, Baroni M, Illuminati L, et al. Multimodal treatment to prevent the late whiplash syndrome. *Scand J Rehabil Med* 1996;28:105-11.
7. Hoving J, Koes B, de Vet H, et al. Manual therapy, physical therapy, or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;136:713-22.
8. Korthals-de Bos I, Hoving J, Van Tulder M, et al. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy, and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326:911-4.
9. Horneij E, Hemborg B, Jensen I, et al. No significant differences between intervention programmes on neck, shoulder and low back pain: a prospective randomized study among home-care personnel. *J Rehabil Med* 2001; 33:170-6.
10. Kabler Moffett J, Torgerson D, Bell-Syer S, et al. Randomised controlled trial of exercise for low back pain: clinical outcomes, costs, and preferences. *BMJ* 1999;319:279-83.

Effectiviteit van griepvaccinatie bij kinderen

Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005;365:773-80.

Duiding: B. Michiels

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een intranasaal toegediend levend afgezwakt influenzavaccin en een intramusculair toegediend geïnactiveerd influenzavaccin bij gezonde kinderen tot zestien jaar?

Achtergrond

In de Verenigde Staten is men sinds 2004 gestart met het systematisch vaccineren van kinderen tussen zes en 23 maanden. Dit wil men uitbreiden naar schoolgaande kinderen. Op die manier hoopt men het aantal patiënten met influenza, het aantal besmettingen, de mortaliteit van ouderen en de medische en economische kosten te reduceren. In een Cochrane review over het effect van influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen bleek de werkzaamheid groter te zijn dan de doeltreffendheid.

Methode

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in de Cochrane Library, Medline, Embase, Biological Abstracts en de Science Citation Index tot juni 2004. Zonodig werd contact opgenomen met fabrikanten van vaccins en auteurs van relevante artikels.

Geselecteerde studies

Men zocht naar gerandomiseerde klinische studies

(RCT's), cohortstudies en case-control studies die bij kinderen jonger dan zestien jaar het effect onderzochten van een griepvaccin (ongeacht dosering, bereiding of toedieningschema) versus placebo of geen interventie. Veertien RCT's (en een RCT over intra-epidemische vaccinatie), acht cohortstudies en een case-control studie werden geselecteerd.

Onderzoekspopulatie

Kinderen van zestien jaar of jonger

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was werkzaamheid (aantal door labo-onderzoek, virusisolatie en/of serologisch bevestigde influenzagevallen), doeltreffendheid (aantal klinisch vastgestelde griepale syndromen tot een jaar na vaccinatie), aantal ziekenhuisopnames en aantal sterfgevallen door griep en andere ziekte-indicatoren van griep. Homogene studies werden opgenomen in een meta-analyse.

Resultaten

Levend afgezwakte influenzavaccins hadden een werkzaamheid van 79% (95% BI 48 tot 92) en een doeltreffendheid van 38% (95% BI 33 tot 43) vergeleken met placebo of geen immunisatie bij kinderen ouder dan twee jaar. Met deze vaccins werden bij kinderen jonger dan twee jaar geen studies uitgevoerd. De werkzaamheid en doeltreffendheid van dode geïnactiveerde vac-



cins was lager dan die van levend afgezwakte vaccins: respectievelijk 65% (95% BI 47 tot 76) en 28% (95% BI 22 tot 33). Bij kinderen jonger dan twee jaar was de doeltreffendheid niet significant. De resultaten in de cohortstudies waren vergelijkbaar met deze van de RCT's. Het influenzavaccin gaf enkel een verbetering in lang schoolverzuim (RR 0,14; 95% BI 0,07 tot 0,27). Men kon geen verbetering vaststellen in het aantal secundaire griepgevallen, lage luchtweginfecties, acute otitis media en ziekenhuisopnames.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat influenzavaccins (vooral de levend afgezwakte vaccins toegediend in twee dosissen) effectief zijn bij kinderen ouder dan twee jaar. De doeltreffendheid is echter lager dan de werkzaam-

heid. Nieuwe grootschalige studies die ook mortaliteit, ernstige complicaties en transmissie van influenza onderzoeken en die verschillende vaccins onderling vergelijken, zijn noodzakelijk alvorens een algemene vaccinatie van kinderen aanbevolen kan worden.

Financiering

Regione Piemonte (Italië) en de universiteit van Oxford (Verenigd Koninkrijk)

Belangenvermenging

De eerste auteur kreeg vergoedingen van Sanofi Synthelabo en had voordien aandelen van GlaxoSmith-Kline. De andere auteurs vermelden geen belangenvermenging.

BESPREKING

Gebrek aan relevante eindpunten

Dit is een systematische review die volgens de Cochrane-methode werd uitgevoerd. Dit betekent dat deze review een goed en betrouwbaar overzicht geeft van de bestaande studies aangaande dit onderwerp. Jammer genoeg heeft ook deze review af te rekenen met een gebrek aan studies met relevante uitkomsten zoals mortaliteit, complicaties en transmissie van influenza. Bovendien zijn er weinig studies die verschillende toedieningswijzen en verschillende soorten vaccins vergelijken. Ontbrekende cijfers over mortaliteit en ziekenhuisopnames worden meestal indirect uit epidemiologische studies gehaald. Zo heeft een studie aangetoond dat er tijdens griepepidemieën vier- à vijfmaal meer ziekenhuisopnames zijn bij vooral jonge kinderen, vergeleken met een andere periode van het jaar¹. Sterfte ten gevolge van influenza is gelukkig zeldzaam in deze leeftijdsgroep, waardoor er in de meeste studies te weinig deelnemers zijn om hierover een uitspraak te doen. Evenmin werd in deze studie gekeken naar mogelijke neveneffecten op korte en lange termijn, zoals het optreden van het syndroom van Guillain-Barré en allergische reacties.

Er bestaat een grote heterogeniteit van de beoordeelde studies, die bijvoorbeeld te wijten is aan een verschil in follow-up duur, in soorten vaccins, in de definitie en vaststelling van klinische influenza, in circulerende virusstammen en overeenkomst met virusstammen in het vaccin en incidentie van griep tijdens epidemieën. Ondanks de heterogeniteit heeft men het toch aangedurfd om de resultaten van sommige studies te poolen, hetgeen de validiteit van de gevonden resultaten in het gedrang brengt. Door zes Russische studies uit de analyse te weren (sensitiviteitsanalyse) werd het effect sterker, maar soms niet meer significant door een breder betrouwbaarheidsinterval. De auteurs gaven zelf aan dat zij eigenlijk geen reden hadden om deze studies en de performantie van de gebruikte Russische vaccins te wantrouwen.

Individuele bescherming

Er zijn altijd twee aspecten aan vaccinatie: de individuele bescherming en de verminderde overdracht met groepsbescherming tot gevolg. Enkel de individuele bescherming werd in deze review besproken. Zoals bij volwassenen, is er een groter effect op bewezen influenza dan op griepachtige aandoeningen en scoren de levende vaccins iets beter². Het onderzochte levende vaccin is beschikbaar in de Verenigde Staten (en niet in België), maar enkel toegelaten vanaf een leeftijd van vijf jaar. Dode geïnactiveerde vaccins zullen vooral effect hebben op de ernst van de symptomen en op het optreden van verwickelingen. Opvallend is dat men in deze review geen effect kon aantonen op het optreden van otitis media en pneumonie. Ook bij kinderen jonger dan twee jaar bestaan er te weinig studies om enige effectiviteit te kunnen aantonen. Ondanks dit tekort wordt er in de Verenigde Staten nu gevaccineerd vanaf zes maanden.

Groepsbescherming?

Kinderen zijn door hun lage basisimmunitet tegen influenza erg vatbaar voor deze infectie (percentage geïnfecteerde kinderen is 25% vergeleken met 10% bij volwassenen). Zij zullen langer dan ouderen ziek zijn en virussen produceren³. Kleine kinderen zijn ook de eersten die griep krijgen bij een epidemie. Hieruit volgt de interesse om via vaccinatie van kinderen de epidemieën te beheersen³. Een Amerikaanse studie berekende via een model dat als 20% van de kinderen tussen zes maanden en achttien jaar jaarlijks gevaccineerd zouden worden, dit een reductie geeft van 46% in het totaal aantal griepgevallen in de Verenigde Staten³. In Japan werden van 1962 tot 1994 alle schoolkinderen tegen influenza gevaccineerd (met een geïnactiveerd vaccin). Door druk van de publieke opinie en door twijfel aan het nut ervan⁴, is men er gestopt met algemene vaccinatie van kinderen. Latere epidemiologische studies tonen wel hoe de mortaliteit door pneumonie en influenza in Japan opvallend daalde tijdens deze periode en sinds 1994 weer aan het stijgen is⁵.

In theorie zal een nasaal toegediend levend afgezwakt vaccin (in België nog niet beschikbaar) een betere lokale immuniteit ter hoogte van neus en luchtwegen, en daardoor ook een betere bescherming tegen transmissie geven dan de momenteel beschikbare geïnactiveerde vaccins⁶. Deze vaccins zijn echter onvoldoende getest bij jonge kinderen.

De 'Centers for Disease Control' en de 'Prevention's

Advisory Committee on Immunization Practices' in de Verenigde Staten raden sinds 2004 aan ook gezonde kinderen tussen zes en 23 maanden massaal te vaccineren met een geïnactiveerd vaccin⁷. In sommige Canadese regio's is men hiermee eveneens gestart. In Europa werden de richtlijnen hierover nog niet aangepast en wordt enkel aangeraden kinderen met chronische aandoeningen zoals astma of diabetes te vaccineren⁸⁻¹⁰.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont dat influenzavaccins doeltreffend zijn bij kinderen ouder dan twee jaar. Bij kinderen jonger dan twee jaar kan geen effectiviteit van influenzavaccinatie worden aangetoond. Gegevens over relevante eindpunten zoals mortaliteit, ernstige complicaties en transmissie van influenza ontbreken. Er zijn daarom nog onvoldoende argumenten om een algemene vaccinatie tegen influenza van gezonde kinderen aan te bevelen.

Literatuur

1. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotic in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
2. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
3. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005;23:1284-93.
4. Hirota Y, Kaji M. Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 1994;344:408-9.
5. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
6. Michiels B, Coenen S, Avonts D, et al. Who benefits from an influenza vaccination of GPs? *Vaccine* 2001;20:1-2.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-6):1-40.
8. Essen GA, Sorgedraeger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard. Influenza en Influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6.
9. Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 1999;28: 108-16.
10. National Health Service. Influenza. PRODIGY Guidance 2004. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Influenza>

Antibacteriële behandeling van acne

Ozolins M, Eady E, Avery A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke antibacteriële behandeling is het meest doeltreffend en kosteneffectief in de behandeling van matige acne van het aangezicht? Wat is het belang van bacteriële resistentie bij deze behandeling?

Achtergrond

Acne is een frequent probleem bij adolescenten en jongvolwassenen: ongeveer 90% van de mannen en 80% van de vrouwen heeft acne¹. Specifieke antibacteriële en antibiotische behandelingen, lokaal of peroraal, worden aanbevolen¹⁻². De studies die verschillende orale antibiotica vergelijken, zijn over het algemeen

slecht uitgevoerd en van geringe methodologische kwaliteit³. Verschillende studies wijzen op de opkomende resistentie van *Propionibacterium acnes* die invloed heeft op de doeltreffendheid van de behandeling en zou kunnen leiden tot therapiefalen³. In dit kader is het belangrijk om de kosteneffectiviteit in overweging te nemen. Dit is echter weinig bestudeerd.

Bestudeerde populatie

Vanuit een netwerk van huisartspraktijken (opgezet door de 'National Health Service' van het Verenigd Koninkrijk) werden 13 000 personen aangeschreven om deel te nemen aan het onderzoek. Men rekruteerde



In theorie zal een nasaal toegediend levend afgezwakt vaccin (in België nog niet beschikbaar) een betere lokale immuniteit ter hoogte van neus en luchtwegen, en daardoor ook een betere bescherming tegen transmissie geven dan de momenteel beschikbare geïnactiveerde vaccins⁶. Deze vaccins zijn echter onvoldoende getest bij jonge kinderen.

De 'Centers for Disease Control' en de 'Prevention's

Advisory Committee on Immunization Practices' in de Verenigde Staten raden sinds 2004 aan ook gezonde kinderen tussen zes en 23 maanden massaal te vaccineren met een geïnactiveerd vaccin⁷. In sommige Canadese regio's is men hiermee eveneens gestart. In Europa werden de richtlijnen hierover nog niet aangepast en wordt enkel aangeraden kinderen met chronische aandoeningen zoals astma of diabetes te vaccineren⁸⁻¹⁰.

BESLUIT



Deze meta-analyse toont dat influenzavaccins doeltreffend zijn bij kinderen ouder dan twee jaar. Bij kinderen jonger dan twee jaar kan geen effectiviteit van influenzavaccinatie worden aangetoond. Gegevens over relevante eindpunten zoals mortaliteit, ernstige complicaties en transmissie van influenza ontbreken. Er zijn daarom nog onvoldoende argumenten om een algemene vaccinatie tegen influenza van gezonde kinderen aan te bevelen.

Literatuur

1. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotic in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
2. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
3. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine* 2005;23:1284-93.
4. Hirota Y, Kaji M. Scepticism about influenza vaccine efficacy in Japan. *Lancet* 1994;344:408-9.
5. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
6. Michiels B, Coenen S, Avonts D, et al. Who benefits from an influenza vaccination of GPs? *Vaccine* 2001;20:1-2.
7. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004;53(RR-6):1-40.
8. Essen GA, Sorgedraeger YCG, Salemink GW, et al. NHG-Standaard. Influenza en Influenzavaccinatie. *Huisarts Wet* 1993;36:342-6.
9. Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Preventie van influenza. *Huisarts Nu* 1999;28: 108-16.
10. National Health Service. Influenza. PRODIGY Guidance 2004. <http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Influenza>

Antibacteriële behandeling van acne

Ozolins M, Eady E, Avery A, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Welke antibacteriële behandeling is het meest doeltreffend en kosteneffectief in de behandeling van matige acne van het aangezicht? Wat is het belang van bacteriële resistentie bij deze behandeling?

Achtergrond

Acne is een frequent probleem bij adolescenten en jongvolwassenen: ongeveer 90% van de mannen en 80% van de vrouwen heeft acne¹. Specifieke antibacteriële en antibiotische behandelingen, lokaal of peroraal, worden aanbevolen¹⁻². De studies die verschillende orale antibiotica vergelijken, zijn over het algemeen

slecht uitgevoerd en van geringe methodologische kwaliteit³. Verschillende studies wijzen op de opkomende resistentie van *Propionibacterium acnes* die invloed heeft op de doeltreffendheid van de behandeling en zou kunnen leiden tot therapiefalen³. In dit kader is het belangrijk om de kosteneffectiviteit in overweging te nemen. Dit is echter weinig bestudeerd.

Bestudeerde populatie

Vanuit een netwerk van huisartspraktijken (opgezet door de 'National Health Service' van het Verenigd Koninkrijk) werden 13 000 personen aangeschreven om deel te nemen aan het onderzoek. Men rekruteerde



Tabel 1: Effectiviteit (in %) van de verschillende behandelingen voor algemene verbetering en aantal geïnflammeerde letsels.

	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Groep 4	Groep 5
Percentage patiënten met minstens matige verbetering na 18 weken					
Volgens de patiënt	55	54	60	66*	63
Volgens de observator	50	51	57	59	60
Vermindering van geïnflammeerde letsels na 18 weken t.o.v. de start van de studie					
Gemiddeld (SD)	19,2 (27,8)	22,3 (29,9)	22,3 (28,1)	24,5 (32,4)	26,9 (29,7)

* significant beter dan groep 2

ook in scholen. Uiteindelijk werden 862 personen met lichte tot matige (graad ≤ 3) acne en minstens vijftien inflammatoire en evenveel niet-inflammatoire letsels op het aangezicht gerekruteerd. Deze personen waren gemiddeld twintig jaar oud, met iets meer mannen (52 tot 60% naargelang de groep). Verscheidene exclusiecriteria werden gebruikt: nodulaire acne, comedonen of secundaire acne, de aanwezigheid van een andere dermatologische aandoening of van een belangrijke systeemziekte.

Onderzoeksopzet

De geïncludeerde patiënten werden gerandomiseerd in vijf groepen: groep 1 kreeg oraal oxytetracycline tweemaal 500 mg/dag + placebo crème tweemaal daags (n=131); groep 2 kreeg oraal minocycline 100 mg/dag + placebo crème tweemaal daags (n=130); groep 3 kreeg oraal placebo eenmaal daags + benzoylperoxide crème 5% tweemaal daags (n=130); groep 4 kreeg oraal placebo eenmaal daags + benzoylperoxide crème 5% en erythromycine 3% tweemaal daags (n=127); groep 5 kreeg oraal placebo + erythromycine crème 2% 's morgens en benzoylperoxide crème 5% 's avonds (n=131). Men berekende dat er een steekproef nodig was van meer dan 120 deelnemers per groep om met een power van 80% een verschil in effectiviteit van 30% versus benzoylperoxide te kunnen aantonen (rekening houdende met 38% studie-uitval). De studie was enkelblind, men gebruikte geen dubbele placebo ('dubbel dummy'), maar de patiënten hadden strikte instructies gekregen om niet te praten over hun behandeling met de observatoren.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren: het aantal patiënten met een matige verbetering (met behulp van een spiegel en een initiële foto) van hun aangezichtsacne op een Likert-schaal van zes punten (drempel voor verschil werd niet gegeven) en het aantal ontstoken letsels op het aangezicht. Secundaire uitkomstmaten waren: een visuele score, een gecombineerde score die door de auteurs was ontworpen, en andere acnescores. De observatoren vulden eveneens een Likert-schaal in. Ook andere vragenlijsten werden ingevuld: bereidheid tot betalen/aanvaarden van de behandeling en levenskwaliteit (SF-36 of aangepaste scores voor dermatologie). Microbiologische stalen werden afgenomen om de resistentie van kiemen te testen. Het optreden van ongewenste effecten werd systematisch onderzocht aan de hand van een score voor lokale irritatie, door

Tabel 2: Vergelijking van effectiviteit tussen de verschillende behandelingen voor algemene verbetering (volgens de patiënt).

Vergelijking	OR (95% BI)
Groep 2 versus groep 1	0,95 (0,58 tot 1,55)
Groep 4 versus groep 1	1,64 (0,98 tot 2,74)
Groep 4 versus groep 2	1,74 (1,04 tot 2,90)
Groep 5 versus groep 4	0,84 (0,50 tot 1,42)
Groep 3 versus groep 1	1,19 (0,72 tot 1,96)
Groep 3 versus groep 2	1,26 (0,76 tot 2,08)
Groep 3 versus groep 4	0,72 (0,43 tot 1,21)

de patiënt en de observator. De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat. De kosten van de behandeling werden berekend in functie van de prijzen vermeld in het British National Formulary. De studie duurde achttien weken.

Resultaten

De tabellen geven het effect van de verschillende behandelingen (zie tabel 1) en het effect ten opzichte van de andere groepen (zie tabel 2). Benzoylperoxide heeft de beste kosteneffectiviteit. Initiële resistentie van *Propionobacterium acnes* voor erythromycine veranderde de effectiviteit van een verdere behandeling niet. Daarentegen verminderde een initiële resistentie voor tetracycline wel de effectiviteit van een behandeling met tetracycline of minocycline. Er waren meer ongewenste effecten bij orale toediening van antibiotica (nausea, gastro-intestinale klachten, hoofdpijn) en bij tweemaal daags aanbrengen van benzoylperoxide trad meer lokale irritatie op. Resultaten van de evaluatie van levenskwaliteit zijn niet vermeld in het artikel.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat lokaal gebruik van benzoylperoxide en van een associatie van benzoylperoxide met erythromycine even effectief is als een orale behandeling met oxytetracycline of minocycline. De effectiviteit van de lokale behandelingen wordt niet verminderd door resistentie van *Propionobacterium acnes* voor antibiotica.

Financiering

NHS Health Technology Assessment Programme

Belangenvermenging

Drie auteurs vermelden dat ze consultant of onderzoeker zijn geweest voor de farmaceutische firma's waarvan de producten in deze studie werden onderzocht.

BESPREKING

Methodologische beschouwingen

Deze door de overheid gefinancierde studie werd oorspronkelijk opgezet om de effectiviteit van elf antibacteriële behandelingen te vergelijken. Door moeilijkheden bij de rekrutering werd de studie met akkoord van de sponsor beperkt tot vijf behandelingen. Het doel was om vier vragen te beantwoorden: is minocycline meer kosteneffectief dan oxytetracycline, is een lokale behandeling effectiever dan een orale behandeling, is een lokale behandeling met de associatie erythromycine-benzoylperoxide effectiever dan beide producten afzonderlijk en wat is de plaats van benzoylperoxide 5% (in vrij verkoop) ten opzichte van antibiotica in de lokale behandeling van acne? Uit deze studie kunnen we dus niet afleiden wat de relatieve effectiviteit is van een lokale behandeling met erythromycine (in monotherapie) of met clindamycine, of van een orale behandeling met macroliden. We kunnen evenmin uitspraken doen over de relatieve effectiviteit van verschillende antibacteriële middelen ten opzichte van andere behandelingen, zoals bijvoorbeeld antiseptica, hormonale therapieën of isotretinoïne. Doordat het aantal te onderzoeken behandelingen werd verminderd, werd de grootte van de steekproef die nodig is om de power van de studie te kunnen garanderen, herberekend tijdens het verloop van de studie. Deze berekeningen lijken correct. Het is verwonderlijk dat in het artikel geen leeftijds grenzen voor de te rekruteren patiënten is vermeld (gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten van negentien jaar, met een spreiding van elf tot 42 jaar). Deze studie is niet dubbelblind en men kon dus niet garanderen dat de deelnemers de behandeling geheim hielden voor de observator. De impact die een eventuele inbreuk op de blindering (men vermeldt 1%) heeft op de objectieve eindpunten (verbetering ten opzichte van een foto bij de start, aantal letsels) is zeer moeilijk te evalueren, maar wel mogelijk omdat emotionele stress de evaluatie van acne zou kunnen beïnvloeden¹. Er is een belangrijke studie-uitval (27%), vooral door weigering of onvermogen om de studie voort te zetten.

Effectiviteit en veiligheid

De verschillen in effectiviteit van de verschillende behan-

delingen zijn gering en over het algemeen niet statistisch significant. Er is bijvoorbeeld geen meerwaarde van minocycline ten opzichte van de andere behandelingen. Deze bevinding komt overeen met de conclusies van een Cochrane review, waarin men ook wijst op de lage kwaliteit van de studies bij een zeer beperkt aantal patiënten⁴. Studies die besluiten dat minocycline effectiever is dan tetracycline, hebben ernstige methodologische tekortkomingen. Garner et al. besluiten dat geen enkele RCT minocycline als eerste keuze rechtvaardigt, vooral omwille van de prijs en onzekerheid over de veiligheid. Minocycline kan vertigo en slokdarmulcus uitlokken, maar ook (en meer frequent in geval van langdurig gebruik) nodulair erytheem, hepatitis, lupus erythematosus disseminatus en serumziekte. De incidentie van deze ongewenste effecten is moeilijk te bepalen, maar ze komen toch vaak voor, waarschijnlijk omdat minocycline veel gebruikt wordt⁵. Ook de ongewenste effecten van andere antibiotica die voor deze indicatie gebruikt kunnen worden (macroliden, oxytetracycline), moeten in overweging worden genomen. Daarnaast is er een reëel risico van het veroorzaken van resistentie voor deze antibiotica bij andere kiemen, in het bijzonder de *Pneumokokken* die al vaak resistent zijn voor erythromycine (36%) en tetracycline (30%). Oraal gebruik van antibiotica dient dus zoveel mogelijk vermeden te worden. Deze studie toont tevens dat initiële resistentie van *Propionobacterium acnes* voor tetracycline, de effectiviteit van een behandeling met oraal tetracycline of minocycline reduceert, maar niet die van een lokale behandeling met benzoylperoxide (al dan niet geassocieerd met lokaal erythromycine).

Kosteneffectiviteit

De lokale behandelingen met benzoylperoxide of met de associatie van benzoylperoxide en erythromycine zijn even effectief als de andere behandelingen in deze studie. Benzoylperoxide is twaalfmaal meer kosteneffectief dan minocycline. In dit artikel vermeldt men de resultaten met betrekking tot de levenskwaliteit niet, waardoor we dus niet kunnen oordelen over de relatie hiervan met de kosteneffectiviteit.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze enkelblinde studie toont aan dat de effectiviteit van benzoylperoxide 5% (al dan niet geassocieerd met lokaal erythromycine) voor lichte tot matige acne vergelijkbaar is met andere antibacteriële behandelingen. Dit is de eerste keuze van de WVVH-aanbeveling¹ en tevens het goedkoopste product.

De redactie

Literatuur zie blz. 128

Productnamen

Benzoylperoxide crème: Akneroxid®, Benzac®, Brevoxyl®, Pangel®
Benzoylperoxide 5% + erythromycine 3%: Benzamycin®
Erythromycine crème: Acneryne®, Aknemycin®

Oxytetracycline (po): niet beschikbaar in België
Minocycline: Klinotab®, Mino-50®, Minocin®,
Minocycline®, Minotab®



Bias

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek.

Doeltreffendheid

De doeltreffendheid (Engels: 'effectiveness') van een geneesmiddel of interventie verwijst naar de mate waarin het doel van de behandeling wordt bereikt in de alledaagse praktijk.

Enkelblind

In een enkelblinde studieopzet is ofwel de onderzoeker/behandelende arts, ofwel de deelnemer (patiënt) op de hoogte van de toegediende behandeling.

Jadad-schaal

Dit instrument evalueert de kwaliteit van RCT's. De scorelijst bestaat uit drie items: vermelding van de randomisatie, de blinding en de studie-uitval en 'withdrawal' (stoppen met de behandeling).

Likert-schaal

Dit is een ordinale schaal, waarbij de antwoorden op een vraag in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt. Bijvoorbeeld: 'altijd-dikwijls-zelden-nooit'

Mental Component Summary

Dit is een verkorte vorm van de SF-36-vragenlijst, die aan de hand van twaalf vragen de geestelijke gezondheid meet.

Neck Disability Index

Deze schaal meet de functionele status van de patiënt aan de hand van tien vragen over dagelijkse activiteiten, die elk door de patiënt zelf op een vijfpuntsschaal worden gescoord.

Non-inferioriteitsstudie

In een dergelijke studie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlebehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

Northwick Park neck pain Questionnaire (NPQ)

Dit is een vragenlijst met negen items die de graad van nekpijn bepalen en de mate van invaliditeit die hieruit volgt. De score varieert van 0 (geen pijn) tot 36 (veel pijn).

Physical Component Summary

Dit is een verkorte vorm van de SF-36-vragenlijst, die aan de hand van twaalf vragen de lichamelijke gezondheid meet.

Random effects model

Dit is een statistisch model voor meta-analyse waarbij men aanneemt dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies (heterogeniteit).

Short-Form General Health Survey-36

De SF-36 is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp hiervan meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst.

TAMPA-schaal

Dit is een 17-itemvragenlijst om de graad van kinesiofobie te bepalen. Dit is een specifieke vorm van vermijdingsgedrag, die gedefinieerd wordt als een irrationele en invaliderende angst voor lichamelijke beweging. De score varieert van 17 (geen angst) tot 36 (veel angst).

VAS-schaal

De Visueel Analoge Schaal is een meetinstrument waarbij men op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar het antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (pijn/geen pijn, enzovoort).

Werkzaamheid

De werkzaamheid (Engels: 'efficacy') van een geneesmiddel of interventie verwijst naar het gunstige effect ervan in optimale omstandigheden. De werkzaamheid wordt idealiter vastgesteld in een RCT.