



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud november 2018 volume 17 nummer 9

Duiding

- Het YEARS-algoritme om zonder toegenomen risico CT-pulmonaal angiografie te vermijden in de diagnostiek van longembool ?
Jean-Paul Sculier 113
- Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen?
Jean-Marc Feron 117

Bondig

- Instabiliteit en reversibiliteit van de diagnose van COPD
Pierre Chevalier 121

Het YEARS-algoritme om zonder toegenomen risico CT-pulmonaal angiografie te vermijden in de diagnostiek van longembool?

Referentie

van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Klinische vraag

Is het YEARS-algoritme, gebaseerd op een bepaling van de D-dimeren en eenvoudige klinische tekens, een handig en nuttig hulpmiddel in de praktijk om het aantal CT-pulmonale angiografieën te beperken in de diagnostiek van longembool?

Achtergrond

Om een diagnose van longembool te bevestigen moeten we een beroep doen op extra onderzoeken die een bron zijn van straling voor de patiënt zoals CT-pulmonale angiografie of longscintigrafie. Momenteel zoekt men zijn toevlucht tot klinische scoresystemen en de bepaling van D-dimeren zoals de Wells-score (1) of de Genève-score (2) om verdachte gevallen te selecteren. Het correcte gebruik van algoritmes laat toe om het voorschrijven van CT-pulmonale angiografie in 20 tot 30% van de gevallen te vermijden met een risico op foute diagnostiek <1,5% na 3 maanden. Met het aanpassen van de afkapwaarden voor D-dimeren volgens leeftijd kan men het voorschrijven met nogmaals 10% verminderen (3). Alleen patiënten ouder dan 50 jaar en zeker ouder dan 75 jaar hebben echter winst met deze diagnostische strategie... terwijl men een daling van het stralingsrisico bij alle patiënten wenst te bekomen, en des te meer bij jonge patiënten. Ook is het gebruik van dergelijke scoresystemen op een drukke spoedgevallendienst vaak ondermaats. Drie items van de Wells-score zijn het meest predictief gebleken voor de diagnose van longembool: klinische tekens van diepe veneuze trombose, hemoptoe en het vermoeden dat de diagnose van een longembool de meest waarschijnlijke is (4). Het YEARS-algoritme dat deze 3 variabelen incorporeert, samen met een leeftijdsafhankelijke bepaling van D-dimeren, werd geëvalueerd in een prospectieve multicenterstudie. Men wou een eenvoudige aanpak van de diagnostiek van longembolen valideren met het oog op een nog sterkere daling van het aantal voorschriften voor CT-pulmonale angiografie zonder toename van het risico.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: alle patiënten ouder dan 18 jaar, ambulante of gehospitaliseerd, met een vermoeden van longembool (initieel of recidief) gedurende een periode van ongeveer 2 jaar (oktober 2013 tot juli 2015)
- exclusiecriteria: een anticoagulerende behandeling sinds meer dan 24 uur, een levensverwachting van minder dan 3 maanden, moeilijke opvolging omdat men te ver woont zwangerschap, allergie voor intraveneuze contraststoffen
- men rekruteerde een totaal van 3 616 opeenvolgende patiënten in 12 centra in Nederland, waarvan er 151 (4,2%) zijn uitgesloten; de gemiddelde leeftijd was 53 jaar en 62% van de patiënten was vrouw; op vlak van comorbiditeit noteren we 12% behandelde COPD, 4% behandelde hartinsufficiëntie, 9,7% kanker en 10% voorgeschiedenis van trombo-embolie; 86% van de zieken was ambulante en 12% geïmmobiliseerd of geopereerd in de 4 weken voor inclusie; 16% van de vrouwen stond onder oestrogenen.

Studieopzet

- prospectieve cohortstudie van een multicenter interventie
- alle patiënten die in aanmerking kwamen, werden geëvalueerd op aanwezigheid van de 3 YEARS-criteria (klinische tekens van diepe veneuze trombose (DVT), hemoptoe en diagnose van longembool meest waarschijnlijk) en ondergingen een bloedanalyse voor het opsporen van D-dimeren, gevolgd door het volgende algoritme:
 - indien geen van deze tekens aanwezig en het gehalte D-dimeren <1 000 ng/ml of
 - indien 1 of meerdere van deze YEARS-criteria aanwezig en het gehalte D-dimeren <500 ng/ml
 - werd de diagnose van longembool uitgesloten
- in alle andere gevallen werd een CT-pulmonale angiografie uitgevoerd
- opvolging alle 3 maanden hetzij door een consultatie hetzij door een telefonisch contact; in geval van bevestiging van longembool werd een behandeling met anticoagulantia ingesteld volgens de internationale praktijkrichtlijnen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: veiligheid van de geëvalueerde strategie op het vlak van de incidentie van symptomatische veneuze trombo-embolie na 3 maanden in de volledige studiebevolking en in de twee groepen waarbij longembolen zijn uitgesloten met of zonder CT-pulmonale angiografie; de diagnose van longembool of diepe veneuze trombose moest berusten op objectieve testen
- secundaire uitkomstmaten: efficiëntie van de strategie op vlak van het aantal vereiste CT-pulmonale angiografieën door toepassing van het YEARS-algoritme in vergelijking, post-hoc, met deze die theoretisch vereist waren op basis van het aangepaste algoritme van Wells; alsook na correctie van de afkapwaarde voor D-dimeren op basis van de leeftijd; de incidenties werden berekend met een 95% betrouwbaarheidsinterval.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - longembool gedetecteerd bij 456 (13%) van de 3 465 geïncludeerde patiënten, 55 (3,2%) van de 1 443 zonder YEARS-criterium en 401 (23%) van de 1 722 met ten minste 1 van deze criteria
 - bij de 2 946 (85%) patiënten bij wie de diagnose longembool werd uitgesloten op basis van het YEARS-algoritme, was de incidentie van veneuze trombo-embolie op 3 maanden 0,61% (met 95% BI van 0,36% tot 0,96%) (18 gevallen waarvan 6 dodelijk); de incidentie van veneuze trombo-embolie naargelang het wel (1 317 patiënten) of niet (1 629 patiënten) uitvoeren van een CT-pulmonale angiografie was respectievelijk 0,84% (met 95% BI van 0,47% tot 1,5%) met 4 overlijdens door longembool (zijnde 0,30% met 95% BI van 0,12% tot 0,78%) en van 0,43% (met 95% BI van 0,17% tot 0,88%) met 2 overlijdens door longembool (zijnde 0,12% met 95% BI van 0,01 tot 0,44)
- secundaire uitkomstmaten:
 - CT-pulmonale angiografie niet uitgevoerd bij 1 611 (46%) patiënten: niet geïndiceerd bij 1 651 patiënten maar 40 « inbreuken op het protocol » (*zie hieronder*); met het Wells-algoritme zouden 1 174 (34%) patiënten bij aanvang geen CT-pulmonale angiografie gehad hebben, wat dus neerkomt op een absoluut verschil van 13% (met 95% BI van 10% tot 15%; zijnde 473 onderzoeken) in een **intention-to-diagnose-analyse** en van 14% (met 95% BI van 12% tot 16%; zijnde 477 onderzoeken) in een **per protocol-analyse** ten voordele van het YEARS-algoritme
 - indien men de afkapwaarden van de D-dimeren aanpast voor de leeftijd, komt men op 1 348 (39%) patiënten zonder CT-pulmonale angiografie met absolute verschillen van 8,7% en van 7,6% nog steeds in het voordeel van het YEARS-algoritme

- bij deze 1 651 patiënten, werden er 40 inbreuken vastgesteld op het protocol aangezien er toch een CT-pulmonale angiografie werd genomen terwijl deze niet geïndiceerd was volgens het protocol; bovendien werden 18 (1,1%) van de 1 651 patiënten behandeld met orale anticoagulantia om andere redenen; 4 van deze patiënten werden uit het oog verloren; de incidentie van veneuze trombo-embolie na 3 maanden bij de 1 589 overblijvende patiënten was 0,43% (met 95% BI van 0,17% tot 0,88%), zijnde 7 gevallen waarbij er 2 fataal waren (0,12% met 95% BI van 0,01% tot 0,44%)
- bij de 1 358 patiënten bij wie CT-pulmonale angiografie een longembool had uitgesloten, werden er 40 behandeld met orale anticoagulantia om andere redenen en werd 1 patiënt uit het oog verloren; de incidentie van veneuze trombo-embolie bij de 1 317 overblijvende patiënten was na 3 maanden 0,84% (met 95% BI van 0,47% tot 1,5%) zijnde 11 gevallen waarvan er 4 fataal waren (0,30% met 95% BI van 0,12% tot 0,78%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het diagnostisch algoritme van YEARS toelaat om op een volledig veilige manier een longembool uit te sluiten bij patiënten met een vermoeden van longembool. Het belangrijkste voordeel van het YEARS-algoritme is een absolute risicoreductie van 14% van het aantal uitgevoerde CT-pulmonale angiografieën in vergelijking met de klassieke aanpak gebaseerd op de Wells-criteria en een D-dimeer afkapwaarde van 500 ng/ml voor alle leeftijden en dat bovendien in meerdere relevante subgroepen.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door academische fondsen van de deelnemende hospitalen.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen gerapporteerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekspopulatie van deze studie is multicenter met patiënten uit 12 Nederlandse centra die allemaal zijn gerekruteerd wanneer ze aan de inclusiecriteria voldeden. Het is belangrijk op te merken dat het centrale ethische comité dat het protocol van deze prospectieve studie heeft goedgekeurd, naliet om een **informed consent** bij de patiënten te eisen wat de inclusie waarschijnlijk heeft gefaciliteerd.

Een belangrijk probleem dat in het artikel niet aan bod komt, heeft te maken met één van de gebruikte criteria van Wells: ‘diagnose van longembool meest waarschijnlijk’. Dit criterium is uiteraard zeer subjectief en hangt af van de ervaring en het opleidingsniveau van de arts die op dat moment belast is met het stellen van de diagnose bij de patiënt. Wij hadden graag in het artikel meer gegevens hierover teruggevonden. Zijn de patiënten onderzocht door beginnende stagiairs (wat in de praktijk dikwijls het geval is) of door ervaren artsen (klassieke **bias** in studies)? Zijn de gevallen op een systematische manier besproken met een deskundige supervisor? Ter herinnering, dit criterium is een van de zwakke punten van de Wells-score. In tegenstelling hiermee is de score van Genève uitsluitend gebaseerd op objectieve scores. Een exploratieve analyse naargelang dit subjectieve criterium van Wells positief of negatief was, ware interessant geweest. Het grote aantal patiënten dat voor deze studie vereist was, is gebaseerd op solide statistische overwegingen over wat betreft het aantal te verwachten fouten in de diagnostiek van longembolie bij patiënten die geen CT-pulmonale angiografie kregen. Men baseerde zich hiervoor op de resultaten van de studie die tot het algoritme van YEARS heeft geleid (4). Voor de vergelijkingen gebruikte men betrouwbaarheidsintervallen, een relatief eenvoudige statistische methodologie. Het is jammer dat de auteurs de term ‘longembool uitgesloten’ gebruikten in hun algoritme (‘pulmonary embolism excluded’) terwijl in termen van waarschijnlijkheid de uitdrukking ‘zeer weinig waarschijnlijk’ of ‘uitgesloten in eerste tijd’ veel geschikter ware geweest. Het mooiste bewijs is dat bij

de patiënten bij wie de diagnose van longembool zagezegd uitgesloten was, de incidentie van veneuze trombo-embolie na 3 maanden niet nihil was.

Resultaten in perspectief

De studie toont aan dat met het YEARS-algoritme een absolute daling van 14% van het aantal CT-pulmonale angiografieën bereikt kon worden in vergelijking met de klassieke aanpak gebaseerd op de criteria van Wells en een D-dimeer **afkapwaarde** van 500 ng/ml, en dit zonder significant toegenomen risico. Dat is een zeer relevant resultaat want het laat toe de risico's van bestralingsbelasting en van injectie van joodhoudende contraststoffen die inherent met CT-pulmonale angiografie verbonden zijn, te vermijden, om nog maar te zwijgen over de kosten. Nochtans moet men zoals bij alle studies in het oog houden dat artsen, om vergelijkbare resultaten te bekomen, zullen moeten voldoen aan de voorwaarden van de studie. Zelfs als de arts de criteria van Wells goed zou gebruiken (in plaats van deze van Genève, zoals hoger besproken), vertroebelt de aanwezigheid van het subjectieve criterium van Wells ('diagnose van longembool meest waarschijnlijk') samen met de afwezigheid van een beschrijving van de karakteristieken van de artsen die deelnamen aan de studie, de externe validiteit van de resultaten. Het zou interessant zijn om een vergelijkbaar onderzoek uit te voeren met de gereviseerde score van Genève die geen vergelijkbaar subjectief criterium heeft. Dit artikel vult eerdere Minervabesprekingen aan waarin we het belang van D-dimeren bij de Wells-score bespraken om een longembool uit te sluiten (5,6), alsook het nut van het aanpassen van afkapwaarden voor D-dimeren in functie van de leeftijd (7,8). We moeten opmerken dat de bijdrage van het algoritme van YEARS positief blijft in termen van een vermindering van het aantal CT-pulmonale angiografieën wanneer de afkapwaarde voor D-dimeren wordt aangepast aan de leeftijd. De sleutelrol van deze diagnostiek ter vervanging van pulmonaire arteriografie en longscintigrafie is pas relatief recent bevestigd (6). Een prospectieve studie in eerstelijnszorg, tevens in Nederland, heeft het belang van een vereenvoudigde Wells-score en D-dimeren aangetoond om de diagnostiek van een longembool in ambulante zorg te starten (9). Methodologisch heeft deze multicentercohortstudie een goed niveau van bewijskracht zonder het niveau van een gerandomiseerde studie te bereiken, wat zo goed als irrealistisch is gezien het grote aantal patiënten dat men zou moeten includeren en de logistieke moeilijkheden wat dit met zich zou meebrengen. Men moet eveneens opmerken dat de resultaten van deze studie met relatief jonge patiënten niet geëxtrapoleerd kan worden naar alle patiënten. Denken we hierbij aan zwangere vrouwen of patiënten met een maligne aandoening.

Besluit van Minerva

Het gebruik van het YEARS-algoritme dat zelf gebruik maakt van 3 criteria van de Wells-score (klinische tekens van diepe veneuze trombose, hemoptoe en diagnose van longembool meest waarschijnlijk) en van het D-dimeergehalte, versus een meer volledig algoritme, leidt tot een significante reductie van het aantal CT-pulmonale angiografieën, zonder extra risico voor de patiënt na 3 maanden op voorwaarde dat de arts de waarschijnlijkheid van de diagnose van longembool op dezelfde manier inschat als de onderzoekers van deze studie. Deze winst vermindert het stralingsrisico en het risico verbonden met de injectie van joodhoudende contraststoffen in het kader van bijkomend radiologisch onderzoek.

Voor de praktijk

Deze studie komt overeen met de meest recente aanbevelingen van de ESC (European Society of Cardiology) (10) en de ACP (American College of Physicians) (11). Deze bevelen aan om in geval van een vermoeden van niet-massief longembool, in eerste instantie terug te grijpen naar klinische predictiescores en in geval van lage of intermediaire waarschijnlijkheid een bepaling van D-dimeren uit te voeren. Het algoritme van YEARS is een verfijning die vooral nuttig is voor artsen vertrouwd met de Wells-score.

Referenties zie website

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen?

Referentie

Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4

Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit op het vlak van pijnstilling en wat is de veiligheid van gabapentine in de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen?

Achtergrond

Neuropathische pijn onderscheidt zich van nociceptieve pijn door een ontstaansmechanisme van slecht functionerende afferente pijnzenuwen. Dat onderscheid maakt een specifieke farmacotherapeutische benadering noodzakelijk. Neuropathische pijn heeft vaak de neiging om chronisch te worden. De impact op de levenskwaliteit van patiënten is zwaar (1). Voor enkele anti-epileptica zoals voor gabapentine is een statistisch significant effect in pijnvermindering aangetoond. Deze meta-analyse van de Cochrane Collaboration, gepubliceerd in 2017, is een update van deze van 2014 en neemt geen genoegen met louter de inclusie van nieuwe studies in verband met gabapentine. Ze wil namelijk meer aandacht geven aan het aantal patiënten met chronische pijn dat een goed resultaat ondervindt, eerder dan aan een statistisch gemiddeld resultaat. Hiertoe introduceert ze een nieuwe definitie voor 'goed resultaat', namelijk 'een hoog niveau van pijnverlichting en de mogelijkheid om de behandeling voort te zetten zonder ongewenst effect dat tot stoppen zou leiden'.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Bestudeerde bronnen:

- Central, Medline en Embase
- referentielijst van geselecteerde studies en systematische reviews en studieregisters van januari 2014 tot januari 2017
- ClinicalTrials.gov en het International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde dubbelblinde klinische studies (RCTs), met een duur van minstens 2 weken, die het effect van gabapentine vergelijken met placebo of een andere actieve behandeling voor neuropathische chronische pijn, wat hiervan ook de oorzaak is, bij volwassenen >18 jaar.
- exclusie van experimentele studies voor pijn, case reports, klinische observaties
- 37 studies geïnccludeerd waarvan 4 nieuwe en 3 uit de vorige systematische review opgenomen
- follow-up van 4 tot 12 weken.

Bestudeerde populatie

- in totaal 5 914 patiënten

- de beschikbare gegevens hebben vooral betrekking op post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie, waarvoor gabapentine minstens 1 200 mg/dag vergeleken wordt met een placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - aantal patiënten met een belangrijke verbetering van de pijn, geëvalueerd door ofwel een pijnverlichting van minstens 50% ofwel door een pijnscore ‘zeer sterke verbetering’ van de Patient Global Impression of Change scale (PGIC)
 - aantal patiënten met een matige verbetering van de pijn, geëvalueerd door ofwel een pijnvermindering van minstens 30% ofwel een ‘zeer sterke’ of ‘sterke’ verbetering van de PGIC
- secundaire uitkomstmaten
 - elk criterium dat wijst op verbetering en verbonden is met pijn
 - studie-uitval
 - ernstige ongewenste effecten
 - specifieke ongewenste effecten (somnolentie, vertigo)
 - elk ongewenst effect.

Resultaten

De resultaten vindt men terug in onderstaande tabellen. De resultaten worden uitgedrukt in RR, NNT of NNH met een betrouwbaarheidsinterval van 95%.

Effectiviteit van gabapentine aan minstens 1200 mg/d versus placebo	Post-herpetische neuralgie (met 95% BI)	Pijnlijke diabetische neuropathie (met 95% BI)
Aantal patiënten met een belangrijke verbetering	32% versus 17% RR 1,8 (1,5-2,1) NNT 6,7 (5,4-8,7) N=8 studies; n=2 260 patiënten Matig niveau van bewijskracht	38% versus 21% RR 1,9 (1,5-2,3) NNT 5,9 (4,6-8,3) N=6 ; n=1 277 patiënten Matig niveau van bewijskracht
Aantal patiënten met een matige verbetering	46% versus 25% RR 1,8 (1,6-2,0) NNT 4,8 (4,1-6,0) N=8; n=2 260 patiënten Matig niveau van bewijskracht	52% versus 37% RR 1,4 (1,3-1,6) NNT 6,6 (4,9-9,9) N=7; n=1 439 patiënten Matig niveau van bewijskracht

Ongewenste effecten van gabapentine versus placebo, los van het type neuropathische pijn	
Studie-uitval	11% versus 8,2% RR 1,4 (1,1-1,7) NNH 30 (20-65) N=22 ; n=4 346 patiënten Hoog niveau van bewijskracht
Ernstige ongewenste effecten	3,2% versus 2,8% (niet significant verschil) RR 1,2 (0,8-1,7) N=19 ; n=3 948 patiënten Matig niveau van bewijskracht
Minstens 1 ongewenst effect	63% versus 49% RR 1,3 (1,2-1,4) NNH 7,5 (6,1-9,6) N=18 ; n=4 279 patiënten Matig niveau van bewijskracht Meest frequente ongewenst effecten: vertigo (19%), somnolentie (14%), perifeer oedeem (7%), problemen bij het stappen (14%)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gabapentine aan een dosis van 1 800 tot 3 600 mg/dag voor een goede pijnverlichting kan zorgen bij sommige patiënten die lijden aan een post-herpetische neuralgie of een diabetische neuropathie. Er is geen bewijs voor de andere types van neuropathische pijn. Het criterium van een reductie in pijnintensiteit van minstens 50% wordt beschouwd als een nuttig criterium voor patiënten en het bereiken van deze doelstelling gaat samen met gunstige effecten op het vlak van insomnie, moeheid, depressie alsook op het vlak van kwaliteit van leven en werken.

3 tot 4 patiënten op 10 bereikten deze graad van pijnvermindering met gabapentine versus 1 tot 2 patiënten op 10 met placebo. Meer dan de helft van de patiënten zal met deze behandeling geen verbetering merken en last hebben van ongewenste effecten. De besluiten zijn niet veranderd sinds de vorige systematische review van 2014.

Financiering van de studie

Oxford Pain Relief Trust, UK; NHS Cochrane Collaboration Programme Grant Scheme, UK; European Union Biomed 2 Grant, UK; The National Institute for Health Research (NHIR), UK.

Belangenconflict van de auteurs

Niet bekend voor 4 van de 7 auteurs, aangegeven voor de 3 andere.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De selectie en de inclusie van de studies zijn uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Zo ook gebeurde de extractie van gegevens door drie onderzoekers. Het risico op **bias** werd geëvalueerd met de methodologie van de Cochrane Collaboration en het niveau van bewijskracht van elke uitkomstmaat evalueerde men met de GRADE-methode. De belangrijkste vormen van bias waren te wijten aan een te kleine steekproef of het ontbreken van transparantie over de uitkomsten na studie-uitval. Deze twee vormen van bias zouden op een valse manier het effect van de interventies kunnen verbeteren. De minimale duur van behandeling (twee weken) wordt gepreciseerd, maar de minimale duur van pijn voor de geïnccludeerde patiënten niet. Een grens tussen acute en chronische pijn wordt dus niet duidelijk getrokken. In de meeste geïnccludeerde studies werd de pijn geëvalueerd op een **numerieke schaal** of een gevalideerde **visuele analoge schaal**. Wanneer het mogelijk was, werden de resultaten vervolgens op een **dichotome** manier geanalyseerd teneinde de relatieve risico's te kunnen berekenen, alsook de **numbers needed to treat** en de **numbers needed to harm**. Door te analyseren op een dichotome manier, 'een hoog of matig niveau van pijnverlichting' eerder dan het effect te meten met gemiddelde scores, kunnen we conclusies trekken die zowel op statistisch vlak als voor de patiënt zin hebben (2).

De geïnccludeerde studies hadden vooral betrekking op patiënten met post-herpetische neuralgie of diabetische neuropathie wat dus niet toelaat om besluiten te trekken over de effectiviteit van gabapentine voor andere oorzaken van neuropathische pijn. Deze meta-analyse vertoont twee andere, belangrijke tekortkomingen. Eerst en vooral werden alle resultaten van studies die gabapentine vergelijken met placebo in rekening gebracht, wat ook de voorgeschreven dosis gabapentine was, of gabapentine wel of niet werd getitreerd tot een nagestreefd effect of tot een vooropgestelde dosis, en of de behandeling werd verdergezet of niet ondanks ongewenste effecten. Vervolgens wordt niet gepreciseerd of therapierespons alleen betrekking had op patiënten die tegelijkertijd een pijnverlichting door de behandeling ervoeren en deze behandeling ook verdroegen. Het is mogelijk dat voor de patiënten die de studie verlieten wegens ongewenste effecten de techniek van *last observation carried forward* (3) het voordeel heeft overschat.

Interpretatie van de resultaten

Voor gabapentine is een overtuigende effectiviteit aangetoond in de behandeling van post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie bij 3 tot 4 patiënten op de 10, maar de ongewenste effecten (bij 6 patiënten op de 10) moeten ertoe aanzetten voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van deze medicatie. Deze systematische review laat niet toe om te achterhalen welke dosis het meest effectief is noch of de

ongewenste effecten dosis-afhankelijk zijn. De vraag van een eventuele associatie van analgetica zoals nortriptyline én gabapentine versus een monotherapie voor de behandeling van diabetische polyneuropathische pijn werd reeds besproken in Minerva (4,5) en toonde een superieure effectiviteit die klinisch weinig relevant was.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration van goede methodologische kwaliteit toont aan dat gabapentine aan een dagelijkse dosis van minstens 1 200 mg/dag bij sommige patiënten meer pijnverlichting kan geven versus placebo voor de behandeling van chronische neuropathische pijn (vooral post-herpetische neuralgie en diabetische neuropathie), maar dit ten koste van ongewenste effecten die kunnen leiden tot het stopzetten van de behandeling. Voor de andere types van neuropathische pijn zijn er geen bewijzen. Het blijft belangrijk om de patiënt goed te informeren en deze behandeling te integreren in een globale behandelingsaanpak.

Voor de praktijk

De Belgische richtlijn voor de behandeling van chronische pijn beveelt aan om gabapentine te overwegen voor de behandeling van neuropathische pijn (GRADE 2A) (6). La Revue Prescrire (7) stelt gabapentine voor als alternatief voor amitriptyline in de behandeling van post-herpetische neuralgie. De NICE-richtlijn (8) zet gabapentine op gelijke voet met pregabaline, amitriptyline of duloxetine voor de initiële behandeling van neuropathische pijn. Bij afwezigheid van respons of intolerantie voor de eerste optie mag men niet aarzelen om over te schakelen naar een tweede optie. BCFI, dat zich inspireert op systematische reviews van de Cochrane Collaboration, stelt eveneens gabapentine voor als eerstekeuze therapeutische optie (9,10). Deze systematische review onderbouwt deze aanbevelingen. In het licht van de zeer negatieve impact die chronische pijn globaal kan hebben op alle aspecten van het leven, moeten alle therapeutische opties aandachtig overwogen worden. Gabapentine maakt deel uit van de therapeutische opties voor specifieke gevallen van chronische neuropathische pijn, zelfs al is het onmogelijk om te voorspellen voor welke patiënten de winst-risicobalans positief zal uitvallen. Vanuit klinisch standpunt is het alleszins belangrijk om patiënten goed te informeren, deze medicamenteuze behandeling op een globale manier te benaderen (wat betekent dat men niet alle beschikbare analgetica kan associëren), de kleinst mogelijke effectieve dosis voor te schrijven en de behandeling niet verder te zetten in geval van afwezigheid van effect of ongewenste effecten.

Referenties zie website



Instabiliteit en reversibiliteit van de diagnose van COPD

Referentie

Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al; Canadian Respiratory Research Network. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:306-14. DOI: 10.1164/rccm.201612-2531OC

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Diagnose van COPD en variabiliteit

De diagnose van COPD moet berusten op een evaluatie met spirometrie. Klassiek maakt men een onderscheid in enerzijds een (belangrijke) variabiliteit van de resultaten van spirometrie in geval van astma en anderzijds de stabiele resultaten (met progressieve verslechtering) in geval van COPD. Meer recent groeit het idee dat bij COPD de variabiliteit van de spirometrische waarden in de tijd kan variëren. Het Canadian Respiratory Research Network (1) heeft deze variabiliteit bestudeerd bij patiënten met licht tot matig COPD. Men heeft zich gebaseerd op de gegevens van de Lung Health Study (2), een Noord-Amerikaanse (VS en Canada) RCT met een follow-up van 5 jaar, gepubliceerd in 1994, met inclusie van 5 861 rokers van beide geslachten, 35 tot 60 jaar oud, met een Tiffeneau-index post bronchodilatatie <0,70 en een ESW tussen 55 en 99% van de voorspelde waarde, met exclusie van patiënten met de diagnose van astma. Deze patiënten werden jaarlijks geëvalueerd met spirometrie en kregen een van de 3 volgende interventies: a) usual care of b) intensief rookstopprogramma + inhalatie van ipratropium of c) een intensief rookstopprogramma + inhalatie van placebo. Nadien valideerden de auteurs deze gegevens door gebruik te maken van de resultaten na 4 jaar van een meer recente nog lopende prospectieve cohortstudie (2015), de Canadian Cohort of Obstructive Lung Disease (CanCOLD) studie (3,4), een studie met 1 551 patiënten (met dezelfde inclusiecriteria), zowel (oude of huidige) rokers als niet-rokers.

Diagnostische drempels

De door de auteurs gekozen diagnostische drempels voor COPD waren de klassieke Tiffeneau-index post bronchodilatatie <0,70 (vaste drempel) en een drempel inferieur aan het 5^{de} percentiel van de normale waarden van de Tiffeneau-index (lower limit of normal, LLN 5%). De GOLD-richtlijn (5) vermeldt dat, vooral wanneer het gaat om gevallen van licht COPD, de frequentie waarmee men de diagnose van COPD stelt, kan verschillen naargelang het gebruik van de ene of de andere drempel in functie van de leeftijd van de patiënten (<45 jaar of ouder). Ze vermeldt ook de tekortkoming van LLN: sterke afhankelijkheid van de keuze van de referentiewaarden voor de Tiffeneau-index, afwezigheid van longitudinale studies die het gebruik van de LLN valideren (NVDR: behalve deze die hier geanalyseerd is), afwezigheid van een studie met patiëntgegevens waar roken niet de belangrijkste oorzaak van COPD is.

Variabiliteit van de diagnostiek van COPD

Het Canadian Respiratory Research Network heeft onderzocht hoe frequent variatie in de diagnostiek van COPD voorkomt: voor hoeveel patiënten toonden de initiële spirometrische gegevens een COPD aan, hebben zich vervolgens genormaliseerd, om daarna de drempel voor de diagnose van COPD te overschrijden of omgekeerd. Deze variabiliteit tussen het begin en het einde van de studie is vastgesteld bij 12,6% van de patiënten in LHS en bij 27,2% van de patiënten in CanCOLD. De analyse toont ook aan dat een variatie tussen de jaarlijkse spirometrische waarden boven of onder de drempel van COPD

voorkwam bij 19,5% (95% BI van 18,4 tot 20,6) voor de LLN 5% en bij 17,1% (95% BI van 16,1 tot 18,1) voor de Tiffeneau-index <0,70 in de LHS.

De analyse toont ook een duidelijk voordeel van rookstop: het is een sterke voorspeller voor de terugkeer naar normale spirometriewaarden, zelfs 5 jaar na de rookstop. De instabiliteit in spirometriewaarden en de variatie van de diagnostiek tussen het begin en het einde van de studie zijn frequenter bij patiënten met een initieel GOLD-stadium 1 dan bij patiënten met een initieel GOLD-stadium 2 (19,7 % vs 10,1%; $p < 0,001$; 11,6% vs 4,8% ; $p < 0,001$ respectievelijk). De instabiliteit van de waarden tussen twee metingen is frequenter wanneer de waarden dicht bij de drempel liggen (Tiffeneau tussen 0,65 en 0,75, LLN tussen percentiel 1 en 25) en neemt toe met de frequentie van het aantal afgenomen spirometrieën. Perez-Padilla et al. (6) hebben in twee onderzoeken bij Latino-Amerikaanse populaties vastgesteld dat na 5 en 9 jaar 11,7% van de personen een variabele diagnostiek van lichte COPD heeft op basis van een Tiffeneau-index <0,7.

Besluit

Dit onderzoek dat de resultaten van een oudere RCT opneemt en vergelijkt met deze van een nog lopend cohortonderzoek, toont aan dat bij patiënten met licht tot matig COPD de diagnostiek met spirometrie van COPD kan variëren in de tijd wanneer de gevonden waarden dicht bij de gekozen drempel liggen. Het onderzoek bevestigt ook het belang van rookstop in de evolutie van spirometrische waarden.

Voor de praktijk

Het klassieke diagnostische criterium voor COPD is spirometrie: Tiffeneau-index post bronchodilatatie <0,70 (GOLD 2017) (5). De hier vermelde publicatie toont de broosheid van een eenmalige spirometrische diagnostiek in geval van COPD-stadium 1 (of zelfs van stadium 2) wanneer de waarden dicht bij de drempel liggen (Tiffeneau tussen 0,65 en 0,75). Ze bevestigt het kapitale belang van rookstop in de evolutie van spirometrische waarden.

Referenties

1. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al; Canadian Respiratory Research Network. Diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:306-14. DOI: 10.1164/rccm.201612-2531OC
2. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505. DOI: 10.1001/jama.1994.03520190043033
3. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al; CanCOLD Collaborative Research Group. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822-9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206938
4. Labonté LE, Tan WC, Li PZ, et al; CanCOLD Collaborative Research Group. Undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease contributes to the burden of health care use. Data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:285-98. DOI: 10.1164/rccm.201509-1795OC
5. From the Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <https://goldcopd.org>
6. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Montes de Oca M, et al; PLATINO group. Instability in the COPD diagnosis upon repeat testing vary with the definition of COPD. *PLoS One* 2015;10:e0121832. DOI: 10.1371/journal.pone.0121832