

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

10

Maandblad - verschijnt niet in de maanden januari en augustus
P. 309115 - Afgiftekantoor Kortrijk

december 2011 volume 10

EDITORIAAL

- De implementatie van preventie in de eerste lijn:
drempels en mogelijkheden 118
P. De Cort

MINERVA

- Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD? 119
P. Chevalier
- Is gekleurd sputum een reden om antibiotica voor te schrijven? 121
T. Poelman
- Spanningshoofdpijn: is een profylactische behandeling zinvol? 123
A. Vanwelde
- Voorkomt cognitieve gedragstherapie recidieven
van cardiovasculaire aandoeningen? 125
R. Rogiers, T. Poelman
- Een aanvullende therapie naast levodopa om 'off'-periodes
bij de ziekte van Parkinson te bestrijden? 127
P. Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

- Unicenter versus multicenter studies:
is er een verschil in therapeutisch effect? 129
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

130

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org




Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Medewerkers

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ redactie@minerva-ebm.be
- Vertaling: Pierre Chevalier, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online

www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

door Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Alhoewel het gezondheidszorgbeleid in België tot nu toe vooral investeerde in curatieve geneeskunde, groeit meer en meer de overtuiging dat preventie op langere termijn rendabel kan zijn. De debatten tijdens de eerstelijnsconferentie van december 2010 in Antwerpen getuigen hiervan: preventie was één van de centrale thema's en de krijtlijnen voor de verdere ontwikkeling ervan werden besproken en onderschreven door de Minister van Volksgezondheid.

Afgesproken werd dat de wetenschappelijke beroepsverenigingen en de universitaire centra, in samenwerking met en in opdracht van het beleid, verder zouden werken aan de ontwikkeling van de wetenschappelijke onderbouwing, de methodiek voor implementatie, de ontwikkeling van materiaal voor de klinische praktijk (zoals richtlijnen) en het bepalen van welke preventiestrategieën de volksgezondheid het best kunnen bevorderen. Waarschijnlijk zijn ook zij het beste geplaatst om de implementatie (bijscholing, deskundigheidsbevordering), de coördinatie en de evaluatie van het preventieproject, in nauwe samenwerking met alle medespelers op de eerste lijn en de overheid, op zich te nemen. Reeds in 1996 concludeerde de US Preventive Services Task Force¹ dat goede planmatige primaire preventiestrategieën efficiënter zijn voor de volksgezondheid dan vele, ongecoördineerde routinematige onderzoeken. Dat is ook in België aangetoond voor bijvoorbeeld systematische borstkanker- en cervixkankerscreening^{2,3}. De implementatie van preventiestrategieën kan echter nog beter^{4,5} en sedert een tiental jaren zijn er verschillende studies opgezet die zoeken naar drempels voor preventie bij huisartsen en hun patiënten^{6,7}. De recente publicatie van een Duitse exploratieve studie is hiervan een voorbeeld⁸. De auteurs zochten door middel van gestandaardiseerde interviews bij 16 at random geselecteerde huisartsen in Berlijn en 16 in Hannover naar remmende en bevorderende factoren voor de implementatie van preventie. Bijzondere aandacht gaven ze aan preventie bij ouderen. Als inhiberende patiëntgerelateerde factoren vond men: lagere sociale klasse, extra meerkost en gebrek aan ondersteuning en aanmoediging door de onmiddellijke omgeving. Voor de huisarts vond men als drempels: tijdsgebrek, focus op acute zorg, financiële overwegingen, gebrek aan overtuigingskracht, onvoldoende aandacht voor preventieve maatregelen voor de eigen gezondheid en het niet overtuigd zijn van het nut van preventie bij ouderen. Gebrek aan motivatie waren zowel voor de arts als voor de patiënt mogelijke beperkende factoren. Ook het gezondheidszorgsysteem wijst men met de vinger: het is te zeer georiënteerd op acute zorg, er is geen politieke wil om te investeren in preventie hetgeen zich uit in onvoldoende vergoeding, te gefragmenteerde aanpak en volledige desinteresse voor preventie bij ouderen. De factoren die preventiestrategieën kunnen bevorderen waren: het informeren van de patiënt via internet of media zodat hij meer vragende partij wordt en beter gemotiveerd is, het optreden van een crisissituatie op het vlak van de gezondheid van het individu die de huisarts kan aangrijpen als startmoment voor (secundaire) preventie en de bereidheid van de patiënt tot het betalen van een zekere meerkost. Voor wat betreft de huisarts waren preventiebevorderende factoren: positieve ervaringen zoals betere therapietrouw en hogere motivatie vanwege de patiënt en financiële ondersteuning.

Het is niet verwonderlijk dat de motivatie en de inspanningen voor preventie van deze Duitse huisartsen daalden bij een slechte compliantie en motivatie van de patiënten. De hoge werkdruk van deze Duitse huisartsen (243 patiëntcontacten per week, werkweek van 51 uur) vormde een mogelijke bijkomende belemmerende factor. De huisartsen in deze studie zagen eveneens een tekort aan kennis over preventiestrategieën en communicatievaardigheden als een minpunt, hetgeen ook eerder door Kilbourne et al. naar voren werd geschoven⁹. Huisartsen die vertrouwd zijn met het transtheoretische model van Prochaska en Di Clemente zouden ook minder desillusies oplopen en een meer efficiënte en professionele houding hebben¹⁰.

Ook in België krijgt preventie stilaan meer media-, politieke en professionele aandacht. Het GMD-plus en de door Domus Medica ontwikkelde 'gezondheidsgids als leidraad voor preventie'¹¹ zijn hiervan voorbeelden. Minerva juicht deze evolutie toe en wil haar steentje bijdragen door verder mee te waken over de wetenschappelijke evidentie en het kosten/batenplaatje van elk preventief initiatief.

Referenties

1. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd ed. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, Inc.; 1996.
2. Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005 April. KCE Reports vol.11A.
3. Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, et al. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE Reports 38A.
4. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the America Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
5. Bocquier A, Verger P, Basdevant A, et al. Overweight and obesity: knowledge, attitudes, and practices of general practitioners in france. *Obes Res* 2005;13:787-95.
6. Brotons C, Björkelund C, Bulc M, et al; EUROPREV network. Prevention and health promotion in clinical practice: the views of general practitioners in Europe. *Prev Med* 2005;40:595-601.
7. De Muylder R, Lorant V, Paulus D, et al. Obstacles to cardiovascular prevention in general practice. *Acta Cardiol* 2004; 59:119-25.
8. Walter U, Flick U, Neuber A, et al. Putting prevention into practice: qualitative study of factors that inhibit and promote preventive care by general practitioners, with a focus on elderly patients. *BMC Fam Pract* 2010;11:68.
9. Kilbourne AM, Neumann MS, Pincus HA, Bauer MS, Stall R: Implementing evidence-based interventions in health care: application of the replicating effective programs framework. *Implement Sci* 2007;2:42.
10. Cohen SJ, Halvorson HW, Gosselink CA. Changing physician behavior to improve disease prevention. *Prev Med* 1994;23:284-91.
11. Gezondheidsgids. Domus Medica.

Azithromycine voor de preventie van exacerbaties van COPD?

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

Referentie: Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een langdurige preventieve toediening van azithromycine bij patiënten met COPD (GOLD ≥ 2) en met verhoogd risico van exacerbaties?

Achtergrond

Bij COPD-patiënten met acute exacerbaties neemt de kans op mortaliteit toe, dalen de respiratoire functies sneller en vermindert de kwaliteit van leven in vergelijking met COPD-patiënten zonder acute exacerbaties. Deels onafhankelijk van het GOLD-stadium vormt de gevoeligheid voor exacerbaties een afzonderlijk fenotype (ECLIPSE-studie¹). Inhalatiecorticosteroiden (ICS), langwerkende bèta-2-mimetica (LABA) en langwerkende anticholinergica (LAAC) kunnen bij sommige COPD-patiënten het aantal exacerbaties verminderen, zonder bewijs dat één enkele geneesmiddelenklasse superieur is². Langdurig een antibioticum toedienen voor de preventie van exacerbaties staat reeds lang ter discussie, zonder dat het nut bewezen is³. Studies met macroliden (met anti-inflammatoire eigenschappen) gaven tegenstrijdige resultaten. Is azithromycine gedurende één jaar effectief voor de preventie van exacerbaties?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1142 COPD-patiënten (op 1577 patiënten gerekruteerd in centra verbonden met universiteiten in de V.S.); 26% GOLD II, 40% GOLD III en 34% GOLD IV; 49% van de deelnemers in de azithromycinegroep en 46% in de placebogroep namen ICS + LABA + LAAC; 80% nam ICS
- inclusiecriteria: ≥ 40 jaar (gemiddeld 65-66); klinische diagnose van COPD (ESW/FVC $< 70\%$ en ESW $< 80\%$); ≥ 10 pakjaren; zuurstoftherapie (60% in de azithromycinegroep en 59% in de placebogroep), systemische corticotherapie in het voorbije jaar (resp. 84 en 85%); reeds spoedopname of hospitalisatie voor acute exacerbaties (resp. 50 en 51%) en geen acute exacerbatie tijdens de laatste vier weken voor opname in de studie
- exclusiecriteria: astma, hartfrequentie in rusttoestand > 100 /minuut, QTc-verlenging > 450 msec, gebruik van medicatie die het QT-interval verlengt of aanleiding kan geven tot torsades de pointes (behalve amiodaron), voorafbestaande gehoorproblemen.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie (17 centra)
- toediening van azithromycine 250 mg per dag (n=558) of een identiek lijkend placebo (n=559).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot de eerste acute COPD-exacerbatie, met als definitie voor acute exacerbatie 'geheel van respiratoire symptomen (verslechterde of nieuwe) waaronder minstens twee van de volgende: hoest, sputum, wheezing, dyspnoe of thoracale benauwdheid die gedurende minstens drie dagen aanhouden en het gebruik van een antibioticum of een systemisch corticoïd vereisen'
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven (SCRQ en SF-36), nasofaryngeale kolonisatie met bepaalde respiratoire pathogenen, therapietrouw
- intention to treat analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 11% in de interventie- en 10% in de placebogroep
- therapietrouw: 67,3% in de interventie- en 66,9% in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat:
 - ~ mediane tijd tot eerste exacerbatie: 266 dagen (95% BI van 227 tot 313) in de azithromycinegroep en 174 dagen (95%

BI van 143 tot 215) in de placebogroep; $p < 0,001$ voor het verschil

~ verschil in aantal COPD-exacerbaties per patiëntjaar: HR=0,73; 95% BI van 0,63 tot 0,84; $p < 0,001$ in het voordeel van azithromycine; het resultaat bleef significant na correctie (Cox regressie) voor geslacht, ESW, leeftijd, al of niet roken en studiecentrum

~ gemiddeld aantal exacerbaties per patiëntjaar: 1,48 (azithromycinegroep) versus 1,83 (placebogroep); rate ratio = 0,83 (95% BI van 0,72 tot 0,95); NNT=2,86

- secundaire uitkomstmaten:

~ SCRQ: daling van gemiddeld 2,8 punten (SD 12,8) in de azithromycinegroep versus 0,6 punten (SD 11,4) in de placebogroep ($p = 0,004$). Dat is minder dan de vereiste 4 punten voor een klinisch relevant resultaat. In de azithromycinegroep haalde 43% van de patiënten de drempel van 4 punten (responders) tegenover 36% in de placebogroep ($p = 0,03$)

~ SF-36: geen verandering

- ongewenste effecten:

~ geen significant verschil voor globale sterfte en sterfte van respiratoire of cardiale oorsprong

~ geen verschil voor ernstige ongewenste effecten of voor ongewenste effecten die studie-uitval veroorzaakten

~ gehoorverlies: 25% van de patiënten in de azithromycinegroep versus 20% in de placebogroep; $p = 0,04$

~ minder bacteriële kolonisatie met azithromycine (12%) dan met placebo (31%, $p < 0,001$)

~ voor de nieuwe kolonisaties bedroeg de incidentie van resistentie aan macroliden 81% in de azithromycinegroep en 41% in de placebogroep; $p < 0,001$.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij geselecteerde COPD-patiënten, toevoeging van azithromycine aan de gewone behandeling gedurende één jaar, het aantal exacerbaties kan verminderen en de kwaliteit van leven kan verhogen, maar ten koste van gehoorvermindering bij een klein aantal patiënten. Deze interventie kan het microbiële resistentiepatroon veranderen, maar het effect van deze verandering is niet gekend.

Financiering van de studie: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health

Belangenconflicten: 18 van de 25 auteurs verklaren voor verscheidene redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze multicenter studie is goed uitgewerkt. Het aantal deelnemers was voldoende om met 90% power een significant verschil te kunnen aantonen, waarbij de auteurs rekenden op een non-compliance van 20%. Het was een sterk geselecteerde studiepopulatie, een reden om de resultaten zeer voorzichtig te interpreteren (zie volgende paragraaf). De auteurs wilden de kolonisatie van de luchtwegen analyseren door sputumonderzoek en nasofaryngeaal uitstrijkje. Vermits minder dan 15% van de deelnemers sputum kon leveren, werd alleen gebruik gemaakt van de uitstrijkjes. De bedoeling van deze studie was de evolutie na te gaan van de resistentie van sommige kiemen tegen antibiotica en niet een antibioticumbehandeling te kiezen in functie van een kiem die de infectie veroorzaakt. Op die manier stelt de evaluatie op basis van een uitstrijkje geen probleem.

Interpretatie van de resultaten

In deze studie verminderde azithromycine het aantal COPD-exacerbaties in vergelijking met placebo. Voor sommige respiratoire pathogenen (*Staphylococcus aureus* en *pneumoniae*, *Haemophilus* en *Moraxella*) verminderde de nasofaryngeale kolonisatiegraad. Op het vlak van kwaliteit van leven is de winst onduidelijk: het gemiddelde verschil in SGRQ-score lag onder de drempel voor klinische relevantie (= vier punten), maar in de azithromycinegroep bereikten meer patiënten dan in de placebogroep deze vermindering van minstens vier punten. De incidentie van nasofaryngeale kolonisatie met kiemen die resistent zijn tegen macroliden was groter in de azithromycinegroep.

Het gaat hier duidelijk om een sterk geselecteerde onderzoeksgroep: COPD-patiënten in stadium \geq III (drievierde van de gevallen), met frequente exacerbaties en met een maximale behandeling (80% gebruikte ICS, 50% een combinatie van ICS + LABA + LAAC en 60% zuurstoftherapie op lange termijn). Het gaat hier dus om het effect van azithromycine bovenop deze behandeling. Patiënten met tachycardie >100 bpm en met QTc-verlenging >450 msec (waarvoor een nauwkeurig ECG nodig is) waren uitgesloten. Geneesmiddelen met risico van QTc-verlenging of torsades de pointes, waren niet toegelaten. Azithromycine leidde tot meer gehoorvermindering dan placebo, terwijl patiënten die bij aanvang van de studie gehoorproblemen hadden, uitgesloten waren.

In de azithromycinegroep hadden 43% en in de placebogroep 38% van de patiënten geen exacerbatie tijdens de studieperiode. Een grafiek toonde aan dat het aantal exacerbaties verminderde onafhankelijk van het aantal exacerbaties per patiëntjaar. In een subgroepanalyse stelden de auteurs vast dat het positieve effect van azithromycine varieerde naargelang de leeftijd (≤ 65 jaar versus >65 jaar), roken (ex-roken versus actueel roken), al of niet gebruik van zuurstof, GOLD-stadium, al of niet gebruik van inhalatietherapie.

Op het vlak van gehoorverlies onderzochten de auteurs de evolutie na het stoppen van de behandeling (azithromycine of placebo) of bij het verderzetten van het geneesmiddel. In beide gevallen stelden ze vast dat het gehoor opnieuw verbeterde, wat vragen oproept bij de in deze studie gekozen drempel om te kunnen spreken van gehoorverlies.

Resultaten in perspectief

In hun discussiegedeelte vermelden de auteurs de zeven eerdere studies over het preventieve effect van langdurige toediening van een macrolide om herhal van COPD-exacerbaties te voorkomen.

In twee studies was er geen effect. Vijf studies toonden wel een effect aan, maar één van deze studies was niet geblindeerd, twee niet-gecontroleerd en één ervan includeerde slechts 35 patiënten. De enige studie met een correct protocol bij 109 patiënten in een Londens centrum toonde aan dat erythromycine 2×250 mg per dag gedurende twaalf maanden het aantal matige en/of ernstige exacerbaties kan verminderen (35% van de patiënten had minstens drie exacerbaties in het jaar voorafgaand aan de studie)⁴. De resultaten van deze studie en van de hier besproken studie met azithromycine, beperken zich tot één jaar. Over de effecten van deze behandeling op langere termijn is momenteel niets bekend.

Het grootste voorbehoud ligt op het epidemiologische vlak. In België loopt de resistentie van pneumokokken tegen macroliden gedurende de laatste jaren op tot 25 tot 30%. In de V.S. is deze resistentie veel lager. De resultaten van deze studie zomaar extrapoleren naar de Belgische context lijkt problematisch: de werkzaamheid zou sterk kunnen afwijken en de ontwikkeling van pneumokokken resistent tegen macroliden kan toenemen met het risico van kruisresistentie tussen de verschillende antibiotica. Vooral bij een minder geselecteerde en minder goed opgevolgde populatie zouden deze ongewenste effecten ernstiger kunnen zijn.

Ongewenste effecten

Zonder nogmaals te wijzen op de hierboven vermelde cardiale of auditieve risico's (frequent volgens de samenvatting van de produktkenmerken: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ personen), moeten we er toch aan herinneren dat macroliden substraten en inhibitoren zijn van CYP3A4. Het risico van interacties is minder groot met de neomacroliden dan met erythromycine (behalve voor clarithromycine), maar desalniettemin blijft dat risico bestaan. De farmacovigilantie in Australië meldde bijvoorbeeld interacties tussen azithromycine en anticoagulantia of immunosuppressiva⁵. Met de verschillende macroliden kunnen zich ook neuropsychische ongewenste effecten voordoen (vertigo, nachtmerries, hallucinaties, agitatie, angst)⁶.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat azithromycine 250 mg per dag gedurende twaalf maanden interessant kan zijn bij COPD-patiënten met frequente exacerbaties. De studiepopulatie is echter zeer geselecteerd. We kunnen de resultaten niet als dusdanig extrapoleren naar de Belgische context. De impact van een dergelijke langdurige antibioticumbehandeling op resistentie van kiemen en de klinische gevolgen hiervan zijn nog niet gekend.

Voor de praktijk

De richtlijnen over preventie van exacerbaties bij COPD bevelen inhalatiecorticosteroiden, langwerkende bèta-2-mimetica en langwerkende anticholinergica aan^{2,3,7}. Langdurig gebruik van antibiotica wordt niet aanbevolen³. De hier besproken studie brengt geen argumenten aan om deze aanbevelingen in de Belgische context in vraag te stellen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Is gekleurd sputum een reden om antibiotica voor te schrijven?

Duiding: T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Butler CC, Kelly MJ, Hood K, et al. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. *Eur Resp J* 2011;38:119-25.

Klinische vraag

Is gekleurd sputum en/of ziektegevoel geassocieerd met meer voorschrijven van antibiotica bij volwassenen met acute hoest of een vermoeden van lage luchtweginfectie. Leiden antibiotica in dat geval tot een snellere genezing?

Achtergrond

Vaak zal de huisarts zich laten leiden door de kleur van het sputum of het ziektegevoel van de patiënt om al of niet antibiotica voor te schrijven voor de behandeling van een lage luchtweginfectie¹. Anderzijds verwachten patiënten met purulent sputum vaker dat de huisarts antibiotica zal voorschrijven^{1,2}. Zowel arts als patiënt gaan er dan van uit dat purulent sputum meer gepaard gaat met een bacteriële infectie en door antibiotica bestreden moet worden. Ook sommige richtlijnen zien purulent sputum als een belangrijk klinisch teken van een mogelijke ernstige luchtweginfectie³.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 3402 patiënten in 14 eerstelijnsnetwerken (387 huisartsen) in 13 Europese landen van oktober 2006 tot maart 2007, gemiddelde leeftijd 47 jaar, 36% mannen, 15% met respiratoire en 9% met cardiovasculaire co-morbiditeit, 5% met diabetes
- inclusiecriteria: volwassen patiënten ≥ 18 jaar, acute of toegenomen hoest of een klinisch vermoeden van lage luchtweginfectie sinds ≤ 28 dagen
- exclusiecriteria: geen vermeld.

Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- tijdens de eerste consultatie noteerden de artsen op een gestandaardiseerd formulier hoe de patiënten zich in het algemeen voelden (niet tot ernstig ziek) en in welke mate volgens de patiënt dertien andere symptomen aanwezig waren waaronder de aanwezigheid van sputum en de kleur van het sputum (doorzichtig of wit (normaal); geel of groen (gekleurd)); de artsen registreerden ook de voorgestelde behandeling, waaronder het al of niet voorschrijven van antibiotica
- tot het verdwijnen van de klachten (en tot maximum 28 dagen) beoordeelden de patiënten op een zevenpuntschaal ('geen last' tot 'slechter kan het niet') de aanwezigheid en de ernst van dertien symptomen; de scores van de verschillende symptomen werden samengeteld tot een globale symptoomscore (0-100).

Uitkomstmeting

- verband tussen aanwezigheid van gekleurd (geel of groen of geel/groen) sputum of algemeen ziektegevoel (mild, matig of ernstig) en voorschrijven van antibiotica (univariate logistische regressie-analyse)
- verband tussen voorschrijven van antibiotica en genezing van symptomen naargelang de kleur van het sputum en het algemeen ziektegevoel (multivariate logistische regressie-analyse)
- correctie van de resultaten voor door de arts gerapporteerde symptomen, koorts, leeftijd, co-morbiditeit (cardiovasculair, respiratoir), aantal dagen vooraleer een arts te raadplegen, roken, eerstelijnsnetwerk.

Resultaten

- 99% van de registratieformulieren door arts ingevuld, 80% van de patiëntdagboeken terugbezorgd; 2419 patiënten met bruikbare gegevens in de analyse opgenomen; 54% kreeg een antibioticum voorgeschreven
- patiënten met gekleurd sputum kregen driemaal meer antibiotica voorgeschreven dan patiënten zonder sputum (OR 3,2; 95% BI van 2,1 tot 5,0)
- patiënten die zich algemeen ziek voelden kregen niet meer antibiotica voorgeschreven dan patiënten die zich algemeen goed voelden ($p=0,24$)
- in alle subgroepen (geel of groen sputum, gekleurd sputum en licht tot ernstig ziektegevoel) genazen de patiënten die antibiotica kregen niet sneller dan de patiënten die geen antibiotica kregen.

Besluit van de auteurs

Volwassen patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie en gekleurd sputum krijgen in de eerste lijn vaker antibiotica voorgeschreven dan patiënten die geen sputum produceren. De kleur van het sputum met of zonder algemeen ziektegevoel was niet geassocieerd met een snellere genezing door gebruik van antibiotica.

Financiering van de studie: 6th Framework Programme of the European Commission; Wales Office for Research and Development; de sponsers speelden geen rol in de opzet en de opvolging van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs: twee van de achttien auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's voor diverse redenen; één auteur is betrokken bij projecten/studies gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is een heranalyse van een prospectief observationeel onderzoek naar de presentatie, behandeling en prognose van acute hoest in een grote eerstelijnsstudie-populatie in dertien verschillende Europese landen⁴. De studie sluit zeer goed aan bij de dagelijkse praktijk. Zo kozen de deelnemende huisartsen voor een bepaalde behandeling op basis van hun klinisch oordeel zonder daarbij technische onderzoeken te gebruiken. De beoordeling van het sputum gebeurde op basis van het verhaal van de patiënt. Deze weinig objectieve en weinig controleerbare werkwijze kan enerzijds als een zwakte beschouwd worden, maar anderzijds is ze meer compatibel met wat in de dagelijkse praktijk gebeurt. Voor de follow-up gebruikte men een gevalideerde symptoomvragenlijst die werd ingevuld door de patiënten. In een vroegere RCT is aangetoond dat dit meetinstrument in staat is om verandering en verschil in verandering te detecteren⁵. Bovendien bleek uit de hier besproken studie dat de symptoomscore van de patiënten zeer goed overeenkomt met het oordeel van de artsen over algemeen ziektegevoel. De evolutie van de symptomen werd niet beoordeeld door de arts die de behandeling had ingesteld wat een belangrijke bron van bias uitsluit. De follow-up van de studie was zeer goed: een bijna volledige registratie door de huisartsen en 80% van de patiënten bezorgden hun symptoomdagboek terug.

Nochtans geven de auteurs aan dat er onvoldoende gegevens waren om met voldoende power een verschil in voorschrijven van antibiotica te kunnen aantonen. Door de observationele opzet van deze studie is het bovendien onmogelijk om harde uitspraken te doen over het effect van antibiotica. We weten dat ongeveer de helft van de patiënten een antibioticum voorgeschreven kreeg, maar er zijn geen gegevens over welk type antibioticum en over het reële gebruik ervan.

Een ander probleem schuilt in de sterke heterogeniteit van de studiepopulatie. De auteurs controleerden wel voor mogelijke confounders zoals respiratoire co-morbiditeit (astma en COPD) en met deze laatste groep van patiënten werd zelfs een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie tonen aan dat volwassen patiënten die de huisarts contacteren omwille van acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie, meer antibiotica krijgen voorgeschreven wanneer ze daarbij ook gekleurd sputum produceren. Daarmee wordt bevestigd wat reeds in vroegere studies is aangetoond. In het kader van luchtweginfecties schrijven artsen twee- tot viermaal meer antibiotica voor wanneer er ook sputum⁶ of gekleurd sputum⁷⁻¹⁰ geproduceerd wordt.

In een vroegere analyse van dezelfde studie werd reeds aangetoond dat er geen klinisch relevant verband bestaat tussen het voorschrijven van antibiotica en symptoomverbetering bij patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie⁴. Dat hoeft ons niet te verwonderen aangezien verschillende

RCT's reeds hebben aangetoond dat antibiotica versus placebo geen invloed hebben op de klinische verbetering¹¹. Wat deze studie wel uniek maakt is dat ze kon aantonen dat ook bij patiënten met gekleurd sputum en/of algemeen ziektegevoel, genezing niet geassocieerd was met het gebruik van antibiotica. De aanwezigheid van astma en COPD had geen invloed op de resultaten. Deze subgroepanalyse had wel te weinig power om hierover iets te kunnen besluiten. Deze studie suggereert ook dat gekleurd sputum niet geassocieerd mag worden met een bacteriële infectie. Daarmee bevestigt ze de lage specificiteit (0,46; 95% BI van 0,038 tot 0,79) van gekleurd sputum om de aanwezigheid van bacteriën aan te tonen¹².

Besluit Minerva

Deze observationele studie toont aan dat het voorschrijven van antibiotica bij volwassen patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie en met gekleurd sputum en algemeen ziektegevoel, niet geassocieerd is met een snellere genezing.

Voor de praktijk

In de aanbeveling van Domus Medica wordt voor de behandeling van acute hoest geen onderscheid gemaakt tussen productieve en niet-productieve hoest. Na uitsluiting van een pneumonie maakt een antibioticum geen verschil wat betreft de duur van de (productieve) hoest of de beperkingen bij werk of andere activiteiten. Met uitzondering van immunogecompromitteerde patiënten wegen de mogelijke voordelen niet op tegen de nadelen (ongewenste effecten, resistentievorming). De aanbeveling pleit er verder voor om de patiëntverwachtingen correct na te vragen, de patiënt gerust te stellen en informatie te geven over de oorzaak en de duur van de klachten en desgevallend uit te leggen waarom een antibioticum niet nodig is¹³. De hier besproken studie bij patiënten met acute hoest of vermoeden van lage luchtweginfectie (99,8% van de geïncludeerde patiënten had hoest als symptoom) stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Uit deze studie kunnen we echter niets besluiten over het klinische belang van purulent sputum bij personen met COPD. De BAPCOC-aanbeveling over acute COPD-exacerbaties stelt voor om antibiotica te reserveren voor COPD-patiënten met een ernstige exacerbatie waarbij ondermeer purulent sputum aanwezig is¹⁴.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Erratum Minerva oktober 2011, volume 10, nr 8, p. 102.

Op het einde van de paragraaf 'Voor de praktijk' moet de zin 'In tegenstelling tot oxycodon instant is transmucosaal fentanyl nog niet op de markt in België' vervangen worden door: 'In België is oxycodon beschikbaar in orodisperseerbare vorm en zijn er transmucosale toedieningsvormen beschikbaar van fentanyl citraat (neusspray of sublinguale tabletten)'.

Spanningshoofdpijn: is een profylactische behandeling zinvol?

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

Referentie: Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al. Lack of benefit for prophylactic drugs of tension-type headache in adults: a systematic review. *Fam Pract* 2010;27:151-65.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van medicamenteuze behandelingen voor de preventie van spanningshoofdpijn bij volwassenen?

Achtergrond

Spanningshoofdpijn is de meest frequente vorm van hoofdpijn. Chronische spanningshoofdpijn is hoofdpijn die gedurende meer dan drie maanden minstens vijftien dagen per maand optreedt¹. Wanneer men kiest voor een preventieve behandeling, gaat de voorkeur naar tricyclische antidepressiva (meer bepaald amitriptyline 25 tot 150 mg per dag)¹. Er zijn te weinig of tegenstrijdige gegevens over de werkzaamheid van andere geneesmiddelen. Een systematische review van alle preventieve geneesmiddelen voor spanningshoofdpijn bij volwassenen was tot nu toe niet uitgevoerd.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PubMed, CINAHL, Cochrane, EMBASE (tot augustus 2009), Cochrane Controlled Trials Register (uitgave 2, 2009)
- referentielijsten van reviews en geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het preventieve effect van een orale medicamenteuze behandeling bij chronische spanningshoofdpijn vergeleken met het effect van placebo, andere geneesmiddelen of een niet-medicamenteuze behandeling bij volwassenen (≥ 18 jaar)
- kenmerken voor chronische spanningshoofdpijn: bilateraal, geen braken of nausea, milde tot matige intensiteit en niet toenemend met inspanning om te differentiëren met migraine; één van de volgende uitkomstmaten aanwezig: hoofdpijn (intensiteit, duur, frequentie, index, verbetering), gebruik van analgetica, depressie, ongewenste effecten
- inclusie van 44 studies (3399 patiënten) op 2439 potentieel relevante publicaties, in 15 studies (34,1%) was het risico van bias gering, 13 studies hadden een cross-over design
- 16 tot 375 patiënten per studie (gemiddeld ongeveer 773), slechts 3 van de 44 studies includeerden meer dan 50 patiënten in elke studie-arm
- belangrijkste geëvalueerde geneesmiddelenklassen: antidepressiva (tricyclische, SSRI's en andere), spierrelaxantia (tizanidine), benzodiazepines, propranolol, clonidine, nifedipine
- geen taalrestrictie.

Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 18 en 87 jaar (in twee studies zelfs vanaf 15 jaar)
- gemiddeld 45,5 tot 100% vrouwen per studie.

Uitkomstmeting

- evaluatie van hoofdpijn (via dagboek en **Likertschaal**): intensiteit, frequentie, duur, index, verbetering; de uitkomstmaten in de oorspronkelijke studies waren verschillend gedefinieerd; alle studies rapporteerden één van de bovenvermelde criteria voor

pijn, 21 vermeldden het gebruik van analgetica, 21 het optreden van depressie en 29 ongewenste effecten

- sensitiviteitsanalyse voor de studies met voldoende power (≥ 25 patiënten per studie-arm), die de **criteria van de International Headache Society (IHS)** of het Ad Hoc Committee hanteerden en met een gering risico van bias.

Resultaten

- studie-uitval: gemiddeld 18,1% (0 tot 52%)
- gemiddelde studieduur: 12,8 weken (SD $\pm 7,2$), waarvan 2,3 weken (SD $\pm 1,2$) inclusieperiode, 8,2 weken (SD $\pm 4,7$) behandelingsperiode en 1,9 weken (SD $\pm 4,4$) opvolging
- evaluatie van hoofdpijn:
 - ~ antidepressiva (N=18): niet effectiever dan placebo en geen significant verschil tussen antidepressiva onderling; geen verschil tussen antidepressiva en andere geneesmiddelen en geen verschil tussen amitriptyline en vertebrale manipulatie
 - ~ benzodiazepines (N=3) en vasodilatoren (N=4): tegenstrijdig bewijs over de werkzaamheid versus placebo
 - ~ propranolol: effectiever dan placebo of biofeedback; negatief effect op depressie bij patiënten met spanningshoofdpijn (beperkt bewijs, één studie met hoog risico van bias)
 - ~ spierrelaxantia (N=3): geen bewijs van effect.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antidepressiva niet beter zijn dan placebo op het vlak van intensiteit en frequentie van hoofdpijn of gebruik van pijnstillers. Bij patiënten met spanningshoofdpijn lijkt propranolol in vergelijking met placebo of biofeedback een negatief effect te hebben op depressie. Voor het gebruik van spierrelaxantia alleen is er geen bewijs.

Financiering van de studie: Netherlands Organization for Health Research and Development (ZONMw)

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Voor het opsporen van studies baseerden de auteurs zich onder meer op de zoekstrategie van Robinson en Dickersin². Ze gebruikten meerdere geïndexeerde gegevensbanken, zonder taalrestrictie en met goed omschreven en correcte inclusiecriteria. Twee onderzoekers evalueerden en selecteerden de studies onafhankelijk van elkaar aan de hand van een niet-gevalideerde Delphi-techniek³. Bij discrepantie schakelde men een derde onderzoeker in. De methodologische Delphi-lijst bevat 9 items, o.a. randomisatie, dubbele blindering, vergelijkbare groepen bij aanvang, specifieke inclusiecriteria, intention to treat analyse,... De auteurs voegden studie-uitval als tiende item toe aan de lijst. Voor de evaluatie van het risico van bias was de overeenkomst tussen de onderzoekers zeer groot ($\kappa=0,83$). In slechts 15 studies (34%) was het risico van bias gering. De belangrijkste methodologische beperkingen van de oorspronkelijke studies bevonden zich op het niveau van de randomisatie, de dubbele blindering en de intention to treat analyse (bij 66% van de studies afwezig en bij 25% van de studies niet duidelijk, waardoor het resultaat mogelijk overschat is). Slechts 3 studies includeerden meer dan 50 patiënten per studie-arm, 25 studies minder dan 25 deelnemers per arm, waarvan 3 studies met minder dan 10 patiënten per arm. Het grootste deel van de studies had dus onvoldoende power om statistisch significante verschillen te kunnen vaststellen. Het therapeutische effect van een profylactische behandeling kunnen we maar correct evalueren na drie maanden⁴. Een gemiddelde totale studieduur van 13 weken (variërend van 2 tot 42) lijkt dus kort. 66% van de studies voorzag bovendien geen opvolgperiode, waardoor het onmogelijk is het risico van afhankelijkheid te evalueren. Er was een grote klinische heterogeniteit tussen de studies op het vlak van populatie, diagnostiek, uitkomstmaten of interventies. De interventies met geneesmiddelen verschilden qua groep (amitriptyline en citalopram), dosering of innamefrequentie. Omwille van deze heterogeniteit moesten de auteurs zich beperken tot een review (in functie van het soort geneesmiddel) zonder meta-analyse. Ze voerden verschillende analyses uit (volgens gradatie of sensitiviteitsanalyse), maar slaagden er niet in een betrouwbare synthese van de resultaten te maken. Ondanks hun goede intenties kunnen de auteurs in hun systematische review geen enkel cijfer presenteren.

Interpretatie van de resultaten

In deze systematische review waren geen specifieke, vooropgestelde diagnostische criteria voor spanningshoofdpijn vereist. De diagnose van spanningshoofdpijn diende wel minstens gebaseerd te zijn op enkele criteria waarmee men spanningshoofdpijn kan onderscheiden van migraine (bilaterale locatie, geen nausea of braken, pijn met milde tot matige intensiteit, geen exacerbatie bij inspanning). Voor de diagnostiek van spanningshoofdpijn baseerde men zich onder meer op de criteria van de IHS en het Ad Hoc Committee. De auteurs gebruikten niet-gevalideerde meetinstrumenten. In meerdere studies was 'klinische verbetering' gedefinieerd als 50% vermindering van de hoofdpijn terwijl men wellicht ook een lagere cut-off kan gebruiken. De studies vonden meestal plaats in de tweede lijn wat de extrapoleerbaarheid naar de huisartspraktijk bemoeilijkt. De meeste geneesmiddelen zijn slechts in één of twee studies geëvalueerd, zodat we de resultaten moeilijk kunnen veralgemenen. Nieuwe, goed opgezette studies zijn nodig om de meest belovende profylactische behandelingen van spanningshoofdpijn te evalueren en medicamenteuze behandelingen te vergelijken met frequent toegepaste niet-medicamenteuze interventies (biofeedback, stressmanagement, vertebrale manipulatie, cognitieve gedragstherapie).

Resultaten in perspectief

In 2011 besprak Minerva een systematisch literatuuroverzicht van Jackson et al. over het effect van tricyclische antidepressiva (TCA's) op chronische hoofdpijn, waarbij de auteurs migraine en spanningshoofdpijn afzonderlijk analyseerden^{5,6}. Voor spanningshoofdpijn includeerden ze slechts acht studies met TCA's versus placebo (in de hier besproken studie includeerde men 18 studies met antidepressiva). Door de gegevens te standaardiseren, slaagden de auteurs er wel in om de nodige meta-analyses uit te voeren. TCA's waren effectiever dan placebo voor de preventie van spanningshoofdpijn en dit effect leek toe te nemen met de behandelingsduur. TCA's waren ook effectiever dan SSRI's, maar hadden meer ongewenste effecten. Bij patiënten met spanningshoofdpijn lijkt tizanidine meer effect te hebben dan placebo op het vlak van vermindering van de hoofdpijn¹. De hier besproken review spreekt deze stelling tegen.

Besluit Minerva

Deze systematische review bevat geen cijfergegevens, is gebaseerd op opinies van experts en kan niet aantonen dat een preventieve medicamenteuze behandeling van chronische spanningshoofdpijn bij volwassenen zinvol is.

Voor de praktijk

Voor de preventie van spanningshoofdpijn (volgens de criteria van de IHS) beveelt SIGN als eerste keuze TCA's aan (specifiek amitriptyline 25 tot 150 mg per dag (niveau van aanbeveling A))¹. TCA's hebben meer effect dan SSRI's op het vlak van vermindering van chronische hoofdpijn (significant minder gebruik van pijnstillers, vermindering van duur, frequentie en ernst van de hoofdpijn)¹. Ook Jackson et al. besloten in hun meta-analyse dat TCA's een preventief effect hebben op spanningshoofdpijn, een effect dat leek toe te nemen met de behandelingsduur. TCA's waren superieur aan SSRI's maar hadden meer ongewenste effecten. Over het nut van anti-epileptica (valproaat, topiramaat of gabapentine) ontbreekt elk wetenschappelijk bewijs. De hier besproken systematische review zonder meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen niet in vraag.

Referenties

1. SIGN. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline, November 2008.
2. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150-3.
3. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1235-41.
4. RIZIV. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van migraine. Consensusvergadering, 26 november 2009.
5. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222.
6. Chevalier P, Vanwelde A. Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva. *Minerva* 2011;10(8):93-4.

Voorkomt cognitieve gedragstherapie recidieven van cardiovasculaire aandoeningen?

Duiding: R. Rogiers en T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Gulliksson M, Burell G, Vessby B et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). Arch Intern Med 2011;171:134-40.

Klinische vraag

Wat is het effect van een groepsprogramma op basis van cognitieve gedragstherapie in vergelijking met alleen een standaardbehandeling op de preventie van cardiovasculaire recidieven bij patiënten van 75 jaar of jonger na een behandeling voor coronaire hartziekte?

Achtergrond

Er lijkt enige evidentie te bestaan dat psychosociale factoren bijdragen tot het risico van coronaire hartlijden¹. Tal van psychologische interventies om het risico van recidief te verminderen zijn reeds onderzocht, maar uit een recente meta-analyse bleek hun effect onduidelijk te zijn². Met deze studie wou men nagaan of een groepsbehandeling op basis van cognitieve gedragstherapie cardiovasculaire recidieven kan voorkomen nadat reeds een coronaire gebeurtenis heeft plaatsgevonden.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 362 mannen (n=277) en vrouwen (n=85) van 75 jaar of jonger (gemiddelde leeftijd 61 tot 62 jaar), ontslagen uit een universitair ziekenhuis (Uppsala, Zweden) na behandeling voor acuut myocardinfarct, PTCA of CABG
- overige inclusiecriteria: in de buurt van het ziekenhuis wonen, Zweeds-sprekend, gezondheidstoestand moest verwijzing toelaten naar de huisarts voor verdere nazorg en dit binnen het jaar na opname in het ziekenhuis
- geen duidelijke vermelding van exclusiecriteria.

Onderzoekopzet

- niet-geblindeerde RCT
- interventiegroep (n=192): standaardbehandeling + cognitieve gedragstherapie (CGT)
- controlegroep (n=170): alleen standaardbehandeling
- cognitieve gedragstherapie in groep (vijf tot negen deelnemers) bestond uit 20 sessies van twee uur, gespreid over één jaar; mannen en vrouwen gescheiden; nadruk op trainen van emotionele en gedragsmatige copingstrategieën om met stress om te gaan; pijlers van het programma: psycho-educatie, zelfmonitoring, vaardigheidstraining, cognitieve herstructurering en het naleven van zelf geformuleerde waarden in het leven
- de interventie vond plaats ten vroegste drie maanden en ten laatste één jaar na ontslag
- metingen na 5, 12, 18 en 24 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: recidief van fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoening, recidief van acuut myocardinfarct en globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit
- gegevensverzameling via nationaal register van ziekenhuisopnames en nationaal register van overlijdensaangiften (met eventuele resultaten van autopsie)
- analyse volgens intention to treat en met een **Cox proportieel hazards model**.

Resultaten

- globale mortaliteit: geen significant verschil tussen beide groepen
- recidief cardiovasculaire aandoening: 41% lager in de interventiegroep (HR 0,59; 95% BI van 0,42 tot 0,83; p=0,002); NNT=9
- recidief myocardinfarct: 45% lager in interventiegroep (HR 0,55; 95% BI van 0,36 tot 0,85; p=0,007); NNT=10
- resultaten waren niet verschillend tussen mannen en vrouwen
- hoe meer sessies doorlopen, hoe groter het effect van CGT.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat cognitieve gedragstherapie de kans op recidief van cardiovasculaire aandoeningen en myocardinfarct verlaagt. Dat kan implicaties hebben voor secundaire preventieprogramma's bij patiënten met een coronaire hartziekte.

Financiering van de studie: Zweedse private of openbare instellingen en de universiteit van Uppsala; de sponsors waren niet betrokken of hadden geen belangen bij het ontwerpen van het protocol, de dataverzameling, de analyses, de interpretatie en de redactie van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Methodologische beschouwingen

De studie-opzet beperkte zich tot een vergelijking van de standaardbehandeling met standaardbehandeling plus cognitieve gedragstherapie in groep. De vraag is of het niet zinvol was geweest om beide groepen ook te vergelijken met de combinatie van de standaardbehandeling en een andere interventie (bijvoorbeeld bijeenkomsten in groep waar gewoon gepraat of aan sport gedaan wordt). Op die manier had men beter het netto-effect van de specifieke cognitieve gedragstherapeutische interventie kunnen bepalen in vergelijking met gewone groepsbijeenkomsten.

De methodologie van de studie lijkt verder grotendeels in orde te zijn. Randomisatie en concealment of allocation worden goed beschreven en zijn correct verlopen. Bij aanvang van de studie waren er geen significante verschillen tussen de interventiegroep en de controlegroep op het vlak van sociodemografische kenmerken, levensstijl en usus, somatische kenmerken en medicatiegebruik. De auteurs voerden vooraf een powerberekening uit, maar konden het vooropgestelde aantal deelnemers echter niet bereiken. De analyse gebeurde met een Cox proportional hazards model, waarbij rekening gehouden werd met verschillende variabelen.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs vertrokken van de hypothese dat door het aanleren van copingvaardigheden een verminderde emotionele reactiviteit optreedt, wat dan waarschijnlijk zorgt voor minder psychofysiologische belasting van het cardiovasculaire systeem. Over de link tussen coronair hartlijden en emoties zijn er al vaker modellen gepresenteerd³ en onderzoek uitgevoerd naar mogelijke kwetsbaarheidsfactoren^{4,5}. Sommige auteurs hadden ook oog voor beschermende factoren⁶. De resultaten van studies over het effect van bepaalde psychologische interventies waren tot nu toe tegenstrijdig².

De hier besproken RCT toont aan dat cognitieve gedragstherapie in groep het aantal cardiovasculaire recidieven kan doen verminderen bij patiënten die reeds een standaardbehandeling krijgen na het doormaken van een coronaire gebeurtenis. Een NNT van 10 om één recidief te voorkomen kunnen we bovendien als klinisch relevant beschouwen. Gezien de opzet van de studie kunnen we echter niet achterhalen wat het netto-effect is van de specifieke cognitieve gedragstherapeutische interventie. Misschien speelt het groepseffect wel een grotere rol dan de cognitieve gedragstherapie op zich. De studie laat ook niet toe om te vergelijken met fysieke revalidatieprogramma's waar vaak ook een component van cognitieve gedragstherapie aanwezig is, en met individuele cognitieve gedragstherapie. De resultaten zijn waarschijnlijk ook moeilijk te extrapoleren naar de praktijk gezien de hoge compliantie van de deelnemers in deze studie. Gemiddeld was er per sessie een opkomst van 85% en slechts 4,2% volgde minder dan de helft van de sessies. Er was bovendien een sterk lineair verband tussen de mate van aanwezigheid tijdens de sessies en de mate van effect. Misschien is het zo dat meer zorg en aandacht op zich ook al enig effect resorteert. Dat zijn zeker relevante vragen wanneer men bedenkt dat dergelijke interventie veel logistieke ondersteuning en opleiding van de behandelaars eist. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of meer laagdrempelige interventies (bv. sportactiviteiten, zelfhulpgroepen) ook hetzelfde effect hebben.

Andere studies

Uit de studie van Eshah et al. weten we dat alleen psycho-educatie wel de kennis verhoogt, maar niet onmiddellijk leidt tot gedragsverandering⁷. In een review kwam Albus tot de conclusie dat er nood was aan een multimodale interventie die ook focust op coping met de aandoening⁸. Zoals de Cochrane Review van Rees et al.² kwam ook deze auteur tot de conclusie dat een effect op harde cardiovasculaire eindpunten tot op heden niet duidelijk is. De studie van Eshah et al. met betere opzet en methodologische kwaliteit kon wel een klinisch relevant effect aantonen van cognitieve gedragstherapie in het kader van een groepsinterventie.

Toch is zeker in deze materie het laatste woord nog niet gezegd. In een onderzoek van Williams et al. bleek er bijvoorbeeld ook een verschillend verband te bestaan tussen stress en lichamelijke effecten alnaargelang de etnie⁹.

Besluit Minerva

We kunnen besluiten dat een groepsprogramma met cognitieve gedragstherapie na het doormaken van een coronaire gebeurtenis het risico van herval van cardiovasculaire aandoeningen of een acuut myocardinfarct klinisch relevant vermindert. Deze studie laat echter niet toe om het netto-effect van cognitieve gedragstherapie te bepalen.

Voor de praktijk

Volgens een recent KCE-rapport (2010) moet elke hartpatiënt die een coronaire interventie heeft ondergaan of die ontslagen is na een opname voor een coronaire aandoening, kunnen genieten van een aangepast oefenprogramma¹⁰. Hiernaast kunnen bijkomende begeleidingssessies met het oog op het verbeteren van het cardiovasculaire risicoprofiel (dieet, ondersteuning bij rookstop, omgaan met stress) voorzien worden. Alle programma's kunnen zowel in de ambulante praktijk als in een erkend centrum voor cardiale revalidatie uitgevoerd worden. Huisartsen hebben als belangrijkste taak patiënten aan te moedigen om aan dergelijke revalidatieprogramma's deel te nemen.

De hier besproken studie ondersteunt het nut van een gedragstherapeutische interventie na het doormaken van een coronaire gebeurtenis.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Een aanvullende therapie naast levodopa om 'off'-periodes bij de ziekte van Parkinson te bestrijden?

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

Referentie: Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 7.

Klinische vraag

Is bij een patiënt met de ziekte van Parkinson behandeld met levodopa en met 'off' episodes, een behandeling met een adjuvans effectiever en veiliger dan placebo en welk adjuvans geniet dan de voorkeur?

Achtergrond

Motorische symptomen zijn de meest frequente complicaties van een landurige behandeling met levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Bij ongeveer 40% van de patiënten die gedurende vier tot zes jaar levodopa nemen, doen zich motorische fluctuaties voor¹. De behandeling van deze motorische complicaties en de keuze tussen drie geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT (catechol-O-methyltransferase)-inhibitoren of mono-amine-oxidase-B (MAO-B)-inhibitoren) als aanvullende therapie bij levodopa blijven nog onopgehelderd. Deze meta-analyse plaatst alle resultaten op een rij.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen (tot einde 2008)

- databanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, PubMed, LILACS, Web of Science
- belangrijke tijdschriften binnen dit onderzoeksdomein
- abstracts en verslagen van conferenties
- referentielijsten van gevonden publicaties
- informatie over niet-gepubliceerde gegevens opgevraagd bij de farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- RCT's (inclusief de eerste fase van cross-over studies) die dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren of MAO-B-inhibitoren vergelijken met placebo, als adjuverende behandeling aan levodopa zonder andere therapeutische verschillen tussen de studie-armen
- exclusie: studies met transdermale toedieningsvormen, onvolledige gegevens over delen van de studie, onduidelijkheid of patiënten wel degelijk last hadden van motorische complicaties, twijfel over correcte randomisatie, eenmalige toediening of intraveneuze toediening
- 44 RCT's behouden, alle dubbelblind en met intention to treat analyse, gemiddelde opvolgingsduur van 20 weken (range van vier weken tot twee jaar), 82% van de studies duurde maximum zes maanden.

Bestudeerde populatie

- 8436 patiënten (23 tot 687 per studie) met de ziekte van Parkinson, gemiddelde ziekteduur van negen jaar, diagnose gesteld door de onderzoekers, met motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa, geen leeftijdsgrens, gemiddelde leeftijd van 63 jaar, 60% mannen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de tijd die de patiënt in de 'off'-periode doorbrengt
- secundaire uitkomstmaten: dosis levodopa, veranderingen op de **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**, incidentie van dyskinesie en dystonie, frequentie van ongewenste effecten, mortaliteit, therapietrouw en studie-uitval, kwaliteit van leven en gezondheidseconomische gegevens
- indirecte vergelijkingen tussen drie geneesmiddelenklassen en indirecte vergelijkingen tussen geneesmiddelen van eenzelfde klasse (beide alleen hypothesevormend).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: vermindering van de tijd in de 'off'-periode (N=29, n=5 331 (70%))
 - ~ vergelijking tussen adjuvante therapie en placebo: gemiddelde vermindering van één uur per dag (-1,05 uur per 24 uur; 95% BI van -1,19 tot -0,90; p<0,00001; significante heterogeniteit)
 - ~ indirecte vergelijking tussen de geneesmiddelenklassen: resultaten suggereren een grotere werkzaamheid van de dopamine-agonisten (-1,54 uur per dag; 95% BI van -1,83 tot -1,26; p<0,00001) versus COMT-inhibitoren (-0,83 uur per dag; 95% BI van -1,04 tot -0,62; p<0,00001) en versus MAO-B-inhibitoren (-0,93 uur per dag; 95% BI van -1,25 tot -0,62; p<0,00001)
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ adjuvante behandeling versus placebo: dosisvermindering van levodopa en een verbetering van de UPDRS-score, maar toename van dyskinesie en ongewenste effecten
 - ~ indirecte vergelijking tussen de geneesmiddelenklassen: dopamine-agonisten geven meer verbetering van de UPDRS-score, maar ook meer dyskinesie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een aanvullende behandeling in vergelijking met placebo de 'off'-tijd en de dosis levodopa vermindert en de UPDRS-score verbetert bij Parkinsonpatiënten met motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa. Dit gaat ten koste van meer dyskinesie en talrijke andere ongewenste effecten. Indirecte vergelijkingen suggereren dat dopamine-agonisten meer effect hebben dan COMT-inhibitoren of MAO-B-inhibitoren (deze laatste zijn even werkzaam). Vermits we voorzichtig moeten zijn bij de interpretatie van indirecte vergelijkingen, zijn gerandomiseerde studies met directe vergelijkingen nodig om de impact te onderzoeken van deze verschillende geneesmiddelenklassen op de globale, door de patiënt zelf beoordeelde kwaliteit van leven.

Financiering van de studie: Parkinson's Disease Society, U.K.

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's; vier auteurs verklaren dat ze betrokken waren bij één van de geïncludeerde studies.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze meta-analyse is goed: duidelijke en relevante onderzoeksvraag, systematische zoektocht in verschillende gevalideerde databanken, strikte criteria voor de selectie van studies, gegevensverwerking door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar, nagaan van heterogeniteit (I^2 -test). De auteurs vermelden niets over eventuele publicatiebias, beschrijven wel sommige methodologische karakteristieken van de geïncludeerde studies, maar kennen geen scores toe en excluseren geen enkele studie bij het samenvoegen van de resultaten. Ze wijzen wel op de beperkingen van de geïncludeerde studies: 82% van de studies duurde maximum zes maanden, wat kort is voor een chronische, voortschrijdende aandoening. Verder benadrukken ze ook dat de resultaten van alle indirecte vergelijkingen (tussen en binnen de drie geneesmiddelenklassen) slechts hypothesevormend zijn.

Interpretatie van de resultaten

De deelnemers waren gemiddeld 63 jaar, hadden sedert ongeveer negen jaar de ziekte van Parkinson en hadden last van motorische complicaties tijdens de behandeling met levodopa. Deze motorische complicaties bestaan uit abnormale willekeurige bewegingen (dyskinesie) en motorische fluctuaties (vroegtijdig verlies van effect na iedere geneesmiddelen-toediening en onvoorspelbare overgang van een mobiele 'on'-fase naar een relatief immobiele 'off'-fase). De resultaten van deze review bevestigen wat de individuele studies reeds aantoonde: een aanvullende behandeling met een dopamine-agonist (pramipexol, bromocriptine, ropinirol, pergolide), een COMT-inhibitor (entacapon, tolcapon) of een MAO-B-inhibitor (rasagiline, selegiline) vermindert de 'off'-tijd en de dosis levodopa en verbetert de UPDRS-score. Bij indirecte vergelijking met andere geneesmiddelenklassen leidden dopamine-agonisten tot een grotere afname van de 'off'-tijd en de gebruikte dosis levodopa en tot een betere UPDRS-score. Tussen de verschillende geneesmiddelen van deze klasse kon men geen verschil aantonen, behalve een beter effect van pergolide op de dosisvermindering van levodopa en van pramipexol op de verbetering van de UPDRS-score. Hierboven vermeldde we reeds dat deze resultaten slechts hypothesevormend zijn.

Ongewenste effecten

De vermindering van de 'off'-tijd en de verbetering van de UPDRS-score door een actieve adjuverende behandeling gaat in dit onderzoek echter gepaard met een toename van dyskinesie en ongewenste effecten: obstipatie, evenwichtsstoornissen, hallucinaties, hypotensie, slapeloosheid, nausea, braken en slaperigheid. De ongewenste effecten verschillen niet opmerkelijk tussen de verschillende geneesmiddelenklassen, maar diarree komt meer voor bij COMT-inhibitoren dan bij andere adjuvantia. Net zoals de auteurs willen we erop wijzen dat patiënten met motorische complicaties tijdens een behandeling met levodopa, in de dagelijkse praktijk gemiddeld wat ouder zijn dan de hier geïncludeerde patiënten. De incidentie van ongewenste effecten kan dus in werkelijkheid nog hoger liggen. Vermits de studies meestal van korte duur waren, kunnen we niets zeggen over de ernst en het persisterende karakter van de ongewenste effecten. Er is wel een trend tot meer studie-uitval door ongewenste effecten in de actieve groep versus de placebogroep; tezelfdertijd is er globaal minder studie-uitval in de groep met een adjuverende behandeling. Dat zou erop kunnen wijzen dat patiënten met een actieve behandeling meer tevreden zijn. In de geïncludeerde studies onderzocht men zelden de kwaliteit van leven en waar dit wel gebeurde waren de besluiten niet eenduidig.

Besluit Minerva

Deze systematische review bevestigt de werkzaamheid van verschillende geneesmiddelenklassen (dopamine-agonisten, COMT-inhibitoren en MAO-B-inhibitoren), gebruikt als toevoeging aan levodopa bij patiënten met de ziekte van Parkinson en motorische complicaties. Dopamine-agonisten zouden hierbij meer effect kunnen hebben, maar leiden ook tot meer ongewenste effecten (dyskinesie).

Voor de praktijk

Voor het verminderen van de motorische fluctuaties door levodopa beveelt SIGN (2010) dopamine-agonisten aan (bij voorkeur rotigotine, pramipexol en ropinirol), MAO-B-inhibitoren of COMT-inhibitoren (bij voorkeur entacapon) (Niveau A)². Uit een recent literatuuroverzicht van La Revue Prescrire (2011) blijkt dat de volgende maatregelen effectief kunnen zijn: een verdeling van de dosis levodopa over de dag, het toevoegen van of een dopamine-agonist (pramipexol best geëvalueerd), of een COMT-inhibitor (entacapon de beste kosten/batenverhouding) of van een MAO-B-inhibitor (beste bewijs voor rasagiline)³. Subcutane injectie van apomorfine, rechtstreekse toediening van levodopa in gelvorm (samen met carbidopa) via sonde in het duodenum en elektrische stimulatie van de nucleus subthalamicus zijn mogelijke alternatieven, maar met minder betrouwbare wetenschappelijke onderbouwing.

De hier besproken meta-analyse is opgenomen in de SIGN-richtlijn en in het overzicht van La Revue Prescrire.

Referenties

1. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. January 2010.
3. Traitement de la maladie de Parkinson. Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa. *Rev Prescr* 2011;31:273-9.

Merkmamen (november 2011)

1. Dopamine-agonisten
 - ergotderivaten: bromocriptine: Parlodel®
 - andere: pramipexol: Mirapexin®, Sifrol®, Pramipexole Sandoz®; ropinirol: Requip®, Ropinirole Mylan®; rotigotine: Neupro®
2. COMT-inhibitoren
 - entacapon: Comtan®; tolcapon: Tasmar®
3. Mono-amine-oxidase B-inhibitoren
 - rasagiline: Azilect®; selegiline: Eldepryl®

Unicenter versus multicenter studies: is er een verschil in therapeutisch effect?

P. Chevalier

Het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions vermeldt de belangrijkste vormen van bias die men moet onderzoeken bij het includeren van studies in een systematische review: correcte randomisatieprocedure, concealment of allocation, blinding van patiënten, onderzoekers/clinici en beoordelaars, en onvolledige of selectieve vermelding van de resultaten¹. Alle goede meta-analyses, ook deze van de Cochrane Collaboration, onderzoeken momenteel deze verschillende vormen van bias.

Recent kwam nog een ander risico van bias aan het licht²: de gunstige resultaten van studies binnen de intensieve zorg die slechts in één centrum waren uitgevoerd (unicenter studies) werden tegengesproken door studies waar meerdere centra aan deelnamen (multicenter studies).

Om het risico van deze vorm van bias te onderzoeken, zetten Dechartes et al. een meta-epidemiologische studie op³. Hiervoor zochten ze via PubMed naar alle meta-analyses gepubliceerd over 24 maanden in de 10 tijdschriften met de hoogste impactfactor voor elk medisch onderzoeksdomein en in één uitgave van de Cochrane Collaboration (issue 4, 2008). Hun inclusiecriteria waren: studies over therapeutische of preventieve interventies met binaire uitkomstmaten en meta-analyses van zowel uni- als multicenter studies. Op de 1 695 gevonden meta-analyses, konden de auteurs er 48 selecteren met in het totaal 467 RCT's, waarvan er 421 in aanmerking kwamen voor analyse (223 unicenter en 198 multicenter). De meta-analyses én de RCT's werden nauwkeurig geëvalueerd op basis van de Cochrane methodologie en de auteurs toetsten voor elke RCT de cijfergegevens aan de studiekenmerken. Zowel voor de unicenter als voor de multicenter studies werd het effect van de interventie uitgedrukt in odds ratios. Vervolgens berekenden de auteurs de verhouding van deze odds ratios (=ROR, ratio of odds ratios) door middel van een metaregressie met het random effects model (dat rekening houdt met de heterogeniteit). Bij een ROR<1 is het effect van de interventie in de unicenter studies groter dan in de multicenter studies. Het onderzoek van Dechartes et al. gaf een ROR van 0,73 als resultaat (95% BI van 0,64 tot 0,83; I²-test 12,0%). Een sensitiviteitsanalyse die corrigeerde voor de steekproefgrootte van de RCT's (kleiner in unicenter studies met gemiddeld 90 patiënten versus gemiddeld 243 patiënten in multicenter studies), voor het risico van bias in de RCT's (minder frequent in de multicenter studies), voor concealment of allocation, voor de variantie van de log OR (eventuele publicatiebias) en voor de financieringsbron, toonde telkens opnieuw een statistisch significant verschil aan. Uit subgroepenanalyses bleek dat de resultaten van de meta-analyses die alleen farmacotherapeutische interventies onderzochten, gelijklopend waren (ROR=0,80; 95% BI van 0,69 tot 0,93; I²=3,3%).

In een sensitiviteitsanalyse excludeerden de auteurs de meta-analyses die het meeste bijdroegen aan de heterogeniteit. Ook bij deze analyse bleef de ROR in dezelfde grootte-orde (0,79) én significant.

Dechartes et al. schuiven verschillende hypothesen naar voor om te verklaren waarom het effect van een interventie groter kan zijn in unicenter studies dan in multicenter studies.

Een eerste mogelijke verklaring is het 'small-study effect'. Studies met een kleine onderzoekspopulatie leiden tot een groter effect van de onderzochte interventie. Publicatiebias zou een tweede verklaring kunnen zijn. Deze vorm van bias zou frequenter kunnen voorkomen in unicenter studies. In het onderzoek van Dechartes et al. konden twee studies geen significant verband aantonen tussen publicatiebias en het uitvoeren van de studie in één centrum, terwijl er in een derde studie wel een significant verband bestond. Een derde hypothese is de mogelijkheid dat de methodologische kwaliteit van unicenter studies minder goed is in vergelijking met multicenter studies.

Op basis van de sensitiviteitsanalyses met correctie voor steekproefgrootte, voor variantie van de log OR en voor alle mogelijke vormen van bias, moesten de auteurs deze drie hypothesen echter verwerpen.

Er is nog een laatste hypothese die we daarentegen niet kunnen uitsluiten. In unicenter studies is de onderzoekspopulatie vaak homogener (sterk geselecteerd) en heeft het onderzoeksteam soms meer ervaring, wat belangrijk kan zijn bij de evaluatie van niet-farmacologische interventies.

De auteurs menen dat hun resultaten verder moeten bevestigd worden in andere steekproeven van meta-analyses, waarbij ook andere uitkomstmaten worden gebruikt (bv. continue en niet-binaire variabelen).

Dit onderzoek toont aan dat de effectgrootte in unicenter studies gemiddeld 27% hoger ligt dan in multicenter studies. Deze mogelijke vorm van bias moet nog bevestigd worden. Toch is het wenselijk dat auteurs van meta-analyses hiermee rekening houden, door sensitiviteitsanalyses uit te voeren om na te gaan of het uitsluiten van unicenter studies het effect van de interventie beïnvloedt.

Referenties

1. Higgins JP, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
2. Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* 2009;37:3114-9.
3. Dechartes A, Boutron I, Trinquart L, et al. Single-center trials show larger treatment effects than multicenter trials: evidence from a meta-epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2011;155:39-51.

Cox proportional hazards model (Syn: Cox regression)

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. In dit model stelt men geen voorwaarden aan de distributie (wat betreft vorm en minimale waarden). Men gaat ervan uit dat de verhouding (ratio) van het risico van overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen (bijvoorbeeld onderverdeeld naar leeftijd of geslacht). Dat wil zeggen dat de invloed van een co-variabele op elk tijdstip hetzelfde is. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

HR - Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

IHS (International Headache Society) - criteria voor chronische spanningshoofdpijn

A. Minstens 15 dagen per maand (minstens 10 maar minder dan 15 dagen per maand voor episodische spanningshoofdpijn) die voldoen aan de criteria B en D

B. Hoofdpijn vanaf 30 minuten tot 7 dagen

C. Hoofdpijn met minstens twee van de volgende criteria:

1. bilaterale locatie
2. drukkend of klemmend
3. milde of matige intensiteit
4. geen verergering bij het uitvoeren van normale dagelijkse activiteiten

D. Beide volgende criteria:

1. geen misselijkheid of braken
2. niet meer dan 1 van volgende 2 tekenen: overgevoeligheid voor licht, overgevoeligheid voor geluid

E. Geen andere ziekte of aandoening.

(Referentie: International Classification of Headache disorders second edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):S1-S151).

Likertschaal (Eng: Likert scale)

Een Likertschaal is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt.

Bijvoorbeeld: altijd - dikwijls - zelden - nooit

NNT - Number needed to treat

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende een bepaalde periode om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen of te genezen.

OR - Odds Ratio

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Pakjaren tabagisme

Dit is een score waarmee men de blootstelling aan sigarettenrook kan nagaan bij rokers (of ex-rokers). Met het aantal pakjaren kan men berekenen hoeveel iemand rookt(e) door het aantal jaren roken te vermenigvuldigen met het aantal sigaretten per dag en dit cijfer te delen door 20.

Regressieanalyse

Een regressieanalyse gebruikt het verband dat er bestaat tussen twee variabelen om de waarde van één van de variabelen te voorspellen uit de andere variabele (univariaat). Logistische regressieanalyse wordt toegepast wanneer men de invloed van verschillende variabelen (factoren) op een dichotome uitkomst wil analyseren. Multipiele regressie kan men toepassen met een (theoretisch) onbeperkt aantal continue variabelen (multivariaat).

SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey)

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysische gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 aspecten van de kwaliteit van leven (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index (0-100) berekend die zowel fysieke als mentale gezondheid omvat.

SGRQ - St George's Respiratory Questionnaire

Deze vragenlijst bestaat uit 76 items en is ingedeeld in drie categorieën: aanwezigheid van respiratoire symptomen, beperking van activiteiten door dyspnoe en impact op het dagelijkse leven van de ziekte. De score varieert van 0 tot 100.

UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale

De UPDRS is een meetinstrument voor de evaluatie van patiënten met de ziekte van Parkinson en bestaat uit vier dimensies: 1. geestestoestand, gedrag en stemming; 2. ADL (algemene dagelijkse levensverrichtingen); 3. motorisch onderzoek en 4. motorische complicaties van de therapie. Voor elk item van deze vier categorieën wordt een score toegekend van 0 (geen probleem) tot 5 (ernstig probleem). Er wordt ook een globale score berekend (max. 175 punten). De score wordt gebruikt om de progressie van de motorische en de fysische beperkingen te evalueren, maar ook voor het meten van de therapeutische repons bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Voor de globale of voor de deelscores zijn geen afkappunten vastgelegd waarmee de klinische relevantie van het effect van een behandeling kan beoordeeld worden.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Te hoge inname van calcium, een risico voor het hart?** P. Chevalier
Bespreking van: Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
Besluit van Minerva: er bestaat momenteel nog weinig bewijs over het cardiovasculaire risico van calciumsupplementen al of niet in associatie met vitamine D bij oudere vrouwen. Anderzijds houden de beschikbare studies geen rekening met het potentiële voordeel van calcium en vitamine D voor de preventie van fracturen, die op hun beurt kunnen leiden tot cardiovasculaire of andere mortaliteit. Calcium en vitamine D blijven aanbevolen bij personen met een bewezen tekort, bij hoogbejaarden, bij geïnstitutionaliseerde ouderen bij wie frequent een tekort optreedt, en ook bij patiënten die medicatie tegen osteoporose gebruiken (bv. bisfosfonaten).
- **Aromatase-inhibitoren als adjuvante hormonale behandeling voor borstkanker: upfront of sequentiële behandeling na 2-3 jaar tamoxifen?** V. Cocquyt
Bespreking van: van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-31.
Besluit van Minerva: upfront exemestan gedurende vijf jaar is evenwaardig aan een sequentiële behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door exemestan als adjuvante behandeling voor postmenopauzale hormoongevoelige borstkanker. Verder onderzoek naar prognostische parameters en biomerkers is echter zeer belangrijk om patiëntengroepen te kunnen selecteren voor één van beide therapiekeuzes.
- **Bewegingsadvies versus gestructureerde oefentherapie voor de behandeling van type 2-diabetes** J. Wens
Bespreking van: Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes. *JAMA* 2011;305:1790-9.
Besluit van Minerva: deze systematische review en meta-analyse toont aan dat gestructureerde oefentherapie het HbA1c kan doen dalen bij patiënten met type 2-diabetes. De aard van de geleverde inspanning (aërobe oefeningen, weerstandstraining of een combinatie) beïnvloedt het resultaat niet. Oefeningen gedurende minstens 150 minuten per week geven een aanzienlijk beter resultaat dan minder intensieve oefenprogramma's. Het netto-effect van oefentherapie is afhankelijk van het feit of ook andere interventies uitgevoerd worden.
- **Protonpompinhibitoren bij zuigelingen, kinderen en adolescenten met gastro-oesophageale reflux?** M. Van Winckel
Bespreking van: Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-35.
Besluit van Minerva: PPI's zijn niet geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling van zuigelingen met regurgiteren of huilen in aansluiting met de maaltijd. Er is onvoldoende evidentie om het symptomatische gebruik van PPI's bij kinderen en adolescenten met klachten van GOR te ondersteunen.
- **Doelgerichte gestructureerde groepseducatie voor de behandeling van type 2-diabetes** C. Goderis
Bespreking van: Naik AD, Palmer N, Petersen NJ, et al. Comparative effectiveness of goal setting in diabetes mellitus group clinics. *Arch Intern Med* 2011;171:453-9.
Besluit van Minerva: er is nog steeds onvoldoende evidentie over het klinische belang van doelgerichte gestructureerde groepseducatie voor de behandeling van type 2-diabetes. Ook het effect van peer support blijft onduidelijk.