

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

EDITORIAAL

- Wanneer patiënt en arts tegenstrijdige verwachtingen hebben... 53
T. Poelman

MINERVA

- Voorkamerfibrillatie: apixaban versus aspirine
voor de preventie van trombo-embolieën 54
P. Chevalier
- Osteoporotische wervelcompressiefracturen:
vertebroplastie of conservatieve behandeling? 56
K. de Geeter
- Dutasteride voor de preventie van prostaatkanker? 58
J.L. Belche
- Zalf smeren tegen hoesten? 60
G. Laekeman
- Behandeling van pityriasis versicolor 62
T. Poelman

EBM-BEGRIPPEN

- Niveau's van bewijskracht en van aanbeveling 64
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

65

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, Christine Vandevelde, 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 verschijnen 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 Tom Poelman

Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Het is niet eenvoudig om als arts altijd alle verwachtingen van de patiënt in te lossen¹. Soms zijn we eenvoudigweg onvoldoende op de hoogte van wat de patiënt precies van ons verwacht^{2,3}. Maar vaak is het ook zo dat de patiënt het nut van een bepaalde behandeling (veel) hoger inschat dan de arts. Het optimisme van de patiënt over de meerwaarde van een specifieke behandeling voor de genezing van zijn ziekte staat dan dikwijls tegenover de onderbouwde twijfel van de arts. Ook vragen patiënten soms naar recente medicatie waarvan de werkzaamheid en veiligheid volgens Minerva en andere EBM-bronnen onvoldoende bewezen is ten opzichte van oudere, goedkopere en goed onderzochte producten. Niet zelden wordt deze vraag van de patiënt gevoed door reclameboodschappen van de farmaceutische industrie⁴. Hoe ga je nu als goed geïnformeerde arts om met een patiënt die een behandeling voorstelt waar je zelf niet achterstaat? Loopt de arts-patiënt-relatie geen gevaar wanneer je weigert de patiënt zomaar te volgen?

Welke strategieën gebruiken artsen als patiënten met een onmogelijke vraag consulteren?

Onderzoekers in Californië trainden simulatiepatiënten om zich onaangekondigd bij artsen aan te melden met de klacht moeheid, polspijn en symptomen van majeure depressie of met de klacht moeheid, rugpijn en symptomen van aanpassingsstoornis (overspanning, burnout)⁵. Daarnaast verdeelden ze beide groepen nogmaals in patiënten die expliciet vroegen naar een recent of een langer bestaand antidepressivum en patiënten zonder bijkomend verzoek. Van de 199 patiënten die om een antidepressivum vroegen, kregen er 88 (of 44%) geen voorschrift mee. Wat deze studie nu zo interessant maakt, is dat de onderzoekers met behulp van een kwalitatieve analyse probeerden te achterhalen hoe artsen er toe kwamen om het verzoek van de patiënt uiteindelijk niet in te lossen. De meeste artsen (63%) kozen voor een patiëntgeïntereerde aanpak. Ze vroegen de patiënt naar bijkomende informatie en stemden hun advies hierop af. Meestal exploreerden ze verder de hulpvraag ('waarom denk je nu medicatie nodig te hebben?' 'waar heb je de geneesmiddelenadvertentie gezien en wat leek volgens jou te kloppen?') om vervolgens vaak een afwachtende houding voor te stellen. Ook kwam men vaak met de patiënt tot een consensus om de hulp van een psycholoog in te roepen of kon men de patiënt ervan overtuigen dat het slechts om een tijdelijk dipje ging. De tweede meest gebruikte strategie (31%) om de vraag naar antidepressiva te omzeilen, was biomedisch getint. Deze artsen hadden alleen aandacht voor de klacht moeheid om uiteindelijk een slaappilletje voor te schrijven of een aanvullend bloedonderzoek aan te vragen. Slechts 6% van de artsen negeerde resoluut de vraag van de patiënt en concentreerde zich uitsluitend op het lichamelijke probleem.

Is het schadelijk voor de arts-patiënt-relatie wanneer aan de vraag van de patiënt niet zomaar wordt toegegeven?

Cohortonderzoek toonde aan dat patiënten die hun gevraagde medicatievoorschrift niet kregen minder tevreden waren. Dit gold echter niet voor weigering van bepaalde testen of verwijzingen¹. Een telefonische enquête wees uit dat een vierde van

de patiënten aan wie een voorschrift was geweigerd, beroep deed op een andere arts en dat een klein deel de relatie met hun arts uiteindelijk verbrak⁶. Opvallend in het onderzoek van Paterniti is dat het merendeel (66%) van de patiënten die om een antidepressivum vroegen toch een voorschrift kreeg (5). In welke context dit gebeurde, is door de auteurs jammer genoeg niet verder onderzocht. Wel bleek de tevredenheid van patiënten aan wie het voorschrift was geweigerd, statistisch significant groter te zijn wanneer ze betrokken werden bij de beslissing dan wanneer de arts het probleem puur klinisch benaderde of er eenvoudigweg niet dieper op inging. Daaruit kunnen we afleiden dat de tevredenheid van patiënten afhankelijk is van de manier waarop ze bij de beslissing betrokken zijn, ook al druist de 'shared decision' in tegen hun oorspronkelijke verwachtingen. De laatste jaren wordt in de (praktische) opleiding van artsen meer aandacht besteed aan het exploreren van ideeën, bezorgdheden en verwachtingen (ICE) bij de patiënt. Deze inleving in de gedachtenwereld van de patiënt vormt naast de klinische ervaring van de arts en de wetenschap één van de pijlers van Evidence-Based Medicine^{2,7}. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat we het belang van deze patiëntpijler niet mogen onderschatten. Zo weten we in verband met antibioticumgebruik bij keelpijn dat patiënten die een antibioticum verwachten, in de eerste plaats een grondig onderzoek willen en een effectief middel tegen de pijn⁸. Ook bleek een grondige exploratie van bezorgdheden en verwachtingen bij de patiënt geassocieerd te zijn met minder nieuwe medicatievoorschriften³.

We kunnen dus besluiten dat schijnbaar tegenstrijdige verwachtingen van arts en patiënt via een correcte communicatie kunnen uitmonden in een 'shared decision' waarbij de klinische en wetenschappelijke expertise van de arts gerespecteerd wordt zonder de arts-patiënt-relatie te compromitteren.

Referenties

1. Peck BM, Ubel PA, Roter DL, et al. Do unmet expectations for specific tests, referrals, and new medications reduce patients' satisfaction? *J Gen Intern Med* 2004;19:1080-7.
2. van Driel M. Evidence-Based medicine: het perspectief van de patiënt. [Editoriaal] *Minerva* 2000;29(9):412-3.
3. Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. *Br J Gen Pract* 2008;58:29-36.
4. De Meyere M. Geneesmiddelenreclame op televisie: weldra ook in gans Europa? [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(10):151.
5. Paterniti DA, Fancher TL, Cipri CS, et al. Getting to "no": strategies primary care physicians use to deny patient requests. *Arch Intern Med* 2010;170:381-8.
6. Bell RA, Wilkes MS, Kravitz RL. Advertisement-induced prescription drug requests: patients' anticipated reactions to a physician who refuses. *J Fam Pract* 1999;48:446-52.
7. Chevalier P. Niveau's van bewijskracht en van aanbeveling. *Minerva* 2011;10(5):64.
8. van Driel ML, De Sutter A, Deveugele M, et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Ann Fam Med* 2007;4:494-9.

Voorkamerfibrillatie: apixaban versus aspirine voor de preventie van trombo-embolieën

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

Referentie: Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid (preventie van CVA en systemische embolie) en de veiligheid (bloedingsrisico) van apixaban versus aspirine bij patiënten met voorkamerfibrillatie én verhoogd risico van CVA?

Achtergrond

De jaarlijkse incidentie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) bedraagt ongeveer 4,5% en verhoogt met de leeftijd¹. Orale anticoagulantia zoals vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA, maar hebben ook nadelen: noodzaak van strikte monitoring (INR), risico van medicamenteuze interacties en van bloedingen. Momenteel onderzoekt men ook het effect van andere orale anticoagulantia. Hierbij legt men de nadruk op hun gebruiksvriendelijkheid: geen biologische monitoring nodig, vaste dosering, en minder risico's van interacties. De nadelen komen echter minder duidelijk aan bod. Het FDA keurde dabigatran goed voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. Voor rivaroxaban is de evaluatie nog lopende. De hier besproken AVERROES-studie onderzoekt het nut van apixaban voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met VKF.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 5599 vijftigplussers gerekruteerd in 522 centra (36 regio's) met gedocumenteerde VKF in de voorbije zes maanden of vastgesteld op EKG bij de rekrutering en met minstens één risicofactor voor CVA: anamnese van CVA of van TIA, ≥ 75 jaar, in behandeling voor hypertensie of diabetes, linkerventrikel ejectiefractie $\leq 35\%$, chronisch hartfalen NYHA-klasse II of meer op het ogenblik van de rekrutering, perifere arterieel vaatlijden. Om het risico van CVA te berekenen, gebruikte men de **CHADS₂-score**. Daarnaast rekruteerde men een groep patiënten bij wie het niet opportuun was om te starten met vitamine K-antagonisten. De reden hiervoor moest men vermelden: 37% weigerde een behandeling met vitamine K-antagonisten, 21% had een lage CHADS₂-score.
- gemiddelde leeftijd van 70 jaar, 59% mannen, 40% van de patiënten nam vroeger reeds een vitamine K-antagonist
- exclusiecriteria: o.a. andere indicatie die langdurige anticoagulatie vereiste, kleppathologie die chirurgie vereiste, ernstige bloeding in de voorbije zes maanden of een hoog risico van bloedingen, inname van een thiënyridine.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelplacebogecontroleerde, dubbelblinde studie
- interventie: apixaban tweemaal 5 mg per dag of aspirine 81 tot 324 mg per dag, apixaban tweemaal 2,5 mg per dag bij patiënten ≥ 80 jaar, ≤ 60 kg of met creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl (= 6%)
- vroegtijdige beëindiging van de studie (omwille van het voordeel van apixaban)
- gemiddelde follow-up: 1,1 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA (klinische diagnose op basis van symptomen die minstens 24 uur aanhielden) of systemische embolie
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- andere uitkomstmaten: myocardinfarct, sterfte door vasculaire aandoening, globale sterfte, majeure vasculaire gebeurtenissen
- alle uitkomstmaten werden centraal en geblindeerd beoordeeld
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,6% CVA's of systemische embolieën per jaar in de apixabangroep versus 3,7% in de aspirinegroep: **HR 0,45; 95% BI van 0,32 tot 0,62; $p < 0,001$**
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 1,4% majeure bloedingen per jaar in de apixabangroep versus 1,2% in de aspirinegroep: **HR 1,13; 95% BI van 0,74 tot 1,75; $p = 0,57$**
- andere uitkomstmaten
 - ~ globale sterfte: 3,5% versus 4,4%; **HR 0,79; 95% BI van 0,62 tot 1,02; $p = 0,07$**
 - ~ intracranieële hemorragie: 0,4% in beide groepen
 - ~ ischemisch CVA: 1,1% versus 3,0%; **HR 0,37; 95% BI van 0,25 tot 0,55; $p < 0,001$**
 - ~ hospitalisatie voor cardiovasculaire redenen: 12,6% versus 15,9%; **HR 0,79; 95% BI van 0,69 tot 0,91; $p < 0,001$**
 - ~ mineure bloedingen: 6,3% versus 5,0%; **HR 1,24; 95% BI van 1,00 tot 1,53**
 - ~ netto klinisch voordeel (samengestelde uitkomst van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen): 5,3% in de apixabangroep versus 7,2% in de aspirinegroep, **$p = 0,003$** voor het verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie waarbij een vitamine K-antagonist niet aangewezen is, apixaban het risico van CVA of systemische embolie vermindert zonder een significante verhoging van majeure bloedingen of intracranieële hemorragie.

Financiering van de studie: de firma's Bristol-Myers Squibb en Pfizer die meewerkten aan de opzet van de studie en aan de redactie van de publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur is tewerkgesteld door Bristol-Myers Squibb; alle andere auteurs verklaren voor verschillende redenen (o.a. voor consultancy) vergoedingen te hebben ontvangen van talrijke firma's waaronder Bristol-Myers Squibb en Pfizer.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Methodologische beschouwingen

Deze RCT bevat evenveel methodologische problemen als auteurs. Het aantal patiënten per onderzoekscentrum is klein. Seeding trial? De incidentie van de primaire uitkomstmaat in de aspirinegroep (3,7%) was hoger dan voorzien. Dat vergrootte het vastgestelde verschil en doet vragen stellen over de geïncludeerde patiënten van de studie. Meer dan 1/3 patiënten had een CHADS₂-score van 0 of 1. Volgens de Europese richtlijn komt een risico van 3,7% overeen met een CHADS₂-score van 2 tot 3 zonder behandeling². Minerva besprak in 2008 de BAFTA-studie³. Dit onderzoek vergeleek het effect van vitamine K-antagonisten met aspirine voor de uitkomst CVA. Analoog met de resultaten van de AVERROES-studie, trad CVA op bij 3,8% van de patiënten die aspirine kregen. De geïncludeerde patiënten hadden een verhoogd risico vermits ze ouder waren dan 75 jaar. Kiezen voor een vergelijking van apixaban met aspirine bij deze populatie lijkt ons niet alleen een wetenschappelijk probleem (het voordeel van vitamine K-antagonisten versus aspirine is bij deze patiënten aangetoond), maar ook een ethisch probleem. Men geeft aspirine of een behandeling met ongekend effect aan patiënten bij wie een anticoagulans een bewezen effect heeft. Het grootste probleem is de vroegtijdige beëindiging van de studie, die volgens de auteurs voorzien was in het protocol. We weten (en de auteurs vermelden dit zelf) dat het vroegtijdig beëindigen van een studie kan leiden tot een overschatting van het effect van de interventie. Tezelfdertijd is het onmogelijk om het bleedingsrisico precies te evalueren (zeer ruim betrouwbaarheidsinterval).

Interpretatie van de resultaten

Van 40% van de patiënten die vóór de studie orale anticoagulantia namen, weten we niet wanneer ze hiermee stopten. Wanneer dat gebeurde rond de tijd van de inclusie in de studie, kunnen de resultaten vertekend zijn door een rebound van trombo-embolische gebeurtenissen. De onderzoekspopulatie is geselecteerd op basis van een verhoogd risico van CVA, terwijl 36% van de patiënten een CHADS₂-score van 0 of 1 had. De frequentste redenen waarom patiënten geen vitamine K-antagonist namen waren: CHADS₂-score van 1 waardoor anticoagulatie niet nodig was (21%), weigering van de patiënt (37%), INR niet gemeten (vroeger gebruik van vitamine K-antagonist) of misschien niet op regelmatige basis te meten (43%), meerdere oorzaken (52%). Het gaat hier dus meer om een steekproef van patiënten die omwille van praktische redenen geen vitamine K-antagonist namen ('convenience sample') dan om patiënten met een medische contra-indicatie voor anticoagulantia. Eén derde van de patiënten had paroxysmale voorkamerfibrillatie (EKG positief bij de rekrutering), maar we weten niets over de verdere evolutie van de VKF bij deze patiënten. De geïncludeerde populatie was dus vrij heterogeen en patiënten met bleedingsrisico waren uitgesloten. Buiten de studiemedicatie om nam 9% van de patiënten aspirine, een gegeven dat de auteurs niet analyseerden. Uit een subgroepenanalyse van de resultaten over de werkzaamheid blijkt dat bij patiënten met antecedenten van CVA of TIA de incidentie van CVA of systemische embolie 2,5% bedroeg met apixaban versus 8,3% met aspirine (ARR: 5,8%), maar de auteurs vermelden geen p-waarde of 95% BI. Voor het bleedingsrisico was er geen bewijs dat apixaban tot meer intracranieële hemorrhagieën leidde dan aspirine. Bij analyse echter van alleen de patiënten die hun medicatie hadden genomen, deden zich minder intracranieële bloedingen voor met aspirine en was de hazard ratio versus apixaban groter, maar niet significant (1,54; 95% BI 0,96 - 2,45; p=0,07). Door het vroegtijdig beëindigen van deze studie kunnen we hierover geen definitieve uitspraak doen.

Resultaten in perspectief

Deze studie laat alleen toe om het nut van apixaban af te wegen tegenover aspirine en niet tegenover vitamine K-antagonisten, die de aanbevolen behandeling zijn bij VKF met verhoogd risico van CVA, berekend met de CHADS₂-score. De auteurs ontwikkelden een samengesteld eindpunt van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen, dat het netto klinische voordeel moest aantonen. In vergelijking met aspirine is dat eindpunt in het voordeel van apixaban: 5,3% versus 7,2% met p=0,003. Minerva besprak in 2010 de RE-LY-studie⁴. Voor een vergelijkbaar eindpunt van netto klinisch voordeel (majeure vasculaire gebeurtenissen, majeure bloedingen, sterfte) had dabigatran (220 mg) geen statistisch significante meerwaarde ten opzichte van warfarine: 7,64% voor warfarine en 7,09% voor dabigatran 220 mg (RR 0,92; 95% BI van 0,84 tot 1,02; p=0,10). Voor dabigatran aan een dosis van 300 mg was het resultaat randsignificant: 6,91% voor dabigatran (RR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 1,00; p=0,04). Bij patiënten met VKF is bewezen dat orale anticoagulantia (warfarine) effectiever zijn dan aspirine voor de preventie van CVA⁵. In tegenstelling tot de trombocytenuitstroomers, vermindert de werkzaamheid van warfarine niet met de leeftijd van de patiënt⁶. Het bleedingsrisico is echter hoger, waardoor men orale anticoagulantia alleen kan voorstellen bij een verhoogd CVA-risico en wanneer het bleedingsrisico beperkt blijft (deze inschatting kan bv. gebeuren aan de hand van de HAS-BLED score). De resultaten van de AVERROES-studie laten niet toe om apixaban te situeren tegenover warfarine, maar tonen wel een mogelijk nut aan in vergelijking met aspirine. Er is echter geen antidoot beschikbaar, de ongewenste effecten en de interacties moeten nog beter geëvalueerd worden en de kostprijs is veel te hoog. In de RELY-studie had dabigatran 300 mg wel een beperkt netto klinisch voordeel ten opzichte van warfarine, maar ook hier bleven de vragen over een antidoot of de veiligheid onbeantwoord.

Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT met talrijke methodologische beperkingen tonen aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een variabel risico van CVA, apixaban mogelijk nuttig kan zijn in vergelijking met aspirine, maar apixaban is niet vergeleken met vitamine K-antagonisten.

Voor de praktijk

Als trombofolytische behandeling bij VKF raadt de European Society of Cardiology (2010) aan om zich vooreerst te baseren op de CHADS₂-score². Bij een score van ≥ 2 schrijft men een vitamine K-antagonist voor (streefwaarde INR van 2,5 of tussen 2 en 3) (GRADE IA); dabigatran kan men in overweging nemen (220 of 300 mg/dag naargelang het bleedingsrisico volgens de HAS-BLED-score). Bij een CHADS₂-score van 0 tot 1, wordt een meer gedetailleerde CHA₂DS₂-VASc-score berekend (0-9). Deze score verhoogt de indicaties voor een anticoagulerende behandeling (CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2 ; GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score =1 gaat de voorkeur naar anticoagulantia boven aspirine (GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score =0 schrijft men bij voorkeur geen antitrombotische en geen antiaggregerende behandeling voor. Op basis van de AVERROES-studie kunnen we geen besluiten formuleren over de vergelijking tussen apixaban en vitamine K-antagonisten. Omwille van de plaats die toegekend wordt aan aspirine, stelt het eventuele voordeel van apixaban ten opzichte van aspirine, de huidige aanbevelingen niet in vraag.

Osteoporotische wervelcompressiefracturen: vertebroplastie of conservatieve behandeling?

Duiding: K. de Geeter, Dienst Orthopedie, Sint-Maria Ziekenhuis, Halle

Referentie: Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;376:1085-92.

Klinische vraag

Wat is de meerwaarde van vertebroplastie boven optimale pijnmedicatie voor de behandeling van acute osteoporotische wervelcompressiefracturen bij vijftigplussers?

Achtergrond

In een studie bij postmenopauzale vrouwen (van 55 tot 81 jaar) met een BMD van $\leq -2,1$ SD stelde men vast dat slechts een derde van het aantal nieuwe fracturen op RX gepaard gaat met klinische symptomen¹. Dat suggereert dat de meeste fracturen asymptomatisch verlopen. Wervelcompressiefracturen kunnen daarentegen wel gepaard gaan met hevige rugpijn gedurende weken tot maanden. Als alternatief voor een conservatieve behandeling (bedrust, analgesie, korset en kinesitherapie) kan gekozen worden voor vertebroplastie. Hierbij wordt percutaan het gebroken wervellichaam aangeprikt en botcement geïnjecteerd om een stabilisatie van de fractuur te bekomen. Wat de meerwaarde is van deze techniek boven optimale pijnbehandeling, is nog onvoldoende onderzocht.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 202 patiënten van gemiddeld 75 (SD 9) jaar, 69% vrouwen, door hun huisarts verwezen naar zes hospitalen in Nederland en België voor een radiografie van de rug o.w.v. rugpijn
- inclusiecriteria: ≥ 50 jaar, minstens één wervelcompressiefractuur met hoogteverlies van tenminste 15%, vanaf thoracaal 5 of lager, botoedeem t.h.v. de fractuur zichtbaar op MRI, verminderde botdensiteit (T-score ≤ -1), ≤ 6 weken pijn, VAS score ≥ 5 , lokale palpatiepijn
- exclusiecriteria: ernstige cardiopulmonaire co-morbiditeit, onbehandelbare coagulopathie, systemische of lokale ruginfectie, verdenking van onderliggende maligniteit, radiculair syndroom, ruggenmergcompressie of contra-indicatie voor MRI.

Onderzoeksopzet

- open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventie (n=101): radioscopiegeleide vertebroplastie van de aangetaste wervel(s) onder lokale verdoving (bij 30% van de mensen met bijkomende i.v. verdoving), met post-operatieve CT-controle
- controle (n=101): geen vertebroplastie
- alle patiënten kregen analgetica volgens het WHO-stappenplan, perorale bifosfonaten, calcium en vitamine D-supplementen
- klinische evaluatie de dag van randomisatie, na één dag, één week, één, drie, zes en twaalf maanden
- controle RX na één, drie en twaalf maanden om nieuwe fracturen op te sporen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnverlichting na één maand en na één jaar gemeten met de VAS-score van 0-10; klinisch relevante pijnverlichting gedefinieerd als een vermindering van drie of meer punten op de VAS-score
- secundaire uitkomstmaat: verschil in QALY's, kosteneffectiviteit na één maand en na één jaar
- tertiaire uitkomstmaat: levenskwaliteit gemeten met de Quality of Life Questionnaire of the European Foundation of Osteopo-

rosis (QUALEFFO) en lichamelijk functioneren gemeten met de Roland Morris Disability-vragenlijst

- intention-to-treat analyse, Kaplan-Meier overlevingscurve.

Resultaten

- 81% van de patiënten voltooidde de follow-up na één jaar
- primaire uitkomst: zie tabel
 - ~ de Kaplan-Meier curve toonde aan dat een klinisch relevante pijnreductie (>3 punten op de VAS-score) vroeger en bij meer patiënten werd bereikt in de vertebroplastiegroep dan in de conservatieve behandelingsgroep: 29,7 (95% BI 11,45 tot 47,97) dagen versus 115,6 dagen (95% BI 85,87 tot 145,40)
 - ~ na vertebroplastie was de inname van analgetica vanaf dag één, na één week en na één maand significant minder in vergelijking met de conservatieve groep
- secundaire uitkomsten
 - ~ het verschil in QALY's in het voordeel van de vertebroplastiegroep bedroeg 0,010 na één maand en 0,108 na één jaar
 - ~ kosteneffectiviteit van vertebroplastie: ICER per QALY van € 22 685
 - ~ geen rapportering van ernstige ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in een subgroep van patiënten met een acute osteoporotische wervelcompressiefractuur en aanhoudende pijn, percutane vertebroplastie effectief en veilig is. De pijnreductie na vertebroplastie treedt onmiddellijk op, is blijvend voor minstens één jaar, is significant groter dan na conservatieve behandeling, en draagt een aanvaardbare kostprijs.

Financiering van de studie: Cook Medical Company en ZonMw (Nederlandse organisatie voor gezondheidszorg onderzoek en innovatie van behandeling)

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

Tabel. VAS-scores na één maand en na één jaar (95% BI) en het verschil tussen de twee groepen (95% BI en p-waarde).

| | Vertebroplastie (n=101) | Conservatieve behandeling (n=101) | Verskil tussen de twee groepen |
|------------------|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| VAS na één maand | -5,2 (-5,88 tot -4,72) | -2,7 (-3,22 tot -1,98) | 2,6 (1,74 tot 3,37); p<0,0001 |
| VAS na één jaar | -5,7 (-6,22 tot -4,98) | -3,7 (-4,35 tot -3,05) | 2,0 (1,13 tot 2,80); p<0,0001 |

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van de studiepopulatie verliep via de huisarts. In het totaal werden 934 patiënten gescreend waarvan er uiteindelijk slechts 202 werden geïncludeerd. Bij 229 patiënten was de pijn volgens de VAS-score <5 op het moment van screening bij de internist, 232 patiënten weigerden deel te nemen en 45 vroege spontaan om een vertebroplastie. Bijgevolg includeerden de auteurs een geselecteerde populatie van patiënten met ernstige en aanhoudende pijn. De auteurs spreken in hun abstract terecht van een subgroep. Tussen de twee onderzoeksgroepen zien we duidelijke verschillen in type fractuur, waardoor we ons kunnen afvragen of de randomisatie wel correct is verlopen. Bovendien is niet duidelijk of dit verschil (meer concave fracturen in de vertebroplastiegroep) het resultaat beïnvloed heeft. Gezien de aard van de interventie (chirurgische procedure) was blinding van de patiënten niet mogelijk. Omwille van het placebo-effect kan dit de resultaten enigszins beïnvloed hebben in het voordeel van vertebroplastie. Op pijnstilling na is de precieze aard van de conservatieve behandeling niet gestandaardiseerd en dus mogelijk niet optimaal. Zo is het niet duidelijk of ook kinesitherapie en/of rugbraces werden gebruikt.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont de effectiviteit aan van minimaal invasieve vertebroplastie als behandeling van acute osteoporotische wervelcompressiefracturen voor een bepaalde subgroep van patiënten met veel en aanhoudende pijn (VAS-score >5). De vraag is dan ook meteen of bij minder acute fracturen of bij fracturen die minder pijn veroorzaken, hetzelfde effect behaald kan worden. Volgens de voorafbepaalde criteria van de onderzoekers is het verschil in pijnreductie echter klinisch niet relevant. Ook patiënten in de conservatief behandelde groep ondervonden na één maand significante pijnverlichting. De pijnreductie met vertebroplastie was wel sneller dan met conservatieve behandeling en de geringe winst bleef aanhouden tot een jaar na de procedure. Dat laatste is enigszins verwonderlijk aangezien we in de conservatief behandelde groep ook fractuurheling na enkele maanden mogen verwachten. Misschien ontwikkelden sommige patiënten in de controlegroep chronische rugpijn door een mogelijke tragere heling van de wervelbreuk. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke van deze fracturen bij aanvang aanleiding geven tot onvoldoende heling of chronische pijn.

Andere studies

Het literatuuroverzicht van de NICE-richtlijn van 2003 over vertebroplastie maakt melding van één systematische review uit 2001 met 726 patiënten². De resultaten van deze systematische review zijn echter onbetrouwbaar, vermits ze alleen in abstractvorm zijn verschenen. Twee recente gerandomiseerde studies die vertebroplastie vergeleken met een schijnprocedure (sham intervention) als controle, konden geen verschil aantonen in pijnreductie tussen beide groepen na één en zes maanden^{3,4}. In beide studies waren zowel de patiënten als de effectbeoordelaars geblindeerd. De resultaten zijn echter moeilijk te interpreteren omdat de onderzoekers ook patiënten met subacute en chronische fracturen (tot één jaar) includeerden en omdat botoededeem op MRI niet systematisch als inclusiecriteria gebruikt werd.

Kyfoplastie is een analoge percutane procedure als vertebroplastie waarbij men doorheen de naalden een ballon in het wervellichaam dilateert met eventuele reductie van de fractuur en met

creatie van een holte in het wervellichaam. Na verwijdering van deze ballon wordt botcement in de bekomen holte gebracht⁵. In een meta-analyse vergeleken Eck et al. het effect van beide technieken⁶. Ze stelden vast dat vertebroplastie significant beter scoorde dan kyfoplastie op de VAS-score voor pijn, alhoewel de klinische relevantie van het verschil (gemiddeld één punt) onduidelijk is. Met vertebroplastie waren er significant meer nieuwe fracturen en meer cementlekkage. Dit kan een gevolg zijn van het feit dat bij kyfoplastie de hoogte van het wervellichaam hersteld wordt. De gevolgen van een cementlek kunnen ernstig zijn, zoals longembolus door lekkage in het vasculair stelsel of paraplegie door lekkage in het ruggenmerg⁷. Een postoperatieve CT-controle in de hier besproken studie toonde een asymptomatische cementlekkage aan in 72% van de wervellichamen.

Besluit Minerva

Deze open-label studie bij patiënten met een pijnlijke en duidelijk bewezen acute wervelcompressiefractuur toont aan dat vertebroplastie de pijn zowel na één maand als na één jaar meer verlicht dan alleen een conservatieve behandeling. Deze statistisch significante verbetering was echter klinisch minder relevant, waardoor de plaats van vertebroplastie ten opzichte van een conservatieve behandeling ook met deze studie onduidelijk blijft.

Voor de praktijk

NICE beveelt aan om percutane vertebroplastie alleen voor te behouden voor patiënten met aanhoudende pijn ondanks een optimale conservatieve behandeling (analgetica, tijdelijke bedrust, korset)². De NHG-Standaard Osteoporose beveelt de huisarts aan om patiënten met een osteoporotische wervelcompressiefractuur door te verwijzen naar de tweede lijn wanneer medicamenteuze behandeling en bedrust onvoldoende pijnverlichting geven⁸. Deze studie brengt geen argumenten naar voor om deze aanbevelingen te wijzigen.

Referenties

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
2. National Institute for Clinical Excellence. Percutaneous vertebroplasty. Interventional Procedures Consultation Document, September 2003.
3. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79.
4. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68.
5. Fabeck L. Treatment of osteoporotic fractures. A new approach by vertebroplasty and kyphoplasty. *Rev Med Brux* 2008;29:317-22.
6. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys C, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008;18:488-97.
7. Vigilance. Vertébroplasties : effets indésirables des ciments. *Rev Prescr* 2008;28:110.
8. Elders PJ, Leusink GL, Graafmans WC, et al. NHG-Standaard Osteoporose (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.

Dutasteride voor de preventie van prostaatkanker?

Duiding: J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie: Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010;362:1192-202. (REDUCE-studie)

Klinische vraag

Wat is bij vijftigplussers met een verhoogd risico van prostaatkanker maar met negatieve biopsie, het effect van dutasteride op de ontwikkeling van prostaatkanker in vergelijking met placebo?

Achtergrond

Volgens gegevens uit 2008 in het V.K. is prostaatkanker de meest voorkomende kanker bij mannen (1/9)¹. Slechts één man op 26 zal uiteindelijk overlijden aan prostaatkanker. De 5-alfa-reductase-inhibitoren (finasteride, dutasteride) zijn geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie, waarbij ze door hun androgene effect het prostaatvolume verminderen. Bij mannen die regelmatig prostaatkankerscreening ondergingen (PSA, rectaal toucher), verminderde finasteride de incidentie van prostaatkanker maar verhoogde dit geneesmiddel het risico van hooggradige tumoren². In tegenstelling tot finasteride dat slechts één type 5-alfa-reductase inhibeert, inhibeert dutasteride twee types. Heeft dutasteride hetzelfde effect op prostaatkankerpreventie als finasteride?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 8 231 mannen tussen 50 en 75 jaar gerandomiseerd, analyse mogelijk voor 6 729 mannen, gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, gemiddelde BMI van 27, 91% blank, gemiddelde IPSS-score van 8,7 (matig), gemiddelde prostaatvolume van 45,7 ml, familiale antecedenten van prostaatkanker bij 13% van de deelnemers
- inclusiecriteria: mannen met verhoogd risico van prostaatkanker (50 tot 75 jaar, verhoogd PSA: 2,5 tot 10,0 ng/ml tussen 50 en 60 jaar en 3,0 tot 10,0 ng/ml indien >60 jaar) en een negatieve prostaatbiopsie in de voorbije zes maanden
- exclusiecriteria: meer dan één prostaatbiopsie in het verleden, eender welke graad van prostaatkanker, prostaatvolume >80 ml, hooggradige intra-epitheliale prostaatneoplasie, prostaatchirurgie in de voorgeschiedenis, IPSS-score ≥ 25 (of ≥ 20 in het geval van behandeling met alfablokkers =ernstig).

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, internationale parallelgroepen studie
- interventie: dutasteride 0,5 mg per dag (n=4 105) versus placebo (n=4 126)
- opvolging: PSA-bepaling en IPSS-score om de zes maanden, meting van prostaatvolume door middel van echografie bij randomisatie, na twee en na vier jaar, prostaatbiopsie (tien weefselstalen) eveneens na twee en na vier jaar
- duur van de studie: vier jaar
- intention to treat analyse voor de evaluatie van de veiligheid en modified intention to treat analyse voor het effect op de preventie van prostaatkanker (berekend op drie manieren).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: door biopsie vastgestelde prostaatkanker na twee en na vier jaar
- secundaire uitkomstmaten: Gleason-score, tumorvolume, percentage stalen positief voor prostaatkanker, percentage kankercellen in elk weefselstaal, aanwezigheid van hooggradige intra-epitheliale prostaatkanker of proliferatie van atypische kliercellen; criteria in verband met benigne prostaathyperplasie: IPSS-score, verandering in prostaatvolume, aantal mannen dat alfablokkers nam, aantal mannen met acute urineretentie of acute urineweginfectie en aantal mannen dat prostaatchirurgie onderging.

Resultaten

- analyse van de volledige resultaten voor 3 305 dutasteridegebruikers en 3 424 placebogebruikers: zie tabel
- een subgroepenanalyse toonde geen enkel significant verschil aan.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dutasteride over een studieperiode van vier jaar de incidentie van prostaatkanker vastgesteld door biopsie, verlaagt en de symptomen gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie verbetert.

Financiering van de studie: firma ClaxoSmithKline

Belangenconflicten van de auteurs: vier auteurs zijn tewerkgesteld en hebben aandelen bij GSK; de overige auteurs verklaren dat ze voor allerlei redenen vergoedingen ontvingen van verschillende firma's, waaronder GSK.

Tabel. Resultaten van de primaire uitkomstmaat en van de ongewenste effecten voor dutasteride versus placebo, uitgedrukt in %, met ARR, RRR, betrouwbaarheidsinterval en/of p-waarde. Voor de resultaten van de secundaire uitkomstmaten: zie website.

| | Dutasteride % (n) | Placebo % (n) | |
|--|-------------------|-------------------|---|
| Primaire uitkomstmaat | | | |
| Detectie van kanker bij biopsie | 19,9% (659/3 305) | 25,1% (858/3 424) | ARR: 5,1% |
| Minstens 1 positieve biopsie tijdens de 4 j. | | | RRR: 22,8%; 95% BI: 15,2-29,8%; p<0,001 |
| Gleason 8-10 (jaren 3 en 4) | 0,5% (12/2 447) | < 0,1% (1/2 343) | p=0,003 |
| Ongewenste effecten | | | |
| Cynaecomastie | 1,9% | 1% | p=0,002 |
| Libidoverlies | 3,3% | 1,6% | p<0,001 |
| Erectiele dysfunctie | 9% | 5,7% | p<0,001 |
| Hartfalen | 0,7% (30) | 0,4% (16) | p=0,03 |

Methodologische beschouwingen

De opzet en uitvoering van de REDUCE-studie zijn correct verlopen. De initiële kenmerken zijn gelijk in beide groepen behalve voor de behandeling met een alfablokker: 18,9% in de dutasteridegroep en 12,7% in de placebogroep ($p < 0,001$). De presentatie van de resultaten in het artikel leidt wel tot enige verwarring. Voor de evaluatie van de werkzaamheid voerden de auteurs verschillende analyses uit volgens het modified intention to treat principe, gebruik makend van verschillende criteria; initiële negatieve biopsie bevestigd, inname van minstens één dosis van het geneesmiddel, minstens één positieve biopsie, biopsie op het einde van de studie. Als gevolg hiervan verschillen de resultaten soms lichtjes. Verder geven ze in het discussiegedeelte en in de abstract resultaten weer die niet in het resultaatengedeelte zijn opgenomen. Ze berekenen ook relatieve risicoreducties zonder de percentages noodzakelijk voor de berekening weer te geven, geven geen NNT's en zeggen niets over de rekrutering van de patiënten voor de studie. Het belangrijkste probleem blijft de klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat: evolutie naar een positieve biopsie (systematisch afgenomen). De onderzoekspopulatie bestond uit risicopatiënten, geselecteerd op basis van leeftijd en verhoogd PSA, bij wie een biopsie werd afgenomen vóór de aanvang van de studie. De precieze reden voor het uitvoeren van deze biopsie is niet bekend. Het gaat in deze studie echter wel degelijk over mannen met een verhoogd risico. Bewijs hiervan is het grote aantal kankers dat men ontdekte tijdens de studie (25,1% in de placebogroep). Als pluspunt moeten we vermelden dat een centraal laboratorium het negatieve resultaat van de initiële prostaatsbiopsies controleerde. Eén labo onderzocht de nieuwe biopsies in het kader van de studie.

Interpretatie van de resultaten

Het was reeds aangetoond dat dutasteride het prostaatvolume reduceert bij benigne prostaathyperplasie. Uit de hier besproken REDUCE-studie blijkt dat dutasteride ook de incidentie van prostaatkanker vermindert bij mannen met een verhoogd risico. Het gaat hier echter wel om een daling op basis van een biopsie die systematisch werd uitgevoerd twee en vier jaar na de inclusie. Voor een patiënt behandeld met dutasteride betekent dit dat de kans op een positieve prostaatsbiopsie 22,8% lager is dan wanneer hij was behandeld met een placebo. Het door ons berekende NNT is 20. Dit wil zeggen dat je 1 000 mannen gedurende vier jaar moet behandelen met dutasteride om 50 nieuwe gevallen van prostaatkanker te vermijden. Op 50 van deze nieuwe gevallen zullen er vijf meer zijn met een hooggradig stadium. Om het groter aantal gevallen van hooggradige prostaatkanker te verklaren, schuift men verschillende argumenten naar voor: grotere gevoeligheid van biopsie bij een kleiner prostaatvolume, vals-positieve histologie, verhoogde gevoeligheid van de PSA-test. Dutasteride verbeterde significant de uitkomstmaten voor benigne prostaathypertrofie. Zo verminderde het prostaatvolume gemiddeld met 17,5% in vergelijking met het aanvankelijke volume. Het studieprotocol met prostaatsbiopsie op twee en vier jaar laat omzetting van de resultaten naar de praktijk alleen toe bij patiënten met een verhoogd risico die daarbij nog een nauwkeurige opvolging toestaan.

Resultaten in perspectief

In de Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) onderzochten Thompson et al. het effect van finasteride bij een geselecteerde mannelijke populatie (regelmatige screening door PSA en rec-

taal toucher)². Over een periode van zeven jaar behandeling verminderde finasteride het aantal gevallen van prostaatkanker met 15/1 000 en nam het aantal hooggradige prostaatkankers toe met 3/1 000.

Wilt et al. publiceerden in 2010 een meta-analyse van de PCPT en de REDUCE-studies³. Op de vragen die belangrijk zijn voor de klinische praktijk, kunnen deze auteurs echter geen antwoord geven. Op welke leeftijd starten met de behandeling? Wat is de optimale behandelingsduur? En vooral wat is het effect op globale mortaliteit en op mortaliteit door kanker? Net zoals bij prostaatkankerscreening kunnen we ons afvragen wat te doen bij het ontdekken van prostaatkanker via systematische afname van biopsies.

Ongewenste effecten

De meest frequente ongewenste effecten van dutasteride en finasteride (verminderd libido en erectiele dysfunctie) lijken zich te beperken in de tijd. We moeten deze daling in levenskwaliteit wel afwegen tegenover het ongekende effect op mortaliteit. In de hier besproken REDUCE-studie is de globale incidentie van ongewenste cardiovasculaire effecten (1,91; 65% BI van 1,04 tot 3,50, $p = 0,03$) hoger met dutasteride dan met placebo. Dit noopt tot voorzichtigheid. Meer hooggradige prostaatkanker na langdurig gebruik van een 5-alfa-reductase-inhibitor doet vragen rijzen over het chronische gebruik van deze moleculen voor andere indicaties. Eén van de 'ongewenste' effecten van de 5-alfa-reductase-inhibitoren is de verstoring van de klassieke PSA-waarden die gebruikt worden als indicatie voor biopsie. Door een daling van het prostaatvolume verlaagt de PSA-waarde, waardoor het onduidelijk wordt welke PSA-waarde men als afkappunt kan hanteren om een biopsie te verantwoorden in het geval van behandeling met een 5-alfa-reductase-inhibitor.

Besluit Minerva

Bij mannen met een verhoogd risico van prostaatkanker vermindert een behandeling gedurende vier jaar met dutasteride de incidentie van door systematische biopsie gedetecteerde prostaatkanker. Dit gaat echter gepaard met een stijging van het aantal hooggradige prostaatkankers. Voor finasteride was reeds hetzelfde besluit getrokken.

Voor de praktijk

De European Association of Urology spreekt in haar recente richtlijn niet over het nut van 5-alfa-reductase-inhibitoren voor de preventie van prostaatkanker⁴. In een review van de Cochrane Collaboration besluiten Wilt et al. dat 5-alfa-reductase-inhibitoren het risico van een diagnose van prostaatkanker verminderen bij mannen die regelmatig gescreend worden voor prostaatkanker³. Het effect op mortaliteit is niet bekend en deze geneesmiddelen hebben ongewenste effecten. Experts raden op basis van deze gegevens het gebruik van 5-alfa-reductase-inhibitoren af, behalve bij mannen met een hoog risico die vervolgens bij de behandeling voldoende informatie moeten krijgen⁵. Net zoals voor finasteride weigerde het FDA begin 2011 ook voor dutasteride de uitbreiding van de indicatie naar preventie van prostaatkanker⁶.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Zalf smeren tegen hoesten?

Duiding: G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie: Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, et al. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics* 2010;126:1092-9.

Klinische vraag

Wat is het effect van een eenmalig uitwendig gebruik van een zalf op basis van eucalyptus, menthol en kamfer (Vicks Vaporub®*) in vergelijking met witte vaseline of geen behandeling op nachtelijk hoesten, neusverstopping en slaapkwaliteit bij kinderen van 2 tot 11 jaar met een bovenste luchtweginfectie?

Achtergrond

Er staan veel geneesmiddelen ter beschikking voor de behandeling van symptomen die veroorzaakt worden door een bovenste luchtweginfectie. Toch bestaat er weinig of geen evidentie over de doeltreffendheid van deze middelen¹. In 1994 werd het gebruik van kamfer bij kinderen ontraden in de V.S. wegens het risico van convulsies². Ook codeïne en dextromethorfan kregen drie jaar later een negatief oordeel bij kinderen, omwille van hun deprimerende activiteit op het centrale zenuwstelsel (o.a. ademhalingsdepressie)³. Niettegenstaande deze gegevens werd in deze studie een zalf op basis van kamfer uitgetest bij kinderen ouder dan twee jaar met een verkoudheid.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 144 kinderen tussen twee en elf jaar oud (gemiddelde leeftijd 5,8 jaar), waaronder 51,4% meisjes, met symptomen van een bovenste luchtweginfectie (hoest, neusverstopping en neusloop) gedurende gemiddeld 4,3 (SD 1,5) dagen voor hoest en 4,2 (SD 1,5) dagen voor neusverstopping
- exclusiecriteria: aanwezigheid van symptomen suggestief voor astma, pneumonie, laryngotracheobronchitis, sinusitis, allergische rhinitis; voorgeschiedenis van astma, chronische longziekte, convulsies; recent gebruik van één of meerdere ingrediënten van Vicks Vaporub®, pseudo-efedrine, fenylefrine, dextromethorfan, guaifenesine, difenhydramine, brompheniramine, chloorphenyramine, honing.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, 'één enkele nacht' studie
- stratificatie voor leeftijd: twee tot vijf jaar en zes tot elf jaar
- drie behandelingsgroepen: één dosis Vicks Vaporub® (4,8% kamfer + 2,6% menthol + 1,2% vluchtige olie van eucalyptus in vaseline) (n=44); één dosis witte vaseline (n=47); geen behandeling (n=47)
- een vaste hoeveelheid Vicks Vaporub® en vaseline (5 ml voor kinderen van twee tot vijf jaar en 10 ml voor kinderen van zes tot elf jaar) werd 30 minuten vóór het slapengaan gedurende één minuut ingemasseed op het bovenste gedeelte van de borstkas en in de nek
- in beide behandelingsgroepen werd aan de ouders gevraagd om, dertig seconden vóór het aanbrengen van de zalf bij hun kinderen, een kleine hoeveelheid Vicks Vaporub® tussen hun bovenlip en neus te smeren en ter plaatse te laten tot de volgende morgen
- aan de hand van een 7-punten-Likertschaal (7=in de ergste mate aanwezig; 1=niet aanwezig), beoordeelden de ouders de ernst van zes symptomen, opgenomen in een gevalideerde vragenlijst, in de nacht vóór en de nacht tijdens de interventie.

Uitkomstmeting

- verschil in verandering van Likertscore (ná versus vóór interventie) voor zes symptomen tussen Vicks Vaporub®, witte vaseline en geen behandeling
- gebruik van bijkomende medicatie (analgetica, fysiologisch zoutwater), optreden van ongewenste effecten.

Resultaten

- 138 kinderen (95,8%) beëindigden de studie
- in alle groepen was er een statistisch significante verbetering van de Likertscores voor alle zes symptomen ($p < 0,05$ voor de totale populatie) in de nacht tijdens versus de nacht vóór de interventie
- zowel de kinderen ($p = 0,006$) als de ouders ($p = 0,008$) sliepen significant beter in de Vaporubgroep dan in de vaselinegroep
- geen significante verschillen tussen Vicks Vaporub® en witte vaseline voor frequentie en ernst van hoesten, neusverstopping en neusloop
- twintig kinderen in de Vaporubgroep ervoeren minstens één ongewenst effect (in totaal 32 meldingen), voornamelijk roodheid en rash van de huid en een brandend gevoel van huid, neus en ogen (deze ongewenste effecten kwamen niet voor in de andere groepen).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ouders van kinderen met een bovenste luchtweginfectie aan Vicks Vaporub® een betere score geven dan aan witte vaseline of aan geen behandeling voor de symptomatische verlichting van nachtelijk hoesten, neusverstopping en slaapproblemen. Ondanks milde irriterende ongewenste effecten gaf Vicks Vaporub® meer symptomatische verlichting en zorgde het voor een betere nachtrust bij kind en ouder in vergelijking met de andere studiegroepen.

* Omwille van de leesbaarheid (Vickx Vaporub® bevat vijf verschillende bestanddelen) gebruiken we in deze bespreking uitzonderlijk de merknaam van het onderzochte geneesmiddel.

Financiering van de studie: Procter and Gamble, National Institutes of Health General Clinical Research Center.

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur kreeg vergoedingen voor 'consultancy' van verschillende farmaceutische firma's, o.a. van Procter and Gamble. De overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De onderzochte populatie is representatief voor de huisartspraktijk. Eigenaardig genoeg zien we dat de symptomen gemiddeld vier dagen aanwezig waren, terwijl de aanwezigheid van minstens zeven dagen vereist was als inclusiecriteria. Zou dit meer dan een tikfoutje kunnen zijn? Hoe dan ook gaat het hier om een behandeling van aanhoudende symptomen. De interventie vond slechts één keer plaats, het is een één nacht studie. De auteurs berekenden vooraf hoeveel kinderen er nodig waren om met een power van 80% voor de verschillende symptomen een verschil van één punt op de Likertschaal tussen de onderzoeksgroepen vast te stellen. De onderzoekers konden voldoende kinderen includeren, maar de klinische relevantie van het beoogde verschil werd niet onderbouwd.

Het is nuttig dat de onderzoekers een studie-arm zonder behandeling includeerden om het placebo-effect van insmeren te onderzoeken. De interventies met zalf verliepen gestandaardiseerd: bij alle kinderen die werden ingesmeerd, gebruikte men telkens een vaste hoeveelheid Vicks Vaporub® of witte vaseline. Omwille van de karakteristieke geur van Vicks Vaporub® werd aan de ouders gevraagd een kleine hoeveelheid hiervan tussen bovenlip en neus aan te brengen en aan de kinderen werd gevraagd geen informatie door te geven over het wel of niet geuren van de zalf. Op die manier trachtte men de studie een dubbelblind karakter te geven. Toch identificeerden 86% in de Vaporubgroep en 89% in de vaselinegroep op een correcte manier de gebruikte behandeling. Het is verdienstelijk dat de auteurs dit hebben nagetrokken, maar jammer genoeg schenken ze verder geen aandacht meer aan deze bevinding. De kans is namelijk groot dat dit de resultaten heeft beïnvloed. De evaluatie van de symptomen gebeurde via een vooraf gevalideerde vragenlijst.

Interpretatie van de resultaten

Zowel na eenmalige behandeling met Vicks Vaporub® als met witte vaseline, maar ook zonder behandeling zag men een verbetering van de symptomen. De duur van de symptomen voorafgaand aan de interventie had geen invloed op het effect van de behandeling. Het verschil tussen Vicks Vaporub® en witte vaseline was alleen significant voor slaapkwaliteit van de ouders en de kinderen. De rapportering van de ernst van deze subjectieve parameters door de ouders kan echter wel beïnvloed zijn door de geur van het preparaat (zie hoger), het brandende gevoel of de roodheid van de huid of de irritatie van neus en ogen bij de kinderen. Bovendien kunnen we ons afvragen wat de klinische relevantie is van een verschil van hooguit één punt op een 7-punten-Likertschaal. Bijna de helft van de kinderen rapporteerde last als gevolg van de behandeling. De risico-batenverhouding van het gebruik van Vicks Vaporub® kan dus op basis van deze gegevens in vraag gesteld worden.

Andere studies

Preparaten op basis van eucalyptus worden traditioneel gebruikt om de symptomen van een verkoudheid te verlichten⁴. Er bestaat beperkte evidentie voor een kortstondige vermindering van nasale weerstand onder invloed van vluchtige olie uit eucalyptussoorten. Eucalyptusolie zou alleen binnen het eerste uur na toediening enig effect hebben⁵. Het mogelijke werkingsmechanisme van menthol berust op hypothesen. Bij congestie geeft menthol een subjectief gevoel van verbeterde luchtstroom in de neus, onafhankelijk van de nasale weerstand⁶⁻⁸. Gebruik van kamfer bij kinderen brengt risico's mee: een dosis van 500 mg bij kinde-

ren jonger dan zes jaar kan leiden tot convulsies en dood⁹. Het product is toxisch vanaf 35 mg per kg per os. In de V.S. raadde de American Academy of Pediatrics het gebruik van kamfer af². Het gebruik van dermatologische vehicula die kamfer bevatten is verboden bij kinderen jonger dan twee jaar. We kunnen ons daarom ethische vragen stellen over de uitvoering van een studie met kamfer bij kinderen. In hun discussie vermelden de auteurs dat topisch toegediende kamfer slechts in beperkte mate via de huid opgenomen wordt en dus minder risico's inhoudt¹⁰. Hierbij gaan de auteurs wel voorbij aan de inhalatie van kamfer en het cumulatieve effect wanneer men kamfer aanwendt samen met andere vluchtige bestanddelen. De bijsluiter van Vicks Vaporub® in België vermeldt dat het geneesmiddel maar mag gebruikt worden vanaf de leeftijd van drie jaar.

Besluit Minerva

Inwrijven van kinderen van 2 tot 11 jaar met klachten van een verkoudheid sinds meerdere dagen met de combinatie van kamfer, menthol en eucalyptus vluchtige olie in vaseline (Vicks Vaporub®) leidt in vergelijking met witte vaseline, tot één betere nachtrust, zowel bij de kinderen als bij hun ouders. Het gaat hier over een statistisch aantoonbaar effect, waarvan de klinische relevantie echter twijfelachtig is. Omwille van de irritatie van de huid, de neus en de ogen, kunnen we ons ernstige vragen stellen over de risico-batenverhouding van dit preparaat.

Voor de praktijk

Volgens het BCFI zijn antitussiva bij kinderen onder de 6 jaar gecontra-indiceerd en bij oudere kinderen niet wenselijk, omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing is¹. Uit gegevens van geneesmiddelenbewaking blijkt dat bij kinderen ernstige ongewenste effecten en zelfs mortaliteit kunnen optreden, ook bij normaal gebruik. Men moet de ouders van hoestende kinderen daarom wijzen op het feit dat hoestwerende middelen niet genezend zijn en hen voldoende alert maken voor alarmtekens van pneumonie en andere ernstige complicaties. Deze studie over het effect van een zalf die kamfer, menthol en eucalyptus bevat, op de symptoomverlichting bij kinderen ouder dan twee jaar met een verkoudheid van enkele dagen, brengt te weinig argumenten aan om de huidige richtlijnen aan te passen.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Nota

Vicks Vaporub® is in België geregistreerd als geneesmiddel. De samenstelling verschilt enigszins van deze die men in de hier besproken studie gebruikte. Hierbij de vergelijking tussen beide preparaten:

| Vicks VapoRub® in de studie | Vicks Vaporub® in België |
|--------------------------------|--------------------------------|
| kamfer 4,8% | kamfer 5% |
| menthol 2,6% | menthol 2,75% |
| eucalyptus vluchtige olie 1,2% | eucalyptus vluchtige olie 1,5% |
| | terpentijnolie 5% |
| | thymol 0,25% |

Vicks Vaporub® is toegelaten bij kinderen vanaf drie jaar.

Behandeling van pityriasis versicolor

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

Referentie: Hu SW, Bigby M. Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions. Arch Dermatol 2010;146:1132-40.

Klinische vraag

Wat is het verschil tussen diverse topische en orale middelen onderling en in vergelijking met placebo op het vlak van effect en veiligheid voor de behandeling en de preventie van pityriasis versicolor?

Achtergrond

Pityriasis versicolor (letterlijk: meerkleurige schilfering) is een veel voorkomende huidinfectie veroorzaakt door de gist *Malassezia furfur*. De kans dat deze commensaal van de normale huidflora pathologisch wordt, neemt toe in een warm en vochtig klimaat, bij personen met hyperhidrosis of in het kader van immunosuppressie¹⁻³. De dermatomycose bestaat uit goed afgelijnde, fijnschilferige plaques van variabele pigmentatie, die meestal voorkomen op de borst en de ledematen. Meestal verloopt de aandoening asymptomatisch, maar sommige patiënten kunnen een lichte jeuk ondervinden. De hyper- of hypopigmentatie van de letsels kan maandenlang aanhouden en de kans op recidief is groot²⁻⁴. Ondanks het feit dat er veel onderzoek verricht is met tal van mogelijke behandelingen, is er nog nooit een systematische review uitgevoerd.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Skin Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot juni 2008), LILACS (tot maart 2009)
- 'grijze' literatuur en databanken van geregistreerde studies (tot november 2008)
- literatuurlijsten van gevonden studies en reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gecontroleerde studies die een oraal of topisch geneesmiddel vergelijken met placebo/vehikel, met een andere behandelingsdosis van hetzelfde product of met andere producten voor de behandeling of de preventie van pityriasis versicolor; rapportering van effectiviteit en ongewenste effecten
- geen exclusiecriteria
- uiteindelijk 93 studies geïncludeerd, 61 met een topische en 25 met een orale behandeling, 6 met een profylactische behandeling.

Bestudeerde populatie

- 8327 patiënten met pityriasis versicolor.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor effectiviteit: verdwijnen van de dermatomycose, aangetoond met een KOH-preparaat
- primaire uitkomstmaat voor preventie: voorkomen van recidief
- secundaire uitkomstmaten: verdwijnen van de dermatomycose, aangetoond met de Wood's lamp; verdwijnen van schilfering en irritatie.

Resultaten

- topische behandelingen (N=61)
 - ~ versus placebo: effectiviteit aangetoond voor azoolderivaten (ARV 65% voor ketoconazol (N=7)), terbinafine (ARV 45% (N=4)) en andere producten (zinkpyrithione, zwavel salicylzuur, seleniumsulfide)
 - ~ versus andere producten: te weinig power om een verschil in effectiviteit aan te tonen
 - ~ hoe hoger de dosis en hoe langer de duur, hoe effectiever de behandeling (N=5 studies met bifonazol)
 - ~ tolerantie: locale reacties
- orale behandelingen (N=25)
 - ~ versus placebo: effectiviteit aangetoond voor itraconazol, ketoconazol, fluconazol
 - ~ versus andere producten: te weinig power om een verschil in effectiviteit aan te tonen
 - ~ hoe hoger de dosis en hoe langer de duur, hoe effectiever de behandeling
- topische versus orale behandelingen (N=2)
 - ~ oraal fluconazol versus clotrimazol crème: geen verschil
 - ~ seleniumsulfide shampoo effectiever dan oraal itraconazol (ARV 30%)
- preventie met topische en orale middelen (N=6)
 - ~ itraconazol oraal eenmaal per maand effectiever dan placebo (N=2).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de meeste topische en orale middelen voor de behandeling van pityriasis versicolor effectiever zijn dan placebo. Er is nood aan gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies om het verschil in effectiviteit te bepalen tussen topische en orale middelen voor de behandeling en de preventie van pityriasis versicolor.

Financiering van de studie: geen vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs: niet gerapporteerd.

Methodologische beschouwingen

Voor hun literatuurzoektocht gebruikten de onderzoekers volvoerende databanken. Ze raadpleegden ook de grijze literatuur, maar wat ze hiermee precies bedoelen wordt niet gespecificeerd. Het is niet duidelijk of de inclusie van studies, de extractie van gegevens en de beoordeling van de methodologische kwaliteit door beide onderzoekers onafhankelijk gebeurde. De vier belangrijkste kwaliteitscriteria (randomisatie, concealment of allocation, blinding, intention to treat analyse) werden beoordeeld, alhoewel dat volgens de Cochrane Collaboration niet voldoende is om het risico voor verschillende vormen van bias in te schatten⁵. De meeste studies includeerden een klein aantal patiënten en waren bovendien van slechte methodologische kwaliteit. Slechts twee studies met topische behandelingen en geen enkele studie met systemische behandelingen beantwoorden aan alle vier gekozen kwaliteitscriteria. Tijdens de verdere analyse van de resultaten hielden de auteurs geen rekening met de zwakke methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Er werden geen sensitiviteitsanalyses met de meest kwalitatieve studies uitgevoerd. De auteurs vermelden een significante klinische heterogeniteit (studie-opzet, gekozen uitkomstmaten, gebruikte producten, dosissen en toedieningsduur) waardoor het onmogelijk is om de resultaten van veel studies bij elkaar op te tellen. De statistische pooling (waar mogelijk) gebeurde met het random effects model, maar een statistische test om de heterogeniteit te berekenen wordt niet vermeld. We kunnen dus besluiten dat zowel de systematische review en meta-analyse als de geïncludeerde studies heel wat methodologische beperkingen hebben.

Resultaten in perspectief

De resultaten van de verschillende studies worden uitgedrukt in ARV en **NNT** en zijn uitgebreid terug te vinden in een elektronische tabel als supplement bij het artikel⁶. De meeste topische en systemische behandelingen zijn effectiever dan placebo. Voor topische behandelingen variëren de NNT's van 1 tot 3. De NNT's voor systemische behandelingen liggen globaal genomen hoger. Noch in de elektronische tabel (afzonderlijke studies), noch in de figuren in het artikel (meta-analyses) wordt een onderscheid gemaakt tussen de microbiologische remissie (=primaire uitkomstmaat) en de - voor de huisarts relevantere - klinische remissie (=secundaire uitkomstmaat). Bovendien weten we niets over de duurzaamheid van het bekomen effect. Over een optimale behandelingsduur kan uit de bestaande RCT's niets geconcludeerd worden. Toch beweren de auteurs in hun discussie dat de gegevens suggereren dat een topische behandeling van één tot vier weken aan te bevelen is. Studies die verschillende topische producten of verschillende orale middelen vergeleken, hadden te weinig power om een verschil aan te tonen. Niettegenstaande slechts één studie met slechts veertig patiënten een significant verschil in het voordeel van seleniumsulfide shampoo versus oraal itraconazol aantoonde, vermelden de auteurs in hun discussie

dat uitgebreide vormen (niet nader omschreven) van pityriasis versicolor beter behandeld worden met orale antimycotica. Allezins moet het gebruik van orale antimycotica hierbij sterk afgewogen worden tegenover het risico van ernstige leverafwijkingen met ketoconazol en itraconazol en van leverfunctiestoornissen met fluconazol. Over het effect van een preventieve behandeling met een topisch of oraal middel zijn de resultaten tegenstrijdig en kunnen we niets besluiten.

Besluit Minerva

Deze systematische review van studies met slechte methodologische kwaliteit toont aan dat verschillende topische en orale behandelingen effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van pityriasis versicolor. Er kan echter niets besloten worden over een eerste keuze behandeling noch over de duur van de ingestelde behandeling. Over het effect van een preventieve behandeling met een topisch of oraal middel kan uit de bestaande literatuur niets besloten worden.

Voor de praktijk

De richtlijnen geven de voorkeur aan topische antimycotica voor de behandeling van pityriasis versicolor omdat ze minder ongewenste effecten veroorzaken^{7,8}. Systemische antimycotica geven vaak aanleiding tot milde en ernstige (zie hoger) ongewenste effecten (hepatotoxisch) en potentieel ernstige interacties (cave cisapride). De richtlijnen vermelden geen verschil in werkzaamheid tussen de verschillende topische behandelingen. Bij uitblijven van genezing met topische middelen zoals seleniumsulfideshampoo of een imidazolderivaat kan een orale behandeling met itraconazol met de nodige voorzorg overwogen worden. Voor preventie van recidieven zou men een beroep kunnen doen op een intermitterend gebruik van een topisch of oraal antimycoticum. Deze systematische review van studies met slechte methodologische kwaliteit voegt niets toe aan de bestaande richtlijnen.

Referenties

1. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Background information. November 2010.
2. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:19-33.
3. Schwartz RA. Superficial fungal infections. Lancet 2004;364:1173-82.
4. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Diagnosis. November 2010.
5. Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. Minerva 2010;9(5):60.
6. Hu SW, Bigby M. Pityriasis Versicolor. A systematic review of interventions. Arch Dermatol 2010;146:1132-40.
7. NHS Clinical Knowledge Summaries (CKS). Pityriasis versicolor. Management. November 2010.
8. Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJ, De Kock CA, et al. NHG-Standaard Dermatomyosen (Eerste herziening). Huisarts Wet 2008;51:76-84.

Productnamen

Orale antimycotica

- fluconazol: Diflucan® caps en sir., Doc Fluconazol®, Fluconazol Apotex®, Fluconazol EC®, Fluconazole-Ratiopharm®, Fluconazole Mylan®, Fluconazole Sandoz®, Fluconazole Teva® en Fungimed® caps.
- itraconazol: Itraconazol Apotex®, Itraconazole EC® en Itraconazole Mylan®, Itraconazole Sandoz® en Itraconazole Teva® caps., Sporanox® caps. en opl., Spozole® caps.
- ketoconazol: Nizoral® compr.
- terbinafine: Doc Terbinafine®, Lamisil®, Terbinafine Apotex®, Terbinafine EC®, Terbinafine Mylan®, Terbinafine Sandoz® en Terbinafine Teva® compr.

Topische antimycotica

- bifonazol: Canestene derm Bifonazole® crème
- ketoconazol : Docketoral® shampoo, Nizoral® shampoo, Nizoral® crème
- seleniumsulfide: Selsun® 2,5% shampoo
- terbinafine: Lamisil® crème, Lamisil® gel Dermgel, Lamisil® opl. Once, Terbinafine EC® crème

Niveau's van bewijskracht en van aanbeveling

P. Chevalier

Niveau van bewijskracht

De verschillende praktijkrichtlijnen gebruiken verschillende methodes voor het scoren van het niveau van bewijskracht: schalen van 1 tot 3, 5 of 6, of van A tot C of D. Het principe van deze scoresystemen is echter altijd hetzelfde: van het meest betrouwbare niveau (meta-analyse van RCT's van goede methodologische kwaliteit) tot het minst onderbouwde niveau (expertopinie slechts gebaseerd op de eigen ervaring).

Deze scoresystemen zijn ontwikkeld voor de verschillende vormen van onderzoek (interventie, diagnostiek, prognose, economisch)².

Illustratie

In 1979 kozen de auteurs van de Canadese richtlijn voor preventieve geneeskunde volgende niveau's van bewijskracht³:

| | |
|------|--|
| I | Minstens één gerandomiseerde studie |
| II-1 | Goed opgezette vergelijkende, niet-gerandomiseerde studie |
| II-2 | Goed opgezette cohort- of case-controlonderzoeken bij voorkeur uitgevoerd in meer dan één centrum |
| II-3 | Vergelijkingen tussen verschillende tijdstippen of plaatsen of naargelang het al of niet uitvoeren van een interventie of zeer overtuigende niet-vergelijkende studies |
| III | Opinies van experts in het domein, gebaseerd op klinische ervaring, beschrijvende studies of rapporten van expertcomités |

Niveau van aanbeveling

De auteurs van een praktijkrichtlijn bepalen het niveau (kracht) van de aanbeveling. Dat niveau moet in meerdere of mindere mate gerelateerd zijn aan het niveau van bewijskracht in de literatuur.

Illustratie

In 1979 kozen de auteurs van de Canadese richtlijn voor preventieve geneeskunde volgende niveau's van aanbeveling³:

| | |
|---|--|
| A | De gegevens volstaan om de maatregel aan te bevelen |
| B | De gegevens zijn aanvaardbaar om de maatregel aan te bevelen |
| C | De gegevens volstaan niet om een beslissing te nemen |
| D | De gegevens zijn aanvaardbaar om de maatregel niet uit te voeren |
| E | De gegevens volstaan om de maatregel niet uit te voeren |

Naast de kwaliteit van de resultaten (niveau in de literatuur) neemt men andere factoren in rekening die het niveau van aanbeveling beïnvloeden: de toegankelijkheid van de geëvalueerde techniek, therapietrouw en potentieel risico.

GRADE

De auteurs die in de Arch Intern Med de richtlijnen van de IDSA evalueerden, kozen ervoor om alleen het niveau van bewijskracht in de literatuur te onderzoeken dat toegekend was op basis van het bovenvermelde Canadese schema¹. Indien er weinig (of soms geen) RCT's beschikbaar zijn in een bepaald domein, zal het niveau van bewijskracht (zeer) zwak zijn. Kan het niveau van

«Meer dan de helft van de huidige aanbevelingen van de IDSA (Infectious Diseases Society of America) is gebaseerd op een niveau III van bewijskracht (geen RCT, beschrijvende studies, rapporten van expertencomités of opinies van gezaghebbende personen die zich baseren op hun klinische ervaring). Clinici zouden voorzichtig moeten zijn als ze zich bij beslissingen over de zorg voor een patiënt alleen op deze richtlijnen baseren»¹.

Dit besluit van een publicatie in de Arch Intern Med van 2011 bracht ons op de idee om nog eens kort de verschillende niveau's van bewijskracht en van aanbeveling in kaart te brengen en hun plaats te situeren in de evidence-based klinische aanpak.

bewijskracht evenwel niet groter zijn dan het zwakke bewijs dat we in de literatuur vinden? GRADE is voorstander van deze aanpak⁴. Deze werkgroep houdt rekening met verschillende criteria om het niveau van de kwaliteit van de bewijskracht te bepalen: studie-opzet (RCT bovenaan), methodologische kwaliteit van de studie, inconsistentie tussen de resultaten van verschillende studies, mogelijke gevolgtrekkingen uit de resultaten (directe vergelijkingen tussen behandelingen versus indirecte vergelijkingen, externe validiteit), onnauwkeurige of onvolledige gegevens (te klein aantal patiënten, zeer ruime betrouwbaarheidsintervallen). GRADE kent op die manier vier niveau's toe voor de kwaliteit van de evidentie: hoog, matig, laag en zeer laag. Voor het toekennen van het aanbevelingsniveau baseren de auteurs zich, op grond van het niveau van bewijskracht, op de waarschijnlijkheid dat verder onderzoek in staat zal zijn (de grootte van) het vastgestelde effect te beïnvloeden. Het niveau van aanbeveling is ofwel 1 (de voordelen wegen duidelijk op tegen de nadelen) ofwel 2 (onzekerheid over de voor- en nadelen – mogelijk is er een evenwicht tussen beiden)⁵.

Een dergelijke benadering geeft aan de arts een duidelijker antwoord zowel over het niveau van bewijskracht als over het niveau van aanbeveling.

Klinische aanpak die rekening houdt met o.a. EBM

Een klinische aanpak die zich onder meer spiegelt aan EBM is misschien conservatief of voorzichtig, maar juist voorzichtigheid blijft de moeder van de porseleinwinkel. Dit artikel begon met een oproep door onderzoekers tot voorzichtigheid gezien de zwakke bewijskracht van de aanbevelingen. We moeten deze oproep nuanceren. Enerzijds zal het huidige ontwikkelingsproces voor niveau's van aanbeveling (zoals bv. GRADE) veel betrouwbaarder zijn. Anderzijds blijft een op evidentie gebaseerde klinische praktijk zich situeren op het raakvlak tussen de ervaring van de arts, de verwachtingen, bezorgdheden en beleving van de patiënt en de gegevens uit de literatuur⁶.

Referenties

1. Lee DH, Vilemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind infectious diseases society of America practice guidelines. Arch Intern Med 2011;171:18-22.
2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009). URL: www.cebm.net/index.aspx?o=1025
3. The periodic health examination. Canadian Task Force on the periodic health examination. Can Med Assoc J 1979;121:1193-254.
4. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working URL: www.gradeworkinggroup.org/intro.htm
5. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006;129:174-81.
6. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based Medicine and patient choice. Evid Based Med 2002;7:36-8.

ARV - Absoluut risicoverschil

Het absolute risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR - absolute risk reduction), bij toename absolute risicotename (ARI - absolute risk increase).

CHADS₂-score

2 punten: voorgeschiedenis van CVA of TIA
 1 punt: leeftijd >75 jaar, hypertensie, diabetes, recent hartfalen.

CHA₂DS₂-VASc-score

2 punten: voorgeschiedenis van CVA of TIA, of leeftijd ≥75 j.
 1 punt: leeftijd 65-74 jaar, hypertensie, diabetes, recent hartfalen, cardiovasculaire pathologie (myocardinfarct, atheromatose van de aorta, perifeer vaatlijden (revascularisatie, amputatie, positieve angiografie)), vrouw.
 Op basis van de bekomen score raden de Europese richtlijnen (ESC 2010) de volgende preventieve behandelingen aan in het geval van VKF:

| Risicofactoren | CHA ₂ DS ₂ -VASc-score | Behandeling |
|---|--|---|
| 1 majeure risicofactor of ≥2 minder majeure, maar klinisch relevante risicofactoren | ≥ 2 | Oraal anticoagulans |
| 1 niet-majeure, klinisch relevante risicofactor | 1 | Oraal anticoagulans of aspirine 75-325 mg/dag. Voorkeur: oraal anticoagulans |
| Geen risicofactoren | 0 | Ofwel aspirine 75-325 mg/dag ofwel geen antitromboticum. Voorkeur: geen enkel antitromboticum |

HAS-BLED score (European Society of Cardiology 2010)

| Kenmerk | Punten |
|------------------------------------|--------|
| Hypertensie | 1 |
| Abnormale nier- en/of leverfunctie | 1 of 2 |
| CVA | 1 |
| Bloeding | 1 |
| Labiele INR | 1 |
| Leeftijd >65 jaar | 1 |
| Drugs en/of alcohol | 1 of 2 |
| Maximum score | 9 |

Een score ≥3 betekent een verhoogd bloedingsrisico waardoor men bij het opstarten van een antitrombotische behandeling (vitamine K-antagonist of aspirine) de nodige maatregelen moet nemen en de patiënt regelmatig moet herevalueren.

HR - Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Het is het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip van het onderzoek.

ICER - Incrementele kosteneffectiviteitsverhouding (Eng: Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

De incrementele verhouding tussen de kosten en het effect is het verschil in kosten van twee verschillende interventies in verhouding tot het verschil in effect van dezelfde twee interventies.

IPSS-score (International Prostate Symptoms Score)

De IPSS is een internationale vragenlijst voor het evalueren van de ernst van prostaatklasten en het effect op de levenskwaliteit. De totaalscore kan variëren van 0 tot 35 punten. Een totaalscore van 0 tot 7 wijst op lichte klachten, 8 tot 19 op milde klachten en 20 tot 35 op ernstige klachten.

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.

QALY (Quality Adjusted Life Years)

QALY wordt gedefinieerd als één jaar in goede gezondheid. Als door een interventie de levensverwachting wordt verlengd met één jaar in goede gezondheid, dan is de uitkomst één QALY.

SD - Standaarddeviatie (Eng: standard deviation (SD))

De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

VAS - Visueel Analoge Schaal (Eng: visual analogue scale)

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, enzovoort).

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Preventie van veneuze trombo-embolie: na rivaroxaban en dabigatran nu ook apixaban** P. Chevalier
Bespreking van: Lassen MR, Callus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
Besluit van Minerva: deze studie onderzoekt het nut van apixaban na orthopedische chirurgie met totale heupprothese. Evenmin als voor rivaroxaban en dabigatran, kunnen we hier niet vaststellen dat apixaban superieur is aan enoxaparine voor de preventie van symptomatische VTE.
- **VKF: dabigatran versus warfarine voor de preventie van trombo-embolieën (vervolg)** P. Chevalier
Bespreking van:
 - ~ Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
 - ~ Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53.
 - ~ Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11.**Besluit van Minerva:** deze secundaire analyses van de RE-LY-studie onderzochten het nut van dabigatran versus warfarine bij verschillende subgroepen van patiënten en ook op het economische vlak. De analyses bevestigen onze eerdere conclusie: de netto-winst is onduidelijk en de kostprijs is hoog.
- **Dabigatran of rivaroxaban na totale knie- of heupprothese** P. Chevalier
Bespreking van: Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.
Besluit van Minerva: dabigatran is niet effectiever dan enoxaparine voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen na een majeure chirurgische ingreep en heeft evenveel bloedingsrisico's. Rivaroxaban is niet effectiever dan enoxaparine indien men de asymptomatische diepe veneuze trombosen opneemt in de primaire uitkomstmaat en heeft mogelijk een groter bloedingsrisico.
- **Huidabces en co-trimoxazol en MRSA buiten de zorginstellingen** P. Chevalier, M. Costers
Bespreking van: Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010;56:283-7.
Besluit van Minerva: de resultaten van deze nieuwe RCT brengen onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing aan voor het nut van antibiotica na incisie en drainage van een huidabces, zelfs als dit veroorzaakt is door CA-MRSA.
- **Influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen** B. Michiels
Bespreking van: Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 7.
Besluit van Minerva: deze Cochrane review bevestigt ons vorige besluit dat gezonde volwassenen tot 65 jaar niet systematisch tegen influenza moeten gevaccineerd worden. Er is alleen een beperkt effect op ziektesymptomen en werkverlet wanneer het vaccin overeenkomt met het circulerende virustype (absolute resicoreductie van 3%). Er is geen voordeel aangetoond op het vlak van hospitalisatie, complicaties of transmissie.