



# Minerva

1 februari 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus P 309115 ~  
Afgiftekantoor Kortijk

## EDITORIAAL

Financiering van studies door de industrie:  
ook een vorm van bias? 1  
Pierre Chevalier

## MINERVA

Antihypertensiva voor de preventie van  
diabetische nefropathie? 2  
Michel Vanhaeverbeek

Wat is het (relatieve) nut van glycopyrronium  
voor de behandeling van COPD? 4  
Alain Van Meerhaeghe, Pierre Chevalier

Niet-medicamenteuze aanpak van psychische  
problemen en probleemgedrag bij dementie  
in de thuiszorg 6  
Michel De Jonghe

Mediterraan dieet voor primaire  
cardiovasculaire preventie 8  
Dominique Roberfroid

Perifere neurostimulatie voor de preventie  
van migraine? 10  
Gilles Henrard

## EBM-BEGRIPPEN

Evaluatie van een geneesmiddel: waarom  
is een voldoende aantal patiënten vereist? 12  
Pierre Chevalier

## VERKLARENDE WOORDENLIJST



## Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle 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.

### Redactie

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier  
Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard

### Belangenconflicten

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.

### Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~  
[anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be) of [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be))

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

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

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

### Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financiering

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



### Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

### 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, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

### Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in 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.

In alle besprekingen vermeldt Minerva expliciet de financieringsbron van de publicatie en de belangenconflicten van de betrokken auteurs. Uit dit editoriaal blijkt dat we deze 2 belangrijke elementen best in het achterhoofd houden bij het lezen van de resultaten en de besluiten van een studie. Industrie bias is een vorm van vertekening waarvoor meer en meer waakzaamheid nodig is.

Pierre Chevalier  
Centre Académique de Médecine Générale,  
Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Studiefinanciering: invloed op resultaten en besluiten

In een vroeger editoriaal (2008) refereerden we naar verschillende studies die een verband aantoonde tussen de financieringsbron enerzijds en de publicatie van de resultaten, de inhoud van de resultaten en de besluiten van studies anderzijds<sup>1</sup>. Uit deze studies bleek dat de resultaten van bv. psychiatrische studies gunstiger waren voor het nieuwe geneesmiddel wanneer de studie gefinancierd was door de producent van het middel. De besluiten van studies gefinancierd door de profit sector waren frequenter positief dan de besluiten van studies gefinancierd door de non-profit sector. In industriegefinancierde studies kwamen de ongewenste effecten minder aan bod. Ook meta-analyses gefinancierd door de industrie formuleerden gunstiger besluiten dan meta-analyses die niet door de industrie gefinancierd waren.

In 2012 verscheen een update van een vroegere Cochrane review over de invloed van de financieringsbron op studies over de werkzaamheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen<sup>2</sup>. De auteurs hanteerden bij deze update een striktere methodologie. Ze includeerden cross-sectionele studies, cohortstudies, systematische reviews en meta-analyses met een kwantitatieve vergelijking van primaire onderzoekstudies gefinancierd door de industrie of door andere financieringsbronnen. 48 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria. Het risico van bias was volgens de criteria van de auteurs over het algemeen laag, behalve voor één criterium (opsporen van bias in de eigen studie). Op het vlak van werkzaamheid konden de auteurs de resultaten van 14 artikels groeperen: studies gefinancierd door de industrie hadden vaker gunstiger resultaten (RR 1,24; 95% BI van 1,14 tot 1,35; I<sup>2</sup> 35%). Ook voor ongewenste effecten waren de resultaten van industriegefinancierde studies gunstiger (RR 1,87; 95% BI van 1,54 tot 2,27). De resultaten voor de invloed op de effectgrootte waren niet gelijklopend in de originele studies. Industriegefinancierde studies hadden vaker gunstige besluiten (RR 1,31; 95% BI van 1,20 tot 1,44). De auteurs konden de overeenkomst tussen de studieresultaten en de besluiten nagaan in 5 publicaties: in de industriegefinancierde studies kwamen de resultaten minder goed overeen met de besluiten (RR 0,84; 95% BI van 0,70 tot 1,01). Het aantal studies met medische hulpmiddelen was beperkt, maar de resultaten waren gelijklopend aan de studies met geneesmiddelen. Origineel aan deze review is dat de auteurs daarnaast ook artikels includeerden die studies gefinancierd door de producent van het actieve product vergeleken met studies gefinancierd door de producent van het vergelijkingsproduct. Een voordeel van deze vergelijking is dat de methodologie van de studies vrij gelijklopend is. De auteurs vonden hiervoor 3 artikels, maar konden er voor het effect op de resultaten slechts 2 groeperen. De resultaten waren gunstiger voor het actieve geneesmiddel als de studie gefinancierd was door de producent van

het actieve middel en niet door de producent van het vergelijkingsproduct. Dezelfde vaststelling geldt voor het effect van de financiering op de besluiten van de studies (3 artikels: 154 studies met statines, antipsychotica en thiazolidinedionen).

## Over welke vormen van bias gaat het?

De auteurs van deze review zoeken naar verklaringen voor deze verschillen tussen de industrie- en de niet-industriegefinancierde studies. De 'klassieke vormen' van bias komen zelfs minder voor in industriegefinancierde studies. Ook bij correctie voor grotere steekproeven in industriegefinancierde studies blijven hun vaststellingen overeind. Het gaat hier eerder over een vertekening door de keuzes bij het opzetten, uitvoeren en rapporteren van de studie. Onderzoek heeft uitgewezen dat in industriegefinancierde studies soms gekozen wordt voor een inferieur vergelijkingsproduct, of voor inferieure doses of voor een inadequate toediening. Andere mogelijke vormen van vertekening kunnen zich voordoen bij inadequate codering van gebeurtenissen en inadequate analyses van de gegevens, of wanneer men selectief gunstige uitkomstmaten vermeldt, studies met ongunstige resultaten niet publiceert of studies met gunstige resultaten verschillende keren publiceert. De auteurs van deze review stellen vast dat 'industrie bias' niet opgenomen is in het lijstje met de 'klassieke' te evalueren vormen van bias.

## Wat met de richtlijnen?

Richtlijnen ontsnappen evenmin aan de invloed van de farmaceutische industrie. Dat kan gebeuren via financiering van de richtlijn, wat soms wel en soms niet vermeld is. Het is ook mogelijk dat auteurs van richtlijnen belangenconflicten hebben. De auteur van een editoriaal in de JAMA stelt zelfs dat richtlijnen een marketingmiddel zijn geworden voor de fabrikanten van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen<sup>3</sup>. Het uitvoerend comité van de American College of Chest Physicians' Antithrombotic Guidelines heeft een strategie ontwikkeld om het probleem van belangenconflicten bij de ontwikkeling van richtlijnen aan te pakken en beklemtoont hierbij specifiek 3 vernieuwende aspecten<sup>4</sup>. In eerste instantie komen zowel intellectuele als financiële belangenconflicten in aanmerking en dienen de criteria voor beide vormen van belangenconflicten expliciet omschreven te zijn. Verder stelt het comité voor dat een expert op het vlak van methodologie de primaire verantwoordelijkheid draagt voor elk hoofdstuk en dat deze expert geen belangrijke belangenconflicten mag hebben. Tot slot kunnen experts met intellectuele of financiële belangenconflicten wel meewerken aan de verzameling en de interpretatie van de evidentie, maar alleen panelleden zonder belangrijke belangenconflicten kunnen meewerken aan de ontwikkeling van de aanbevelingen voor een specifieke klinische vraag. Dat is een strategie die ook op ruimere schaal zou kunnen toegepast worden bij alle publicaties over medisch onderzoek.

# Antihypertensiva voor de preventie van diabetische nefropathie?

## Achtergrond

In de V.S. is diabetische nefropathie de belangrijkste oorzaak van terminaal nierlijden. Een systematische review van de Cochrane Collaboration gepubliceerd in 2004 toonde een gunstig effect aan van ACE-I en sartanen op het terugdringen van diabetische nefropathie, en van ACE-I op de totale mortaliteit<sup>1</sup>. Als preventie van albuminurie lijkt controle van de bloeddruk als risicofactor dus een adequate optie bij iedere patiënt met diabetes. De hier besproken meta-analyse vergelijkt het effect van ACE-I, sartanen, calciumantagonisten, bèta-blokkers en diuretica afzonderlijk of in associatie met placebo, of onderling.

## Samenvatting

### Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Service de Médecine Interne et Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi (Gerhpac), CHU de Charleroi, Hôpital Vésale, Université Libre de Bruxelles

### Referentie

Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Renal Group's Specialised Register (tot 24 januari 2011), een register dat studies opspoorde via MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); handmatige zoektocht in tijdschriften en congresproceedings; alerts van tijdschriften over nefrologie; International Clinical Trials Register
- update van een eerder literatuuronderzoek in 2005<sup>2</sup>.

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde of **quasi-gerandomiseerde** studies die bij diabetici zonder nierpathologie de werkzaamheid vergelijken van een antihypertensivum aan eender welke dosis met placebo, geen behandeling of een ander antihypertensivum, gedurende minstens 6 maanden
- exclusie van studies bij niet-diabetici
- inclusie van studies met subgroepen van diabetici waarvan de resultaten beschikbaar waren
- inclusie van 26 RCT's op 5073 gevonden publicaties.

### Bestudeerde populatie

- 61 264 diabetici (type 1 of 2) ouder dan 18 jaar, zonder diagnose van nierlijden, met normale nierfunctie (albuminurie <30 mg per dag, bevestigd door 3 normale metingen), ongeacht de initiële bloeddrukstatus.

## Uitkomstmeting

- aantal patiënten met micro- of macro-albuminurie: progressie van normo- naar micro- of macro-albuminurie, albuminurie, macro-albuminurie en proteïnurie (mg/24 u) op het einde van de behandeling of verandering tussen aanvang en einde van de behandeling
- mortaliteit: globale en cardiovasculaire mortaliteit
- verdubbeling van het serumcreatinine
- terminale nierinsufficiëntie
- bloeddrukwaarden op het einde van de behandeling en evolutie in vergelijking met de initiële bloeddrukwaarden
- ongewenste effecten: hoest, hoofdpijn, hyperkaliëmie (zoals vermeld in de studies)
- lipidenprofiel
- glykemiecontrole

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van verschillende antihypertensiva (ACE-I of sartanen) voor de primaire preventie van diabetische nefropathie bij diabetepatiënten (type 1 of 2) zonder micro-albuminurie (albuminurie <30 mg per dag), ongeacht de bloeddrukwaarde?

- albumine-creatinineratio in urine
- resultaten uitgedrukt in relatief risico (RR) (met 95% BI), of in gemiddeld verschil voor continue metingen.

## Resultaten

- significant gunstige resultaten voor:
  - ~ optreden van micro- of macro-albuminurie: gunstig effect van ACE-I versus placebo of geen behandeling (N=8; n=11 906): RR van 0,71 met 95% BI van 0,56 tot 0,89; p=0,004, I<sup>2</sup> 31%
  - ~ globale mortaliteit: gunstig effect van ACE-I versus placebo (N=6; n=11 350): RR van 0,84 met 95% BI van 0,73 tot 0,97
  - ~ bloeddrukwaarden: gunstig effect van ACE-I versus placebo, van sartanen versus placebo en van calciumantagonisten versus ACE-I
- geen significant verschil voor de preventie van micro- of macro-albuminurie voor:
  - ~ sartanen versus placebo of geen behandeling
  - ~ ACE-I versus bèta-blokkers
  - ~ ACE-I + calciumantagonisten versus alleen ACE-I
- geen verschil voor verdubbeling van het serumcreatinine en optreden van terminale nierinsufficiëntie
- ongewenste effecten: significant meer hoest met ACE-I versus placebo of geen behandeling (N=6; n=11 791): RR van 1,84 met 95% BI van 1,24 tot 2,72; NNH van 167.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ACE-I een preventief effect hebben op de ontwikkeling van diabetische nefropathie en op de globale mortaliteit bij diabetici met een normale nierfunctie, en daarom kunnen ingezet worden bij deze populatie. Er zijn meer gegevens nodig om de plaats van sartanen en andere antihypertensiva te bepalen bij de preventie van diabetische nefropathie.

Financiering van de studie niet vermeld.

**Belangenconflicten van de auteurs** de eerste auteur kreeg vergoedingen van de farmaceutische firma's Pfizer en Amgen; de tweede auteur kreeg vergoedingen van wetenschappelijke stichtingen in Australië (Heart Foundation of Australia, Australian National Health and Medical Research Council- NHMRC) en van de firma's Roche, Servier and Astra Zeneca, kreeg ook financiering voor een klinische studie van Baxter, en is lid van stuurgroepen van onderzoeken gefinancierd door Johnson and Johnson, Boehringer Ingelheim, Vitae en Abbott; de derde auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van de firma Amgen.



## Methodologische beschouwingen

De zoekstrategie voor dit systematisch literatuuroverzicht is duidelijk beschreven: selectie volgens vooraf vastgelegde criteria door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar en met consensusbeoordeling bij discordantie; gestandaardiseerde extractie en verwerking van de gegevens; samenvatting van de zoekresultaten in een gedetailleerd stroomdiagram. Twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies op de klassieke vormen van bias: sequentie en geheimhouding van de toewijzing, blinding en onvolledige of selectieve vermelding van de resultaten. De patiëntkenmerken, de in- en exclusiecriteria, de gekozen uitkomstmaten en de andere kenmerken van de geïncludeerde studies zijn voor iedere studie afzonderlijk samengevat in een tabel. De analyses gebeurden met het random effects model. De auteurs onderzochten de heterogeniteit met de  $\text{Chi}^2$ ,  $I^2$  en  $\text{Tau}^2$  (voor variantie tussen de studies) en deden dit voor elke analyse; indien nodig spoorden ze de bron van de heterogeniteit op door middel van een subgroepenanalyse. Omwille van het kleine aantal studies in de verschillende meta-analyses, is er terecht geen funnel-plot weergegeven.

## Resultaten in perspectief

Als lezer zou je op basis van dit literatuuroverzicht kunnen besluiten dat bij iedere patiënt met diabetes een ACE-inhibitor is aanbevolen. Een dergelijk besluit vraagt evenwel om een diepgaande nuancering die we hier samenvatten in enkele punten.

- **Wat is de plaats van de risicofactor 'bloeddruk' in de oorzakelijke keten tussen diabetes en nefropathie?** Glomerulopathie (syndroom van Kimmelstiel-Wilson, beschreven in 1936) treft patiënten met type 1-diabetes. Bij deze patiënten is hyperglykemie centraal voor het optreden van micro-albuminurie en hypertensie speelt pas nadien een rol<sup>3</sup>. In de hier besproken meta-analyse is de gemiddelde glykemiecontrole ofwel niet vermeld ofwel alarmerend ( $\text{HbA1c} > 8\%$  op het einde van de studie). Andere patiëntkenmerken zijn niet in detail beschreven: het belang van hypertensie, tabagisme, enz...

## Besluit van Minerva

Deze meta-analyse heeft methodologische beperkingen die de interpretatie bemoeilijken. De resultaten tonen het nut aan van ACE-I voor de preventie van micro- en macro-albuminurie en voor een daling in globale mortaliteit bij patiënten met type 1- of type 2-diabetes zonder initieel nierlijden, al dan niet met hypertensie en met een initieel zeer variabel risico. De meta-analyse laat niet toe om de effectgrootte te bepalen in functie van het initiële risico. Voor de andere antihypertensiva waaronder de sartanen zijn deze effecten niet aangetoond.

## Voor de praktijk

De Belgische richtlijn over type 2-diabetes<sup>13</sup> stelt dat het nuttig is om bij diabetes de bloeddruk onder controle te houden, zonder een voorkeur te geven aan een bepaald antihypertensivum. De richtlijn spreekt zich niet uit over de preventie van diabetische nefropatie, maar wijst op het nut van ACE-I voor een strikte bloeddrukcontrole in het geval van micro-albuminurie, omdat ACE-I de enige antihypertensiva zijn waarvan is aangetoond dat ze de mortaliteit reduceren.

De hier besproken meta-analyse zou het nut van ACE-I uitbreiden tot de preventie van micro-albuminurie en een daling van de globale mortaliteit bij diabetici met of zonder hypertensie. Omwille van de methodologische beperkingen van deze meta-analyse worden de huidige actuele aanbevelingen evenwel niet in vraag gesteld.

- **Is het adequaat om type 1-diabetes en type 2-diabetes samen te analyseren?** Bij type 1-diabetes treedt nierlijden op binnen de 5 tot 15 jaar; er zijn verschillende risicofactoren voor de ontwikkeling van micro-albuminurie: slechte gemiddelde glykemiecontrole, abnormale bloeddrukwaarden, tabagisme en dyslipidemie; de progressie naar macro-albuminurie verloopt traag en treft een minderheid van de patiënten<sup>4</sup>. Type 1-diabetespatiënten met nierlijden hebben een hoger risico van mortaliteit dan de algemene bevolking<sup>5</sup>. Dit alles geldt grosso-modo ook voor type 2-diabetes, met inbegrip van het hogere sterfterisico bij patiënten met micro-albuminurie<sup>6</sup>, maar het lijkt logisch dat bij type 2-diabetes meerdere oorzaken een rol kunnen spelen en in de hier besproken meta-analyse zijn grotendeels patiënten met type 2-diabetes geïncludeerd. Of deze andere risicofactoren adequaat behandeld werden, is niet vermeld. We weten dus niet precies welke het relatieve aandeel is van de ACE-I in de gunstige resultaten van deze meta-analyse.

- **Is micro-albuminurie een adequate intermediaire uitkomstmaat voor het testen van de hypothese?** Verschillende argumenten doen aannemen dat micro-albuminurie bij een groot deel van de patiënten een marker is voor macro-vasculaire en niet voor micro-vasculaire endotheeldysfunctie<sup>7</sup>. Micro-albuminurie kiezen als uitkomstmaat voor nierlijden is dus riskant. Deze publicatie vermeldt geen initiële patiëntkenmerken en brengt geen formeel bewijs aan dat ACE-I werkzaam zijn voor de primaire preventie van microvasculaire niercomplicaties bij diabetes; de afwezigheid van een significant effect op feitelijke criteria (verdubbeling van het serumcreatinine) kan weliswaar verklaard worden door de korte onderzoeksduur (max. 72 maanden), maar de globale daling in mortaliteit daartegenover kan zeker niet te wijten zijn aan een vermindering in aantal belangrijke niergebeurtenissen.

- **Welke betekenis moeten we dan geven aan het effect dat in deze meta-analyse is vastgesteld op mortaliteit?** Atheromatose is een complex fenomeen, waarbij in de oorzakelijke keten angiotensine-II is betrokken<sup>8</sup>. Een mogelijke interpretatie zou kunnen zijn dat ACE-I niet (alleen) door hun werking op de bloeddrukwaarden (en de nefropathie), maar door hun effect op de macrovasculaire endotheelfunctie een significant effect hebben op de daling van de mortaliteit, zoals ook is vastgesteld bij patiënten zonder diabetes<sup>9</sup>.

- **Welke zijn de klinische gevolgen?** In de hier besproken meta-analyse bedraagt de NNT om over ongeveer 4 jaar 1 fatale gebeurtenis te vermijden 100 (gegevens op langere termijn ontbreken); deze NNT komt overeen met de NNT van 50 die is vastgesteld in secundaire preventie<sup>10</sup>. Waarschijnlijk hebben we hier te maken met een 'verdunningseffect' van de werking van de ACE-I dat verband houdt met de patiëntkenmerken: de ADVANCE-studie<sup>11</sup> met het grootste aantal patiënten (7 877 van de 11 906) in de meta-analyse over ACE-I en preventie, includeert patiënten met type 2-diabetes en een hoog cardiovasculair risico. Hetzelfde geldt voor de (MICRO) HOPE-studie<sup>12</sup> in de meta-analyse over mortaliteit. Het werkingsmechanisme van de ACE-I gaat blijkbaar verder dan alleen een antihypertensieve werking; bij een initieel hoger cardiovasculair risico zou de werkzaamheid van ACE-I groter kunnen zijn (volgens de hier besproken meta-analyse niet verdedigbaar). Voor de sartanen is een dergelijk bewijs niet beschikbaar.

Referenties zie website

# Wat is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD?

## Achtergrond

Volgens de GOLD-richtlijnen zijn onder meer langwerkende bronchodilatoren aanbevolen voor de behandeling van COPD<sup>1</sup>. Tiotropium was tot voor kort het enige langwerkende anticholinergicum (LAMA, langwerkende muscarinereceptorantagonist) met COPD als indicatie. Acclidinium is een ander langwerkend anticholinergicum dat geregistreerd is voor COPD<sup>2</sup>. In België is recent een derde langwerkend anticholinergicum geregistreerd en ge-commercialiseerd, namelijk glycopyrronium. Glycopyrronium heeft al andere geregistreerde indicaties (anesthesie) of een off-label gebruik (palliatieve zorg). Het is dus belangrijk om het (eventuele) nut van glycopyrronium na te gaan voor de behandeling van COPD.

## Klinische vraag

Is het anticholinergicum glycopyrronium werkzaam en veilig voor de behandeling van COPD bij 40-plussers, versus placebo en versus een andere anticholinerge behandeling?

## Samenvatting

### Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Referentie

Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the CLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Bestudeerde populatie

- 1 066 patiënten, minstens 40 jaar oud (gemiddeld tussen 63 en 64 jaar), rokers met  $\geq 10$  pakjaren, eensecondewaarde (ESW) na bronchodilatatie  $< 80\%$  en  $\geq 30\%$  van de voorspelde waarde, Tiffeneau-index  $< 0,70$ , 63 tot 65% mannen, slechts 26% van de deelnemers had in het voorbije jaar één of meerdere exacerbaties van COPD
- exclusiecriteria: lage luchtweginfectie in de laatste 6 maanden, andere respiratoire aandoening, astma, kanker, lang QT-syndroom of QTc  $> 450$  ms voor mannen en  $> 470$  ms voor vrouwen; symptomatische prostaathypertrofie, obstructie ter hoogte van de blaashals, nierinsufficiëntie, urineretentie, geslotenhoekglaucoom, alpha-1-antitrypsine-deficiëntie.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie; open-label onderzoekarm met tiotropium
- behandeling: glycopyrronium 50  $\mu\text{g}$  eenmaal per dag ( $n=513$ ) versus placebo eenmaal per dag ( $n=245$ ) (beide in inhalatie toegediend via Breezhaler) of versus open-label tiotropium 18  $\mu\text{g}$  eenmaal per dag via Handihaler ( $n=253$ )
- studieduur: **wash-out periode** van 2 dagen (LABA en ICS/LABA) tot 7 dagen (LAMA), **inlooperperiode** van 14 dagen en behandelingsduur van 52 weken.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde verandering van de ESW versus placebo (gemeten na inname, juist vóór de inname van de volgende dosis) na 12 weken behandeling
- secundaire uitkomstmaten: dyspnoe (evaluatie op basis van de TDI-score) in week 26; gezondheidstoestand (**SCRQ-score**) in week 52; tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie van COPD; gemiddelde dosis salbutamol als noodmedicatie over 52 weken; inspiratoire capaciteit, ESW en inspiratoire vitale capaciteit op het einde van dag 1 en in de weken 12 en 52.

## Resultaten

- slechts 76% van de deelnemers beëindigt de studie; meer studie-uitval in de placebogroep (28,3%)
- primaire uitkomstmaat: minder gemiddelde verslechtering in week 12 versus placebo voor glycopyrronium met een verschil van 97 ml (95% BI van 64,6 tot 130,2) en voor tiotropium met een verschil

van 83 ml (95% BI van 45,6 tot 121,4); het voordeel blijft behouden in de weken 26 en 52, maar met een uiteindelijke verslechtering van de ESW in de 3 onderzoeksgroepen

- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ TDI-score in week 26: 2,13 in de glycopyrroniumgroep en 1,32 in de placebogroep, met een verschil van 0,81 (95% BI van 0,299 tot 1,320;  $p=0,002$ ); gelijklopende resultaten voor tiotropium ( $2,26 \pm 0,281$ ) met een verschil van 0,94 (95% BI van 0,356 tot 1,521;  $p=0,002$ )
  - ~ SCRQ-score voor de gezondheidstoestand in week 52: statistisch significant, maar klinisch niet-relevant verschil voor glycopyrronium (en tiotropium) versus placebo
  - ~ tijd tot de eerste matige tot ernstige exacerbatie: significant langer voor glycopyrronium versus placebo: **HR** 0,66 (95% BI van 0,52 tot 0,85;  $p=0,001$ ; **NNT** 13,27); gelijklopende resultaten voor tiotropium versus placebo: HR 0,61 (95% BI van 0,456 tot 0,821;  $p=0,001$ )
  - ~ nood aan gebruik van salbutamol: significant minder nood versus placebo met glycopyrronium ( $p=0,039$ ) (en met tiotropium)
  - ~ het bronchodilerende effect na de eerste toediening treedt sneller op bij glycopyrronium dan bij tiotropium
- ongewenste effecten: globaal gezien geen verschil tussen de 3 groepen; meer exacerbaties in de placebogroep; meer ernstige ongewenste effecten in de placebogroep en in de tiotropiumgroep (zonder statistische analyse); bij 4 patiënten (8%) in de glycopyrroniumgroep is voorkamerfibrillatie vastgesteld versus 0 in de placebogroep.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat glycopyrronium leidt tot een significante verbetering van de longfunctie, dyspnoe, gezondheidstoestand en exacerbaties, en tot een vermindering in het gebruik van kortwerkende bronchodilatatie in vergelijking met placebo. Het effect is vergelijkbaar met het effect van tiotropium. Glycopyrronium kan bij COPD-patiënten een alternatieve keuze zijn onder de langwerkende muscarinereceptorantagonisten.

Financiering van de studie: Novartis Pharma AC

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur gaf voordrachten, was onderzoeksverantwoordelijke of zetelde in wetenschappelijke raden voor talrijke farmaceutische firma's, waaronder Novartis; de tweede auteur deed consultancy voor Novartis en de overige 6 auteurs zijn werknemers van Novartis.

## Methodologische beschouwingen

De opzet en het protocol van deze studie roepen veel bedenkingen op. De studie is dubbelblind voor de glycopyrronium- en de placebogroep, maar open-label voor de tiotropiumgroep. Tiotropium is hier het actieve vergelijkingsproduct, maar een rechtstreekse vergelijking met glycopyrronium is dus niet mogelijk. De keuze van de ESW in week 12 als primaire uitkomstmaat is merkwaardig: de ESW is een intermediair eindpunt en de studie duurde 52 weken. Voor de andere (secundaire) uitkomstmaten kozen de auteurs voor verschillende evaluatiemomenten (12, 26 en 52 weken) zonder dit te verantwoorden.

## Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert COPD-patiënten waarvan 64,5% met matige en 35,5% met ernstige COPD, 73% zonder exacerbaties in de voorgeschiedenis en slechts 6,6% met minstens 2 exacerbaties. Voor de patiënten zonder exacerbaties van COPD gedurende de 52 weken van de studie geven de auteurs geen resultaten weer. In hun artikel publiceren ze wel een **Kaplan-Meier** grafiek waarop we kunnen zien dat ongeveer 66% van de patiënten in de tiotropiumgroep, 63% in de glycopyrroniumgroep en 55% in de placebogroep gedurende de 52 weken exacerbatievrij waren, wat neerkomt op een verschil van 8% tussen de glycopyrronium- en de placebogroep.

De mindere mate van verslechtering van de ESW in de glycopyrronium- en de tiotropiumgroep in vergelijking met placebo blijft in absolute waarde onder de drempel voor een klinisch relevante verbetering (100-140 ml, over het algemeen aanvaard in studieprotocollen). Net zoals we opmerkten bij de bespreking van de aclidiniumstudies in Minerva<sup>2</sup>, is in de hier besproken GLOW2-studie de daling van de ESW in de placebogroep (gemiddeld verminderd met 85 ml over 1 jaar) groter dan de daling die we over het algemeen in de praktijk vaststellen ( $\pm 60$  ml over

1 jaar). Deze evolutie en gedeeltelijk ook de omvang van het evolutieve verschil zouden het gevolg kunnen zijn van de verplichting in de placebogroep om te stoppen met het anticholinergicum (25% van de patiënten nam een anticholinergicum vóór de randomisatie). De ESW-waarden blijven gradueel dalen tijdens de 52 weken. Ook voor glycopyrronium is een vergelijking op langere termijn noodzakelijk. In de weken 12, 26 en 52 is het verschil op de TDI-score klinisch niet relevant (1 eenheid). Hetzelfde geldt voor de SCRQ-score op dezelfde tijdstippen. De langere tijd tot het optreden van een exacerbatie lijkt in de studie het enige klinische voordeel te zijn van glycopyrronium versus placebo. Ook dit eindpunt is een secundaire uitkomstmaat. Over 52 weken vermelden de auteurs een incidentie van 0,54 exacerbaties in de glycopyrroniumgroep en 0,80 in de placebogroep, wat een absoluut verschil betekent van 0,26 matige tot ernstige exacerbaties. Ze berekenen een NNT voor glycopyrronium van 13,27 over de 52 weken (en een NNT van 10,04 voor tiotropium) op basis van de gegevens van de Kaplan-Meier grafiek, wat volgens de berekeningswijze van Suissa<sup>3</sup> correct is. Ten slotte is de nood aan kortwerkende bronchodilatatie statistisch significant minder met glycopyrronium, maar in absolute cijfers betekent dit slechts 0,37 inhalaties meer in de placebogroep vergeleken met de glycopyrroniumgroep. De klinische relevantie van dit resultaat is waarschijnlijk nihil.

## Andere studies en alternatieven

Ongeveer 1 jaar voorafgaand aan de publicatie van de hier besproken GLOW2-studie verscheen de GLOW1-studie<sup>4</sup>. De GLOW1-studie vergeleek glycopyrronium met placebo bij 822 patiënten met vrijwel dezelfde kenmerken als in de GLOW2-studie. Over een behandelingsperiode van 26 weken bedroeg het gemiddelde verschil voor de ESW (primaire uitkomstmaat) 113 ml ( $\pm 16,5$ ). De klinische relevantie van dit resultaat is eveneens voor discussie vatbaar. Glycopyrronium leidt ook tot een significante meerwaarde op het vlak van matige tot ernstige exacerbaties (met hospitalisatie) en op het vlak van nood aan andere inhalatiemedicatie. In 2012 publiceerden Beeh et al. de GLOW3-studie<sup>5</sup>. In deze studie evalueerden de auteurs het effect van glycopyrronium versus placebo op de inspanningstolerantie bij 108 patiënten met COPD. Glycopyrronium was hier superieur aan placebo. Ten slotte is er nog de open-label GLOW4-studie die alleen in abstractvorm is verschenen naar aanleiding van een congres. Deze studie bij 163 Japanners vergeleek de werkzaamheid en de tolerantie van glycopyrronium met tiotropium en kon geen verschil vaststellen op het vlak van ongewenste effecten.

## Ongewenste effecten

De samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) vermeldt de volgende meest frequente ongewenste effecten met glycopyrronium: lopende of verstopte neus, slaapproblemen, hoofdpijn, droge mond, diarree en urineweginfectie. In zijn evaluatierapport vermeldt het EMA dat een veiligheidsstudie is gevraagd aan de firma (Post-Authorisation Safety Study – PASS) met monitoring van de cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen bij patiënten die glycopyrronium in inhalatievorm gebruiken<sup>6</sup>.

Referenties zie website

Productnamen  
Glycopyrronium: Seebri Breezhaler®  
Aclidinium: Breetaris®  
Tiotropium: Spiriva®

## Besluit van Minerva

Deze RCT met een dubbelblinde vergelijking van glycopyrronium versus placebo toont een statistisch significante meerwaarde aan van glycopyrronium voor verschillende spirometrische criteria (waaronder de evolutie van de ESW, de primaire uitkomstmaat). Voor sommige klinische criteria (exacerbaties, dyspnoescore) zijn de resultaten ook gunstig, maar de resultaten op het vlak van kwaliteit van leven (SCRQ) zijn klinisch niet relevant en het zijn allemaal secundaire uitkomstmaten; deze resultaten vragen dus om bevestiging. De vergelijking met het actieve product tiotropium gebeurde open-label en het verschil dat de auteurs vaststelden tussen glycopyrronium en tiotropium voor de werkzaamheid en de veiligheid is dus eerder indicatief.

## Voor de praktijk

De GOLD-richtlijn van 2013 stelt voor om COPD-patiënten onder te verdelen in 4 risicogroepen in functie van het risico van exacerbaties en symptomen. Over deze classificatie is er geen consensus onder de Belgische experts en het nut van de voorgestelde nieuwe onderverdeling is niet gevalideerd voor de aanpak van COPD<sup>7</sup>.

Bij exacerbaties of aanhoudende dyspnoe met kortwerkende bronchodilatatie raadt de richtlijn van NICE een langwerkend bèta-2-mimeticum (LABA) of een langwerkend anticholinergicum (LAMA) aan (of LABA/LAMA + een inhalatiecorticosteroid bij een ESW <50%; aanbeveling met een zwak tot matig niveau van bewijskracht)<sup>8</sup>. Tiotropium is het enige langwerkend anticholinergicum met een goed onderbouwde en langdurige evaluatie. De hier besproken RCT en de gepubliceerde literatuur laten niet toe om tiotropium en glycopyrronium nauwkeurig met elkaar te vergelijken. De werkzaamheid en de veiligheid van glycopyrronium op lange termijn moeten nog onderzocht worden.



### Achtergrond

Volgens een schatting van Alzheimer Disease International zal het aantal personen met dementie wereldwijd stijgen tot 115 miljoen in 2050<sup>1</sup>. Tot 88% onder hen zou te kampen hebben met psychische en gedragsproblemen gerelateerd aan dementie<sup>2</sup>. Vooral dit soort problemen vormt voor de thuiszorg de grootste belasting en is vaak aanleiding voor een opname in een zorgcentrum<sup>3</sup>. De resultaten van de studies over het effect van een medicamenteuze aanpak zijn niet overtuigend<sup>4</sup>. Bij de doelstellingen van de aanpak van dementie citeert de WGO onder meer herkenning en behandeling van psychische en gedragsproblemen bij de persoon met dementie en informatieverstrekking en ondersteuning op lange termijn voor de zorgverleners<sup>1</sup>. Tot op heden is er nog geen systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse gepubliceerd over de niet-medicamenteuze aanpak in de thuiszorg met evaluatie van het effect van interventies bij zorgverlenende familieleden op de aanpak van gedragsproblemen en psychologische symptomen bij personen met dementie.

Heeft een niet-medicamenteuze aanpak door een zorgverlenend familielid een klinisch effect op psychologische symptomen en gedragsproblemen bij dementie?

## Samenvatting

### Duiding

Michel De Jonghe,  
Centre Académique de  
Médecine Générale,  
Université Catholique de  
Louvain

### Referentie

Brodsky D, Arasaratnam B. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PsycINFO, PubMed, EMBASE en Scopus (1985 tot juli 2010).

### Geselecteerde studies

- 23 studies die de werkzaamheid evalueren van een niet-medicamenteuze aanpak door een familielid van de deelnemer met dementie; 16 RCT's en 7 RCT's zonder beschrijving van de randomisatiemethode
- minstens 6 deelnemers vereist per studie
- interventies in de studies onderverdeeld in 6 categorieën: vaardigheidstraining voor zorgverleners, educatie voor zorgverleners, activiteitenplanning en aanpassing van de omgeving voor de persoon met dementie, bevordering van ondersteuning van de zorgverleners, zelfhulptechnieken voor zorgverleners, en tenslotte een categorie met varia; elk van deze categorieën bevat verschillende interventie-elementen
- duur van de studies: 6 weken tot 24 maanden
- exclusie: studies over respijtzorg en over de medicamenteuze aanpak van psychische en gedragsproblemen bij dementie, review artikelen, studies die de psychische en gedragsproblemen niet afzonderlijk analyseerden of niet kwantificeerden
- literatuuronderzoek beperkt tot Engelstalige publicaties.

### Bestudeerde populatie

- personen met dementie
- exclusie van patiënten met schizofrenie en met bipolaire stoornissen.

## Uitkomstmeting

- bij de personen met dementie: ernst (the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease rating Scale) of frequentie (the Revised Memory and Behavior Problem Checklist) van gedragsproblemen, van psychologische problemen of van beiden (the Neuropsychiatry Inventory)
- bij de verzorgende familieleden: vermindering in ernst van de reactie op de symptomen bij de persoon met dementie (the Neuropsychiatry Inventory; the Revised Memory and Behavior Problem Checklist)

toory; the Revised Memory and Behavior Problem Checklist)

- indien mogelijk meta-analyse met pooling van de resultaten volgens het **random effects model**.

## Resultaten

- vermindering van psychische en gedragsproblemen: effectgrootte (**Cohen's d**) van 0,34 met 95% BI van 0,20 tot 0,48; z-score=4,87; p<0,01
- verbetering van de reacties van de verzorgende familieleden op psychische en gedragsproblemen bij de persoon met dementie: effectgrootte van 0,15 met 95% BI van 0,04 tot 0,26; z-score=2,76; p=0,006.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een niet-medicamenteuze interventie door een verzorgend familielid de frequentie en de ernst van de psychische en gedragsproblemen bij dementie vermindert met een effectgrootte die minstens equivalent is aan een medicamenteuze aanpak en ook leidt tot een verbetering van de reacties van de verzorgende familieleden op deze problemen. De meest succesvolle interventies zijn de interventies met 9 tot 12 sessies gericht op de persoon met dementie en zijn zorgverlener, die meerdere componenten bevatten en die individueel thuis plaatsvinden over 3 tot 6 maanden met een regelmatige follow-up.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de eerste auteur kreeg vergoedingen van verschillende firma's voor consultancy, reiskosten en onderzoek; de tweede auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.



## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten systematisch in 4 databanken en beoordeelden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van 15 studies volgens de NHMRC-criteria (National Health and Medical Research) die een niveau van evidentie toekennen aan de interventies, wat niet overeenkomt met de actuele aanbevelingen voor selectie en methodologische evaluatie van studies. De auteurs beperkten zich tot Engelstalige publicaties. De zoektermen zijn duidelijk beschreven; de zoekstrategie beperkte zich tot titels en abstracts. De auteurs includeerden studies met minstens 6 deelnemers, waardoor de betrouwbaarheid van de statistische resultaten in het gedrang komt. Ze geven geen klinische omschrijving van dementie. Alle informatie over de meetinstrumenten om de ernst en de frequentie van dementie bij aanvang van de studie en tijdens het verloop ervan te evalueren, is online beschikbaar. De interventies waarmee ze vergelijken (gebruikelijke zorg of andere interventies) zijn niet beschreven. We weten niet of de evolutie gemeten is door de persoon zelf, door het verzorgend familielid of door een onafhankelijke onderzoeker/clinicus. Ook over eventuele co-morbiditeit is er niets vermeld.

## Interpretatie van de resultaten

In een meta-analyse kan het kwantitatieve belang van de werkzaamheid van een interventie uitgedrukt worden in 'effectgrootte'. De resultaten van de verschillende studies in de meta-analyse kunnen in dit geval gepoold worden met een gestandaardiseerde effectgrootte voor iedere studie<sup>5</sup>. Cohen's *d* is één van de vijf methoden om de effectgrootte te berekenen en wordt gebruikt als studies de werkzaamheid van een interventie rapporteren als een continue variabele, zoals bv. een score op een vragenlijst<sup>5</sup>. De keuze van de meetinstrumenten is in dit geval dus belangrijk. In deze meta-analyse kozen de auteurs voor de Revised Memory and Behavior Problem Checklist (24 items): een derde van de items handelt over dagelijkse activiteiten, een derde over depressieve symptomen en een derde over gedragsproblemen. Een gering effect op dagelijkse activiteiten en depressieve symptomen kan op die manier het eventuele significante effect op gedragsproblemen verdunnen en de effectgrootte beperken.

## Besluit van Minerva

Dit literatuuroverzicht van matige methodologische kwaliteit over de niet-medicamenteuze aanpak van psychische en gedragsproblemen bij dementie in de thuiszorg door een zorgverlenend familielid, bevestigt de noodzaak van interventies met meerdere componenten, gericht op de noden van de zorgverleners.

## Voor de praktijk

We beschikken momenteel niet over duidelijke en gedetailleerde Belgische richtlijnen over de klinische werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapeutische opties die zorgverlenende familieleden kunnen opnemen bij psychische en gedragsproblemen van een naaste met dementie. De NHG-Standaard over dementie geeft specifieke richtlijnen over psychosociale interventies door de mantelzorger<sup>9</sup>.

Deze meta-analyse bevestigt evenwel de resultaten van het KCE-rapport over dementie, gepubliceerd in 2011<sup>8</sup>. Het KCE besluit dat interventies met meerdere componenten de opname van de persoon met dementie in een zorgcentrum kunnen uitstellen en de gemoedstoestand, het welzijn en de kwaliteit van leven van de mantelzorger kunnen verbeteren, mits aanpassing van de interventies aan de noden van de zorgverleners.

Conventioneel wordt aangenomen dat een Cohen's *d* van 0,2 wijst op een gering effect<sup>5</sup>; anders geformuleerd betekent het dat de score in de groep met gebruikelijke zorg bij 58% van de patiënten slechter was dan de score die men vaststelde in de interventiegroep. De auteurs vermelden nog andere problemen bij de interpretatie van de resultaten. Zo hanteerden niet alle studies gedragsproblemen als uitkomstmaat, bevatten de interventies meerdere componenten en is de duurzaamheid van de interventie op lange termijn niet onderzocht. Het is dus moeilijk om relevante conclusies te trekken voor de klinische praktijk. Deze meta-analyse illustreert een probleem dat we reeds aanhaalden in enkele editoria's van Minerva<sup>6,7</sup>. Wat is de doelstelling van een interventie in de gezondheidszorg: een verbetering van de kwaliteit van leven van de mantelzorger en/of van de persoon met dementie? het aantal opnames in een zorgcentrum verminderen of deze uitstellen? De hier besproken meta-analyse evalueert de kwaliteit van leven van patiënten en van hun mantelzorgers en toont aan dat een interventie met meerdere componenten een effect heeft op de zorg voor personen met dementie, zonder te kunnen aantonen welke elementen van de interventie het meeste effect hebben. Volstaan de huidige middelen in de Belgische context zowel op het humane als op het financiële vlak, om deze interventies mogelijk te maken?

## Andere studies

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) publiceerde in 2011 een rapport van goede methodologische kwaliteit over de werkzaamheid van niet-medicamenteuze behandelingen van dementie, zowel thuis als in een zorgcentrum<sup>8</sup>. Alle geraadpleegde experts kenden een niveau van sterke evidentie (1B) toe aan gecombineerde psycho-educatieve/psychosociale interventies waarbij de capaciteiten van de zorgverleners ontwikkeld worden (strategieën om stress te controleren, om het hoofd te bieden aan gedragsproblemen, om de werkbelasting te verminderen en om meer voldoening te halen uit de zorg). Deze interventies zijn meestal doeltreffend, kunnen de opname in een zorgcentrum uitstellen en hebben een positief effect op de gemoedstoestand, het welzijn en de kwaliteit van leven van de zorgverlener. Er zijn evenwel 2 voorwaarden: de interventies moeten bestaan uit meerdere componenten en niet uit 1 incidentele interventie. Componenten kunnen zijn: adviesessies van 30 tot 90 minuten, deelname aan ondersteuningsgroepen, telefonisch advies, evaluatie van de individuele situatie van de patiënt, verwijzing naar een psychiater, deelname aan een netwerk onder families. De optimale frequentie van deze interventies is niet aangetoond. Interventies met een positief resultaat zijn afgestemd op de patiënt, de zorgverleners en de context, en zijn ontwikkeld voor een bepaalde leefomgeving, waardoor aanpassing aan de eigen leefomgeving van de patiënt vereist is<sup>8</sup>. Dit heeft gevolgen voor de organisatie van de gezondheidszorg in België, voor de rol van iedere professionele gezondheidswerker en mantelzorger en ook voor het multidisciplinair overleg bij een chronische aandoening zoals dementie.

Referenties zie website

### Achtergrond

De traditionele mediterrane voedingswijze bestaat uit een hoge inname van olijfolie, fruit, noten, groenten en granen, een matige inname van vis, gevogelte en wijn en een lage consumptie van melkproducten, rood vlees en zoetwaren. Verschillende observationele studies en een klinische studie in secundaire preventie hebben aangetoond dat deze voedingswijze het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen kan verminderen<sup>1</sup>. In verschillende klinische studies met een klein aantal deelnemers is overigens aangetoond dat een mediterrane voedingspatroon een gunstig effect heeft op de risicofactoren voor cardiovasculaire gebeurtenissen<sup>2</sup>. Het reële effect van een mediterrane voeding voor primaire cardiovasculaire preventie is tot nu toe nog niet onderzocht in een prospectieve studie.

Kan een mediterrane dieet in primaire preventie het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verminderen?

### Samenvatting

#### Duiding

Dominique Roberfroid, médecin épidémiologiste au Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

#### Referentie

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

### Bestudeerde populatie

- 7 447 deelnemers waarvan 3 165 mannen tussen 55 en 80 jaar en 4 282 vrouwen tussen 60 en 80 jaar; zonder antecedenten van cardiovasculaire gebeurtenissen, met ofwel type 2-diabetes ofwel minstens 3 majeure cardiovasculaire risicofactoren (roken, hypertensie, verhoogd LDL-cholesterol, laag HDL-cholesterol, overgewicht of obesitas, familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige cardiovasculaire gebeurtenissen).

### Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie in Spanje (van 2003 tot 2011); 11 onderzoekscentra met elk minstens 1 voedingsdeskundige en 1 verpleegkundige die de deelnemers rekruteerden in ongeveer 20 eerstelijnspraktijken<sup>3</sup>
- toevallige toewijzing aan 3 groepen:
  - ~ interventie 1: mediterrane dieet met een supplement van 50 g extra-vierge olijfolie per dag
  - ~ interventie 2: mediterrane dieet met een supplement van 30 g noten per dag (15 g walnoten, 7,5 g hazelnoten en 7,5 g amandelen)
  - ~ controlegroep: advies om een vetarm dieet te volgen (dus ook geen olijfolie en noten)
- de supplementaire olijfolie en noten werden gratis ter beschikking gesteld van de studie; geen adviezen voor verminderde totale energieconsumptie, noch voor promotie van fysieke activiteiten
- mediterrane dieetgroepen: individuele en groepsessies met voedingsadvies om de 3 maanden
- controlegroep: voedingsadvies bij aanvang en verder jaarlijks een brochure met informatie over vetarme voeding; na wijziging van het protocol in 2006 ook voedingsadvies in groep om de 3 maanden
- mediane tijd van deelname aan de studie: 4,8 jaar.

### Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat van myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit, globale mortaliteit
- informatieverzameling over de gebeurtenissen via de deelnemers, de huisarts, een jaarlijkse raadpleging van het medisch dossier en een raadpleging van het nationaal mortaliteitsregister
- meetinstrumenten: jaarlijkse afname van een algemene medische vragenlijst, een vragenlijst over voedselinname en een vragenlijst over fysieke activiteiten
- evaluatie van de therapietrouw door controle van de urine op hydroxytyrosol (in de dieetgroep met

olijfoliesupplement) en van het alfa-linoleenzuurgehalte (in de dieetgroep met notensupplement) in random substeekproeven van deelnemers

- **intention to treat analyses, Cox regressiemodel.**

### Resultaten

- uitval van 2,8% na de eerste evaluatie; globale drop-out van 7,0%; meer drop-out in de controlegroep (11,3%) dan in de mediterrane dieetgroepen
- beide mediterrane dieetgroepen: hogere consumptie van olijfolie en noten, vis en groenten in vergelijking met de controlegroep
- controlegroep: geringe daling in het gebruik van vetten (39% energie uit vetten bij inclusie ten opzichte van 37% op het einde van de interventie; interventiegroepen: 41%)
- primaire uitkomstmaat: 8,1 per 1 000 persoonjaren in de dieetgroep met olijfolie, 8,0 in de dieetgroep met noten en 11,2 in de controlegroep; HR van 0,70 met 95% BI van 0,53 tot 0,91 voor de dieetgroep met olijfolie in vergelijking met de controlegroep en HR van 0,70 met 95% BI van 0,53 tot 0,94 voor de dieetgroep met noten in vergelijking met de controlegroep; de verbetering is binnen het eerste jaar na de start van de interventie zichtbaar (volgens de **Kaplan-Meier curves**); de resultaten van de multivariaat analyses waren gelijklopend
- secundaire uitkomstmaten: alleen een significante reductie van CVA in beide dieetgroepen versus de controlegroep.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een mediterrane dieet verrijkt met een supplement van extra-vierge olijfolie of van noten, de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen vermindert bij personen met een hoog cardiovasculair risico.

**Financiering van de studie** Spaanse overheid (agency for biomedical research); verschillende producenten stelden olijfolie en noten ter beschikking van de studie, maar kwamen in geen enkele fase van de studie tussen.

**Belangenconflicten van de auteurs** 13 van de 18 auteurs, onder meer de eerste auteur, verklaren deel uit te maken van wetenschappelijke adviesraden of stuurgroepen van verschillende instituten in het domein van voeding en/of kregen vergoedingen voor allerlei redenen van deze instituten of van andere (farmaceutische) firma's; de overige 5 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Dit is een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, het soort experimentele studie die het meest geschikt is om een causaal verband aan te tonen tussen de interventie en het vastgestelde effect. Op het vlak van de methodologie is een aantal zaken niet duidelijk (zie *tabel met de risico's van bias op de website*). De opzet en de uitvoering van de randomisatie zijn onvoldoende beschreven. In welke mate de toewijzing geheim gebeurde, is maar zeer gedeeltelijk gerapporteerd. De interventie zelf was niet geblindeerd (praktisch niet mogelijk), maar de toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde wel blind voor de interventie. Het risico van onvolledige rapportering van de resultaten is gering, aangezien de sensitiviteitsanalyses met imputatie van de ontbrekende gegevens tot gelijkaardige resultaten leidden. De auteurs vermelden de resultaten van alle vooraf vastgelegde uitkomstmaten (met supplementaire bijlagen op de website van de N Engl J Med).

De stratificatie van de analyses in functie van de individuele eerstelijnscentra (n=20) en de afzonderlijke onderzoekscentra (n=11) is niet erg transparant. De auteurs deden overigens ieder jaar een interimanalyse. In principe moest de studie 4 jaar duren, maar na 4 jaar besloot men de studie te verlengen tot 6 jaar met een vermindering van de steekproefgrootte. Hieruit leiden we af dat de verschillen tussen de onderzoeksgroepen na 4 jaar niet het nodige statistische significantieniveau haalden om zoveel interimanalyses uit te voeren (regel van O'Brien-Fleming), maar dat dit na 6 jaar wel het geval was. Het is dus niet zeer duidelijk of de studie vroegtijdig gestopt is, of de duur is aangepast aan de preliminaire resultaten van de interimanalyses... Ondanks deze beperkingen is de methodologische kwaliteit van de studie volgens de GRADE-richtlijnen<sup>4</sup> hoog tot matig.

## Resultaten in perspectief

Dit is de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde studie die in primaire preventie het effect onderzoekt van een mediterrane dieet op cardiovasculaire gebeurtenissen bij personen met een hoog cardiovasculair risico. De effectgrootte in deze studie (30% vermindering) is groot en benadert de effectgrootte die is vastgesteld met statines<sup>5</sup>. Het effect is merkwaardig genoeg reeds vroeg in de inter-

ventie merkbaar, namelijk tijdens het eerste jaar. Wanneer de auteurs de 49 (op 288 in het totaal) cardiovasculaire gebeurtenissen van het eerste jaar uitsluiten, zijn de verschillen tussen de groepen niet meer significant. Bij exclusie van de 89 klinische gebeurtenissen over de 4 jaar heen blijven de verschillen wel significant (*resultaten vermeld als appendix op de website van het tijdschrift*).

Het preventieve effect op de samengestelde uitkomstmaat is in de praktijk hoofdzakelijk te wijten aan het preventieve effect op CVA's. Dat stemt overeen met de resultaten van eerder observationeel onderzoek<sup>6,7</sup>. Een CVA heeft veel te maken met de bloeddruk en in een vroegere publicatie had men vastgesteld dat 3 maanden na de inclusie de bloeddruk daalde bij de deelnemers die olijfolie en noten hadden geconsumeerd<sup>8</sup>. In de hier besproken studie geven de auteurs jammer genoeg geen evolutie van de bloeddruk weer tijdens de follow-up. Hypertensie kwam bij de inclusie iets meer voor in de controlegroep dan in de interventiegroepen. In de multivariaatanalyses die hypertensie bij aanvang in rekening brachten, wijzigde het effect van de interventie echter niet.

De auteurs spreken wel over een effect van het mediterrane voedingspatroon, maar in de realiteit was er weinig verschil in dieet tussen de 3 groepen<sup>9</sup>. Het essentiële verschil tussen de groepen was de supplementaire inname van olijfolie en noten, met als gevolg een toename in mono- en poli-onverzadigde vetzuren en polyfenolen, en niet zozeer een verschil in voedingsadvies dat in de controlegroep blijkbaar weinig invloed heeft gehad op de voedselinname.

Of de consumptie van olijfolie en noten ook een dergelijk effect zou hebben bij personen met een ander voedingspatroon of met een ander cardiovasculair risicoprofiel dan de deelnemers aan deze studie, moet nog onderzocht worden. Voor sommige personen zal de kostprijs van olijfolie en noten een drempel zijn en daarom ware het interessant om na te gaan of kleinere hoeveelheden tot hetzelfde effect leiden. Ten slotte vermelden we nog dat het exclusie criterium 'moeite met het veranderen van voedingsgewoonten' de externe validiteit van deze studie enigszins op de helling zet.

## Ongewenste effecten

Ongewenste effecten zijn zeer zelden beschreven in deze publicatie, maar weinig waarschijnlijk.

Referenties zie *website*

## Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat in primaire preventie bij personen met een hoog cardiovasculair risico, extra-vierge olijfolie (50 g per dag) of noten (30 g per dag) toegevoegd aan een mediterrane dieet, significant de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen verminderen. Dat geldt in het bijzonder voor de preventie van CVA.

## Voor de praktijk

De Belgische richtlijn over cardiovasculair risicobeheer wijst op het belang van een gezonde en evenwichtige voeding<sup>10</sup>. Een mediterrane voedingswijze (meer olijfolie, noten, groenten en granen, en minder melkproducten, rood vlees en zoetwaren) lijkt na een infarct in vergelijking met de Westerse voedingsgewoonten, een gunstig effect te hebben op de reductie van de globale mortaliteit en van de cardiovasculaire sterfte + niet-fataal infarct (matige bewijskracht)<sup>11</sup>. In primaire preventie is dat effect nog niet aangetoond. Volgens de resultaten van de hier besproken studie zou een mediterrane dieet met extra inname van olijfolie en noten nuttig kunnen zijn in primaire preventie maar dan bij personen met een hoog cardiovasculair risico. We kunnen deze resultaten echter niet veralgemenen.

# Perifere neurostimulatie voor de preventie van migraine?

## Achtergrond

Migraine is een belangrijk probleem in de huisartspraktijk. De prevalentie wordt wereldwijd geschat op 8,4 tot 18%<sup>1</sup> en de incidentie in de huisartspraktijk in Vlaanderen bedroeg tussen 2008 en 2010 6,77 per 1 000 patiëntjaren<sup>2</sup>. Migraine is een zelflimiterende aandoening (mediane duur iets minder dan 24 u) en de prevalentie lijkt af te nemen vanaf 40-45 jaar<sup>3</sup>. De impact van migraine op het persoonlijke en op het socio-economische leven is echter groot. De actueel beschikbare profylactische behandelingen zijn maar gedeeltelijk werkzaam en de medicamenteuze preventie veroorzaakt ongewenste effecten<sup>4</sup>. In deze context vormt perifere neurostimulatie een alternatief dat het evalueren waard is.

## Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van stimulatie van de nervus trigeminus door middel van een transcutane supra-orbitale stimulator in vergelijking met shamstimulatie, voor de preventie van migraine bij volwassenen?

## Samenvatting

### Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

### Referentie

Schoenen J, Vander-smissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013;80:697-704.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Bestudeerde populatie

- 67 patiënten; rekrutering in 5 Belgische derdelijns hoofdpijncentra; gemiddelde leeftijd 36 jaar; historiek van migraine sedert gemiddeld 16 jaar; gemiddeld 4 migraine-aanvallen per maand; meerderheid vrouwen (91%)
- inclusiecriteria: patiënten tussen 18 en 65 jaar met minstens 2 migraine-aanvallen met of zonder aura per maand (volgens de International Classification of Headache Disorders (ICHD)-II)
- exclusiecriteria: profylactische behandelingen tijdens de 3 maanden voorafgaand aan de studie, falen van 3 goed uitgevoerde preventieve behandelingen, overgebruik van medicatie tegen hoofdpijn, frequente of chronische spanningshoofdpijn, andere ernstige neurologische of psychiatrische aandoeningen.

## Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie
- interventie: transcutane supra-orbitale neurostimulatie (gedurende 20 minuten per dag wordt een plakelektrode op het voorhoofd geplaatst die een intensiteit geeft van 16 mA) (n=34) versus shamstimulatie (zelfde toestel maar met een intensiteit van maximum 1 mA) (n=33)
- **inloophase** van 1 maand; nadien randomisatie van de deelnemers die nog steeds voldeden aan de inclusiecriteria en behandeling van 90 dagen
- follow-up na 45 dagen en op het einde van de behandeling
- observatie van de therapietrouw via een ingebouwd elektronisch systeem.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in gemiddeld aantal dagen met migraine, en percentage deelnemers met respons op de behandeling (=minstens een halvering van het aantal dagen met migraine per maand) tussen de maand van de inloophase en de derde maand van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: verschil in aantal dagen met migraine tussen de inloophase en het gemiddelde van de 3 maanden behandeling; verschil in aantal migraine-aanvallen per maand; verschil in frequentie van hoofdpijn per maand; verschil in gemiddelde ernst van hoofdpijn per dag met migraine; verschil in maandelijks gebruik van antimigrainemiddelen en in symptomen gerelateerd aan

migraine tussen de inloophase en de derde maand van de behandeling; percentage patiënten dat zich op het einde van de studie zeer tevreden, matig tevreden of niet tevreden verklaart.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ gemiddeld aantal dagen met migraine: statistisch significante daling in de echte stimulatiegroep (6,94 tijdens de inloophase versus 4,88 in de derde maand van de behandeling; verschil: -2,06 met 95% BI van -0,54 tot -3,58; p=0,023), maar niet in de shamstimulatiegroep (6,54 versus 6,22; verschil: 0,32 met 95% BI van 1,27 tot -0,63; p=0,608); verschil tussen beide groepen niet significant (p=0,054)
  - ~ percentage deelnemers met respons: 38,2% (95% BI van 21,9 tot 54,5) in de echte stimulatiegroep en 12,1% (95% BI van 1 tot 23,2) in de shamstimulatiegroep; significant verschil tussen beide groepen (p=0,023)
- secundaire uitkomstmaten: significant verschil tussen beide groepen voor het aantal migrainedagen per maand, het aantal dagen met alle vormen van hoofdpijn en het gebruik van antimigrainemiddelen (resultaten van alle secundaire uitkomstmaten: zie tabel website).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat transcutane supra-orbitale stimulatie met het hulpmiddel in deze studie werkzaam en veilig is voor de preventie van migraine. De therapeutische winst (26%) ligt dicht bij de winst die vastgesteld is voor andere preventieve medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen.

**Financiering van de studie** Waals gewest; de medische hulpmiddelen werden geleverd door STX-Med; de eerste auteur kreeg financiering van het NTWO België en van de Universiteit van Luik.

**Belangenconflicten van de auteurs** de eerste auteur doet consultancy voor en kreeg onderzoeksgelden van verschillende firma's die technologieën ontwikkelen voor neurostimulatie, en is ook lid van verschillende adviesraden in de V.S.; één auteur is lid van de wetenschappelijke adviesraad voor de firma Allerganil; de overige auteurs rapporteren geen belangenconflicten.



## Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze studie lijkt globaal gezien goed en correct beschreven in deze publicatie. De auteurs pasten intention to treat- en per protocolanalyses toe. De keuze van de primaire uitkomstmaten doet echter vragen rijzen. Het aantal dagen per maand met migraine is voor de International Headache Society (IHS, richtlijn 2000 waar de auteurs zelf naar verwijzen)<sup>5</sup> wel een aanvaardbare uitkomstmaat, maar de IHS stelt ook een tweede primair eindpunt voor, namelijk de frequentie van migraine-aanvallen.

De frequentie van de aanvallen is in de hier besproken studie slechts een secundaire uitkomstmaat en de resultaten voor dit eindpunt zijn overigens statistisch niet significant. Het percentage deelnemers met respons is voor de IHS een uitkomstmaat die relatief ongevoelig is voor het effect van een behandeling, maar die wel kan gebruikt worden in post-hoc analyses. Meestal is deze uitkomstmaat alleen nuttig voor de ontwikkeling van hypothesen.

De auteurs van de hier besproken studie bepaalden de steekproefgrootte en de power (80 %) in functie van het aantal deelnemers met respons en baseerden zich hiervoor op hun pilootstudie bij 10 migrainepatiënten. In deze pilootstudie was de frequentie van de migraine-aanvallen verminderd en 55% (5 op 9) van de patiënten was tevreden met de behandeling, maar de auteurs geven geen informatie over het aantal deelnemers met respons. Bij interpellatie van de auteurs stellen deze dat ze een post-hoc analyse uitvoerden, maar dat kunnen we niet verifiëren omdat het protocol van de studie niet vooraf is gepubliceerd.

Een follow-up van 3 maanden is voor de IHS 2000 minimaal en voor de IHS 2012<sup>6</sup> alleen aangewezen bij fase-2-studies.

De echte en de shamstimulator zijn identiek van uitzicht en maken hetzelfde geluid, maar alleen de echte stimulator veroorzaakt paresthesie, wat een risico van bias inhoudt op het vlak van blindering. Om dit risico te verminderen spraken onderzoekers en stafleden af om niet over deze sensorische perceptie te spreken met de patiënten. De redenen van studie-uitval zijn niet vermeld, wat vragen oproept voor een studie over de aanvaardbaarheid en de veiligheid van een behandeling.

## Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

Het nut van antidepressiva als profylactische behandeling van hoofdpijn, onder meer van migraine, kwam reeds ter sprake in Minerva<sup>7</sup>. De klinische vraag van de auteurs lijkt een relevante aanvulling, waarbij ze de uitdaging van een nieuw onderzoeksterrein niet uit de weg gaan. De klinische relevantie van de statistisch significante resultaten in deze studie blijft weliswaar een vraagteken. Als we, conform aan de IHS 2000 en 2012, de frequentie van migraine-aanvallen per maand als uitkomstmaat nemen, is er in de hier besproken studie een statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen. In deze studie is de frequentie echter maar een secundaire uitkomst. Voor één van de primaire uitkomstmaten (verschil in aantal dagen met migraine, het tweede aanvaarde eindpunt voor de IHS) is er geen statistisch significant verschil. De power van de studie was niet gebaseerd op deze 2 uitkomstmaten. Met deze bedenkingen in het achterhoofd, namelijk dat het om indirecte vergelijkingen gaat en dat er een tekort is aan statistische power, lijkt de effectgrootte voor het eindpunt 'aantal deelnemers met respons' kleiner (38% met 95% BI van 22 tot 54,5%) met reële stimulatie dan met topiramaat (35 tot 48%) of propranolol (57%)<sup>4</sup>. Zonder directe vergelijking tussen deze behandelingen kunnen we evenwel geen uitspraak doen over een meerwaarde van de ene behandeling boven de andere. De veiligheid en de aanvaardbaarheid scoren dan wel weer goed in de hier besproken studie: 70% van de patiënten is matig of zeer tevreden (ook al zijn de oorzaken voor de studie-uitval van 8 patiënten niet vermeld). De therapietrouw is op zijn minst suboptimaal: 61% in de echte stimulatiegroep en 54% in de shamstimulatiegroep. Dat kan te maken hebben met de relatief lange interventieduur (20 minuten per dag). Over een eventueel dosis-respons effect zijn er geen gegevens beschikbaar. Verder onderzoek is nodig om het effect van deze interventie te evalueren als aanvulling op een medicamenteuze behandeling bij (eerstelings)patiënten met meer ernstige vormen van migraine, en over een langere periode.

### Referenties

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001;21:774-7.
2. Intego. Gegevens op de website (10 juli 2013). <http://www.intego.be/Results/DiagnosesTot.aspx>
3. Morillo LE. Migraine headache in adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2011.
4. Transparantiefiches. Geneesmiddelen bij migraine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Mei 2012.
5. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C, et al; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-86.
6. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012; 32:6-38.
7. Chevalier P, Vanwelde A. Behandeling van chronische hoofdpijn met antidepressiva. *Minerva* 2011;10(8):93-4.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical guideline 150, September 2012.

Het dispositief Cefaly dat in deze studie wordt gebruikt, kost 295 euro en de elektrodes (1 elektrode kan 15 tot 30 maal gebruikt worden, soms meer), kosten 19 euro voor een pakje van 3 (<http://www.cefaly.com/en>).

## Besluit van Minerva

Transcutane supra-orbitale neurostimulatie kan een aantrekkelijke optie zijn voor de preventie van migraine, maar omwille van de methodologische beperkingen is deze studie alleen hypothesevormend en is verdere bevestiging noodzakelijk.

## Voor de praktijk

De Transparantiefiche over geneesmiddelen bij migraine stelt dat bij recidiverende migraine alleen medicamenteuze profylaxe goed onderbouwd is, waarbij bèta-blokkers eerste keuze zijn en natriumvalproaat, topiramaat, amitriptyline en flunarizine andere beschikbare opties zijn, zonder voorkeur voor één specifiek middel<sup>4</sup>. NICE stelt propranolol of topiramaat voor als eerste optie, in functie van de voorkeur van de patiënt, van eventuele co-morbiditeit en van het risico van ongewenste effecten<sup>8</sup>. NICE wijst bij gebruik van topiramaat ook op het risico van de teratogene effecten en interacties met hormonale anticonceptie. De hier besproken studie vormt geen aanleiding om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Pierre Chevalier  
Centre Académique de Médecine  
Générale, Université Catholique de  
Louvain

Tekst onder de  
verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

## Evaluatie van een geneesmiddel Waarom is een voldoende aantal patiënten vereist?

### Registratie van geneesmiddelen

Om de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel of van een referentiegeneesmiddel aan te tonen versus placebo, kan men met behulp van tabellen berekenen hoeveel patiënten moeten geïncludeerd worden in een studie. Hierbij wordt rekening gehouden met het te verwachten verschil in effect tussen de 2 behandelingen en met de power van de studie (over het algemeen 80 tot 90%), m.a.w. met de statistische kans van een studie om de nulhypothese te verwerpen en dus een eventueel bestaand verschil werkelijk te kunnen aantonen. Deze procedure is correct voor (superioriteits)studies, maar volstaat deze procedure ook bij de goedkeuring (registratie) van nieuwe geneesmiddelen? Het klinische ontwikkelingsprogramma vereist een zeker aantal studies, waaronder studies met voldoende power bij de doelgroep van het geneesmiddel. De duur van de studies is ook belangrijk, in functie van de te behandelen aandoening. Voor de evaluatie van de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel bij niet-levensbedreigende chronische aandoeningen, zijn de richtlijnen over steekproefgrootte en studieduur van overheidswege niet zeer duidelijk. Voor de evaluatie van de veiligheid van deze geneesmiddelen gebruiken zowel de EMA als de FDA de ICH E1-richtlijn<sup>1</sup> van de International Conference on Harmonisation (ICH). Deze ICH E1-richtlijn geeft 3 aanbevelingen: minstens 1 000 tot 1 500 patiënten moeten blootgesteld worden aan het geneesmiddel, 300 patiënten moeten het geneesmiddel gedurende 6 maanden gebruiken en 100 patiënten gedurende 12 maanden, zonder de keuze van deze aantallen te verantwoorden. In hoeverre worden deze aanbevelingen nageleefd?

### Europese dossiers

Nederlandse onderzoekers hebben de toelatingsdossiers getoetst van alle geneesmiddelen die zijn goedgekeurd tussen 2000 en 2010<sup>2</sup>. Ze identificeerden 200 nieuwe geneesmiddelen, waarvan 39 'weesgeneesmiddelen'. De standaardgeneesmiddelen zijn vóór de registratie getest bij mediaan 1 708 patiënten (IQR van 968 tot 3 195) en de weesgeneesmiddelen bij mediaan 438 patiënten (IQR van 132 tot 915). Geneesmiddelen voor chronisch gebruik zijn bij een groter aantal patiënten getest: mediaan 2 338 patiënten (IQR van 1 462 tot 4 135). Uit deze cijfers blijkt dat een kwart van de dossiers geen 1 500 patiënten includeert (zonder rekening te houden met de weesgeneesmiddelen).

7,1% van de standaardgeneesmiddelen is onderzocht op werkzaamheid en veiligheid bij minder dan 500 patiënten en 4,8% is onderzocht bij 500 tot 1 000 patiënten. Wat betreft de studieduur is 7,1% van de geneesmiddelen onderzocht bij minder dan 300 patiënten gedurende 6 maanden en 4,8% is onderzocht bij minder dan 100 patiënten gedurende 12 maanden. Van de 84 geneesmiddelen voor chronisch gebruik is 18% niet bij de vereiste 1 000 patiënten getest en niet bij de min-

stens 300 vereiste patiënten gedurende 6 maanden; 20% van de geneesmiddelen is niet geëvalueerd bij minstens 100 patiënten gedurende 12 maanden en voldoen dus niet aan de internationale vereisten, die overigens al laag zijn. In 11,9% van de Europese openbare beoordelingsrapporten (EPAR's) ontbrak de informatie over het aantal patiënten met 12 maanden follow-up. Eén op 5 van de nieuw geregistreerde geneesmiddelen in de Europese Unie voldoet dus niet aan de criteria die op zich al minimalistisch zijn en niet volstaan om de veiligheid te evalueren. De auteurs berekenden ook hoeveel patiënten vereist zijn om ongewenste effecten te kunnen opsporen. Een langetermijnstudie met 1 000 tot 1 500 patiënten zou reeds een goede stap vooruit zijn om de ongewenste effecten op te sporen die 7,5 tot 10 maal meer optreden met het nieuwe geneesmiddel versus het vergelijkingsproduct met een incidentie van 1/1 000 patiënten behandeld met het nieuwe geneesmiddel. Om ongewenste effecten op te sporen die maar 2 keer zoveel optreden, zijn er ongeveer 24 000 patiënten nodig met een incidentie van 1/1 000 en 118 000 patiënten met een incidentie van 1/5 000. Dergelijke grootschalige studies zijn vrijwel niet uitvoerbaar, vandaar het belang van observationeel onderzoek en meta-analyses voor de evaluatie van de ongewenste effecten.

### Risicobeheersplannen

Het EMA voorziet ook de verplichting om risicobeheersplannen in te dienen bij de registratie en baseert zich hiervoor op andere richtlijnen van de International Conference of Harmonisation (de ICH E2E-richtlijnen)<sup>3</sup>. Het risicobeheersplan is een belangrijk centraal document aan het worden bij de geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie). Het bevat een specificatie van de veiligheid met potentiële risico's, vastgestelde risico's en ontbrekende gegevens over ongewenste effecten, een farmacovigilantieplan met voorstellen om meer gegevens te verzamelen over de mogelijke risico's, de vastgestelde risico's en de ontbrekende gegevens (waaronder het opstellen van periodieke veiligheidsverslagen (Periodic Safety Update Reports – PSURs)) en tenslotte een risicominimatieplan (nog uit te voeren studies over werkzaamheid of veiligheid, informatie aan de patiënt, specifieke educatieprogramma's). Risicobeheersplannen zijn vooral ontwikkeld om nieuwe geneesmiddelen vroeger op de markt te kunnen brengen, namelijk vóór de samenstelling van het dossier dat alle noodzakelijke antwoorden moet bevatten op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. La Revue Prescrire wijst erop dat er te weinig zicht is op de opvolging van deze risicobeheersplannen en dat de farmaceutische firma een belangrijke rol speelt in dit plan<sup>4</sup>. Er dient uiteraard verder toezicht te zijn op een geneesmiddel na de commercialisatie. Maar het is hoogst noodzakelijk dat de initiële evaluatie vóór de commercialisatie toereikend is en dat de voorschrijvende artsen zich ervan bewust zijn dat deze geneesmiddelen kunnen gebruikt worden in het kader van een opvolgstudie, met uitgebreid toezicht, en dat het nodig is om de betrokken patiënten hierover te informeren.

Referenties zie website

### Cohen's d

Cohen's d laat toe om de effectgrootte aan te geven in een gegeven populatie ten opzichte van de nulhypothese. Klassiek gezien duidt een d van 0,20 op een klein positief effect, een d van 0,50 op een middelgroot positief effect en een d van 0,80 op een groot positief effect.

### Cox proportional hazards model

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).

### Effectgrootte

[Eng: effect size]

Deze effectmaat wordt gebruikt bij het poolen van de resultaten van verschillende studies in een meta-analyse. Studies gebruiken vaak verschillende schalen en instrumenten om een zelfde variabele te meten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men dan een standaardisatietechniek.

### HR - Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel dat toelaat 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. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de 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.

### Inlooffase

[Eng: run-in period]

Dit is de periode zonder behandeling vooraleer een studie start. De gegevens over deze studiefase zijn zelden bruikbaar bij het beoordelen van het resultaat. Ze kunnen wel waardevol zijn om te weten welke patiënten niet in aanmerking kwamen voor de studie of therapie-ontrouw waren.

### Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

### Kaplan-Meier curve

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken, ontwikkeld door Kaplan en Meier (1958). Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen co-variabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in

tegenstelling tot het Cox model dat een vorm van multivariate analyse is.

### NNT – Number Needed to Treat

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

### Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

### Quasi-randomisatie

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. De verdeling in groepen gebeurt meestal aan de hand van 'random numbers'. Men spreekt van systematische of quasi-randomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld. Dit kan bijvoorbeeld altemnerend gebeuren, dit wil zeggen 'om en om' op volgorde van binnenkomst of dossieropmaak of op geboortjaar. Deze methode is een goede benadering van randomisatie, maar heeft methodologische bezwaren. Het is in dit geval bijvoorbeeld gemakkelijker te achterhalen aan welke groep een patiënt is toegewezen.

### Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariantie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

### 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.

### Washout periode

De washout periode is de fase in een studie, met name een therapeutische trial, waarin een behandeling wordt stopgezet zodat de effecten ervan verdwijnen. Dit wordt meestal gedaan voordat men start met een nieuwe te onderzoeken behandeling.

• **Fysieke training voor ouderen met depressieve symptomen**

Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012;201:180-5.

**Besluit**

Fysieke training (weerstandsvermogen en kracht) over 3 tot 4 maanden kan de ernst in depressie verminderen bij ouderen met symptomen van depressie die al dan niet antidepressiva gebruiken (gering niveau van bewijskracht).

• **Rookstop: cardiovasculaire winst, zelfs bij gewichtstoename**

Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.

**Besluit**

Dit observationeel onderzoek in de V.S. toont aan dat gewichtstoename na het stoppen met roken de cardiovasculaire winst door rookstop niet significant afzwakt. Voor diabetici kunnen we geen besluiten formuleren omwille van een tekort aan power in deze studie.

• **Diverticulaire aandoening van het colon en mesalazine**

Kruis W, Meier E, Schmacher M, et al; German SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:680-90.

**Besluit**

De eerste RCT van goede methodologische kwaliteit, maar met (te) weinig power, toont aan dat mesalazine geen meerwaarde heeft boven placebo bij patiënten tussen 45 en 80 jaar met een ongecompliceerde diverticulaire aandoening. Ook antibiotica hebben geen bewezen nut bij deze indicatie.

• **Statines en nierinsufficiëntie**

Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.

**Besluit**

Deze meta-analyse toont aan dat statines een gunstig effect hebben bij patiënten met nierinsufficiëntie met of zonder bekende cardiovasculaire risicofactoren. Het gunstige effect is kleiner en minder duidelijk naarmate de nierinsufficiëntie bij patiënten ernstiger is.

• **Nieuwe orale anticoagulantia en het risico van gastro-intestinale bloedingen**

Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding - a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12.

**Besluit**

Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten met een laag bloedingsrisico en die een nieuw oraal anticoagulans gebruiken voor de erkende indicaties, het bloedingsrisico toeneemt in vergelijking met de standaardbehandeling, maar varieert naar gelang de indicatie en het specifieke geneesmiddel.

• **Nut van digoxine bij systolisch hartfalen?**

Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure. *Am J Med* 2013;126:701-8.

**Besluit**

Deze heranalyse van een oude studie (DIG) bevestigt dat de toevoeging van digoxine aan een klassieke behandeling bij ambulante patiënten met chronisch hartfalen en verminderde

ejectiefraction ( $\leq 45\%$ ), het risico van hospitalisatie binnen de 30 dagen na de start van de behandeling vermindert. Een effect op het vlak van vermindering van de mortaliteit binnen deze 30 dagen is niet aangetoond.

• **Associatie beclometason-formoterol voor de onderhoudsbehandeling én voor de symptomatische behandeling bij patiënten met astma?**

Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.

**Besluit**

Deze Europese RCT toont aan dat bij volwassenen met een FEV1  $\geq 60\%$  en astma die niet onder controle is met alleen een onderhoudsbehandeling van beclometason + formoterol, de combinatie beclometason/formoterol als symptoombehandeling voor sommige eindpunten een lichte winst geeft op salbutamol. De effectgrootte lijkt beperkt te zijn. Bij matig tot ernstig astma leidt de associatie budesonide/formoterol tot een gelijkwaardig resultaat.

• **COPD: ipratropium of tiotropium geen invloed op nieuwe hospitalisatie binnen de 6 maanden**

Kawasumi Y, Paterson MJ, Morrow RL, et al. Comparative effectiveness of tiotropium and ipratropium in prevention of hospital readmission for COPD: a population-based cohort study. *Clin Ther* 2013;35:523-1.

**Besluit**

Deze observationele studie kan geen meerwaarde aantonen van tiotropium boven ipratropium voor de preventie van nieuwe COPD-gerelateerde hospitalisaties na een eerste indexhospitalisatie voor COPD, maar laat niet toe om de resultaten te bekijken in functie van de ernst van de COPD.

• **Aspirine: de balans tussen gastro-intestinaal risico en cardiovasculair voordeel**

Lanas A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator – a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738-48.

**Besluit**

Op basis van een samenvatting van de literatuur, ontwikkelden de auteurs van deze studie een risicocalculator die het mogelijk maakt om voor iedere patiënt individueel de potentiële cardiovasculaire voordelen van een lage dosis aspirine af te wegen tegen de bovenste gastro-intestinale complicaties, in functie van het cardiovasculaire risico, het gastro-intestinale risico en de eventuele toevoeging van een PPI. De calculator kan een nuttig instrument zijn tijdens de gezamenlijke besluitvorming.

• **Nieuwe GOLD-classificatie voor COPD**

Leivseth L, Brumpton BM, Nilsen TI, et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway. *Thorax* 2013;68:914-21.

**Besluit**

Op basis van klinische en spirometrische gegevens van COPD-patiënten bevestigt deze Noorse studie dat de nieuwe GOLD-classificatie op klinische basis (ABCD-groepen) geen bewezen nut heeft voor het voorspellen van de mortaliteit.