

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's body and neck form a vertical line that runs down the page. Its head is at the top, with two large, white circular eyes and a small, pointed beak. The word "Minerva" is written in a large, yellow, sans-serif font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Voorkomen of creëren van ziekte? P. Chevalier, M. Debauche	81
Minerva	Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen? B. Michiels	82
	Antidepressiva voor niet-specifieke lagerugpijn? P. Chevalier	84
	Individuele educatie voor patiënten met lagerugpijn P. Chevalier	86
	Diclofenac en/of spinale manipulaties voor acute lagerugpijn P. Van Wambeke	88
	Complexe interventies voor het behoud van autonomie bij thuiswonende ouderen P. Chevalier	90
	HPV-opsporing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker? M. Baay, V. Verhoeven	92
	Apothekers doen mee aan de zorg voor diabetespatiënten G. Laekeman	94
	Vervolg op ...	
	• Donepezil als behandeling van agitatie bij Alzheimerdementie?	96
	• Preventie van nieuwe fracturen met zoledroninezuurinfusies na een heupfractuur	96

Verklarende woordenlijst

Juli 2008

volume 7 ~ nummer 6



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



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

• Redactiecomité

Algemene hoofdredactie: Marc Lemiengre (a.i.)
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Tom Poelman (a.i.)
Bureauredactie: Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe,
Gert Laekeman, Barbara Michiels, Michel Roland,
Etienne Vermeire

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
✉ UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman,
Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Tekstcorrectie

Carine Deceulaer (Domus Medica)

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Jan Heyrman, Beukenlaan 22, B-3001 Heverlee

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenvermenging

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 belangenvermenging schriftelijk bekend aan de redactie.

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- M. Baay, Vakgroep Oncologie en Bloedziekten, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. Debauche, Free Clinic, Bruxelles
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Van Wambeke, Fysische Geneeskunde en Revalidatie, KU Leuven
- V. Verhoeven, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

De opmars van 'pre'

'Pre' en de medicamenteuze behandeling van 'pre' zijn in. Een Amerikaanse richtlijn introduceerde in 2003 het begrip prehypertensie¹ voor een drempelwaarde van systolische arteriële bloeddruk tussen 120 mmHg en 139 mmHg of van diastolische bloeddruk tussen 80 mmHg en 89 mmHg. Het nut van een dergelijk concept om de kosten-batenbalans van een medicamenteuze behandeling te bepalen kreeg veel kritiek².

Ook prediabetes is een relatief nieuw begrip, het resultaat van een vaak moeizame consensus³. Men zal deze consensus waarschijnlijk moeten herbekijken omdat er twijfels rezen over de drempel van 1,26 g/l voor nuchtere glykemie om de diagnose van diabetes te stellen. Met deze drempel wilde men personen met een hoog risico van microvasculaire complicaties door diabetes (retinopathie) onderscheiden van deze met een laag risico⁴.

Nu doet ook preosteoporose zijn intrede...

'Pre' en de illusie van 'pro'

Pablo Alonso-Coello et al., onder wie de beroemde epidemioloog en biostatisticus Gordon Guyatt, openen een zeer interessant debat⁵ naar aanleiding van geneesmiddelen die effectief zijn als preventie van fracturen bij de behandeling van bewezen osteoporose. Enkele van deze geneesmiddelen worden momenteel immers gepromoot voor de zeer uitgebreide groep van postmenopauzale vrouwen met osteopenie zonder osteoporose, een situatie die wordt gekwalificeerd als preosteoporose. Deze auteurs herinneren er eerst aan dat de drempel voor minerale botdensiteit, een T-score van -2,5 SD voor jonge vrouwen, arbitrair gekozen is en volgens sommige experts niet kan dienen als drempel voor het starten van een behandeling. Ze benadrukken dat de winst van de huidige medicatie onvoldoende bewezen is als behandeling van osteopenie (preosteoporose), onder andere voor de preventie van andere dan morfometrische vertebrale fracturen. Ze wijzen er ook op dat de number needed to treat om één fractuur te vermijden hoog is in verhouding tot het lage initiële risico. In de geneesmiddelenpromotie is er volgens hen geen evenwicht tussen de informatie over de voordelen en de melding van ongewenste effecten. De potentiële voordelen worden vaak overroepen, terwijl de ongewenste effecten dikwijls geminimaliseerd of zelfs ontkend worden. De potentiële markt is dan ook zeer groot; het gaat om 50% van de groep postmenopauzale vrouwen.

Om het portret van
een vogel te maken
schilder eerst een kooi
wacht tot de vogel de kooi
binnengaat en zodra
hij binnen is
sluit zachtjes de deur
met het penseel
dan veeg je
één voor één alle tralies uit
(Jacques Prévert)

Achter de tralies...

De titel van het vermelde artikel⁵ is in feite een vraag: gaat het bij geneesmiddelen voor preosteoporose om de preventie van of om het creëren van een aandoening? Het creëren van nieuwe ziekten ('disease mongering') betekent de risicofactoren ombuigen naar een aandoening met de bedoeling testen en geneesmiddelen te promoten bij personen in relatief goede gezondheid⁶.

Het is niet de bedoeling om de aanpak van risicofactoren ter preventie van een aandoening of (in een later stadium) van de complicaties ervan in twijfel te trekken. Het gaat erom geen kader te scheppen (de surrealistische kooi van Jacques Prévert) waarbij zich achter de tralies van drempelwaarden van verschillende testen, aandoeningen en ziekten gaan ontwikkelen, wat dan weer de opportuniteit biedt om met een geneesmiddel deze (overigens in goede gezondheid verkerende) 'zieken' van hun last te bevrijden. Het creëren van aandoeningen zorgt voor een ernstig probleem op het niveau van de volksgezondheid: het betekent een verbruik van de beperkte financiële middelen die nodig zijn voor de behandeling van bewezen ernstige ziektes en een afleidingsmaneuver bij het zoeken naar oorzaken en naar een niet-medicamenteuze aanpak van risicofactoren. Meerdere organisaties verzetten zich tegen het principe van 'disease mongering'⁷. Zij baseren zich hiervoor op een grondig onderzoek van de geneesmiddelenpromotie⁸.

Verder onderzoek

De uitbreiding van het gebruik van een geneesmiddel waarvan voor een gegeven pathologie het effect versus de veiligheid goed gekend is, naar een behandeling van de risicofactoren voor het optreden van deze ziekte, is enkel te rechtvaardigen op grond van goed opgezette klinische studies. Deze studies moeten patiënten includeren die representatief zijn voor de te behandelen klinische situatie. Deze uitbreiding dient rekening te houden met de balans tussen het potentiële voordeel en de mogelijke ongewenste effecten, relevant voor de persoon die mij in dit specifieke 'pre'-stadium consulteert⁹, en ook met de kosten-batenverhouding eigen aan deze fase. Een dergelijke nauwkeurige analyse zal ons toelaten om beter te beslissen: betekent de voorgestelde medicamenteuze behandeling een waardevolle preventieve behandeling? Of is zij eerder bedoeld om een aandoening te creëren waarvoor het geneesmiddel niet bewezen effectief of efficiënt is, maar wel ongewenste effecten kan uitlokken?

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
2. Préhypertension artérielle, un concept utile aux marchands, pas aux patients. *Rev Prescr* 2006;26:842-4.
3. Valensi P, Schwarz EH, Hall M, et al. Pre-diabetes essential action: a European perspective. *Diabetes Metab* 2005;31:606-20.
4. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.

5. Alonso-Coello P, García-Franco AL, Guyatt C, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;336:126-9.
6. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.
7. www.diseasemongering.org
8. Mintzes B. Disease mongering in drug promotion: do governments have a regulatory role? *PLoS Med* 2006;3:e198.
9. Mol A. *De logica van het zorgen*. Ed. Van Gennep, 2006.

Welke geneesmiddelen kiezen voor de preventie van osteoporotische fracturen?

Klinische vraag

Wat zijn de relatieve voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen in de preventie van osteoporotische fracturen bij mannen en vrouwen?

Duiding

B. Michiels

Bespreking van

MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.

Achtergrond

Voor de behandeling van osteoporose zijn verschillende geneesmiddelen beschikbaar. Een onderlinge vergelijking van enerzijds hun effectiviteit op het vlak van reductie van fractuurrisico en anderzijds hun ongewenste effecten is nog maar in beperkte mate gebeurd. In Minerva verschenen reeds kritische besprekingen van verschillende producten zoals alendronaat¹, risedronaat², zoledroninezuur³, raloxifen⁴, PTH⁵, calcitonine⁶, calcium en vitamine D^{7,8}.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE (1966 - 2007), andere databanken/websites: ACP Journal Club, Cochrane CDSR en CENTRAL, NICE, HTA, FDA, farmaceutische firma's, referentielijsten van artikels.

Geselecteerde studies

- alleen Engelstalige publicaties
- uitkomstmeting: meta-analyses of RCT's met gegevens over reductie van het fractuurrisico bij osteoporose
- ongewenste effecten: systematische reviews, RCT's en grote (n > 1000) case-control- of cohortstudies
- drie niveau's van bewijskracht: goed, matig en zwak
- 1835 gevonden artikels, waarvan 100 (24 meta-analyses, 76 aanvullende RCT's) geïncludeerd voor de effectmeting en 493 studies voor de beoordeling van ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- verdeeld o.b.v. fractuurrisico: hoog, intermediair en laag
- risico in functie van botdensiteit en leeftijd
- geschat risico van fractuur tijdens het leven: respectievelijk 33%, 21% en <10%
- geen andere algemene karakteristieken beschreven.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal deelnemers met minstens één fractuur (vertebraal, niet-vertebraal, heup)
- ongewenste effecten.

Resultaten

- effectiviteit versus placebo (hoog fractuurrisico, vrouwen): alendronaat, risedronaat en oestrogenen verminderen (met een goed niveau van bewijskracht) significant het fractuurrisico (vertebrale, niet-vertebrale en heup) (tabel met alle resultaten: zie website)
- vergelijking binnen en tussen de geneesmiddelenklassen: geen bewijs van een verschil.

- effectiviteit bij een laagrisicopopulatie: alleen met raloxifen (één meta-analyse) een risicoreductie voor vertebrale fracturen (RR 0,53; 95% BI van 0,35 tot 0,79).
- effectiviteit bij mannen: beperkt bewijs (slechts enkele studies) voor een gunstig effect van risedronaat op heupfracturen, van calcitonine op wervelfracturen, van teriparatide (PTH) op het totale aantal fracturen.
- effectiviteit in geval van verhoogd valrisico:
 - zoledroninezuur: verlaagt het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij patiënten met een heupfractuur
 - risedronaat: verlaagt het risico van niet-vertebrale fracturen en heupfracturen bij Alzheimerpatiënten
 - alendronaat: verlaagt het risico van heupfracturen bij Parkinsonpatiënten
 - vitamine D: verlaagt het risico van heupfracturen bij CVA en hemiparese.
- effectiviteit bij langdurig gebruik van corticosteroiden:
 - gunstig effect van risedronaat en alendronaat op wervelfracturen
 - geen effect van etidronaat versus placebo noch versus calcium; geen effect van pamidronaat versus calcium; geen effect van calcitonine.
- ongewenste effecten:
 - cardiovasculair: VKF in één studie met zoledroninezuur, CVA en trombo-embolie bij oestrogenen alleen of gecombineerd met progestagenen, longembool en trombo-embolie bij raloxifen
 - gastro-intestinaal: van lichtere oesofagusirritatie tot ulcera van de oesofagus al of niet met perforatie en bloeding: alle bisfosfonaten behalve zoledroninezuur
 - kanker: oestrogeen/progestageen verhogen de kans op borstkanker en verlagen de kans op colonkanker
 - osteonecrose: enkele gevallen beschreven bij intraveneuze toediening van hoge doses alendronaat, pamidronaat of zoledroninezuur.

Besluit van de auteurs

Er bestaat goede evidentie dat verschillende producten een gunstig preventief effect hebben op osteoporotische fracturen. De gegevens zijn echter ontoereikend om de relatieve doeltreffendheid en veiligheid van de producten onderling te bepalen.

Financiering: Agency for Healthcare Research and Quality

Belangenvermenging: vermeld voor één van de auteurs

1. Michiels B. Alendronaat: tien jaar ervaring. *Minerva* 2004;3(9):145-7.
2. Lemiengre M, van Driel M. Voorkomt risedronaat fracturen bij vrouwen met wervelfracturen? *Minerva* 2001;30(2):72-6.
3. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.

4. Vermeire E. Verlaagt raloxifen bij vrouwen met osteoporose het risico op borstkanker? *Minerva* 2006;5(4):59-61.
5. Vermeire E. Voorkomt parathyroidhormoon osteoporotische fracturen? *Minerva* 2002;1(10):42-3.

Methodologische beschouwingen

Dit is een ambitieus opgezette systematische review waarbij de auteurs het preventieve effect onderzoeken van een grote groep geneesmiddelen op osteoporotische fracturen. Af en toe worden de resultaten gepoold. Het aantal studies met reductie van het fractuurrisico als primaire uitkomst is eerder beperkt. Veel studies kampen met een probleem van **power** omdat het initiële fractuurrisico te hoog was ingeschat. De onderzoekers baseerden zich op reeds bestaande meta-analyses en beperkten zich tot het zoeken naar RCT's, die niet opgenomen zijn in deze meta-analyses. Het is mogelijk dat deze werkwijze de tekortkomingen uitvergroot van vroegere meta-analyses. De auteurs beoordeelden de kwaliteit, maar vermelden niets over heterogeniteit of **publicatiebias**. De beperking tot Engelstalige publicaties kan bias veroorzaken. Behandeldingsduur, therapietrouw en duur van follow-up van de beschreven meta-analyses en RCT's zijn nergens in rekening gebracht. De auteurs vermelden in hun discussie wel de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies. Bij de pooling van de resultaten zijn verschillende doses van eenzelfde product opgenomen. De onderzoekspopulatie is verdeeld in drie groepen al naargelang het risico, maar wegens gebrek aan informatie gebeurde dit niet voor alle oorspronkelijke studies. Deze opsplitsing vinden we dan ook niet duidelijk terug bij de beschrijving van de resultaten. De karakteristieken van de onderzochte populaties zoals leeftijd, geslacht, ras, gewicht en roken zijn niet beschikbaar.

Bespreking van de resultaten

Vanwege deze methodologische tekortkomingen kunnen we uit deze studie slechts zeer algemene besluiten trekken. Het best onderbouwd is de preventie van wervelfracturen bij vrouwen met een hoog risico (bepaald op basis van botdensitometrie T-score $\leq -2,5$ SD), al dan niet met reeds bestaande wervelfracturen. Alendronaat, risedronaat, zoledroninezuur en oestrogenen (al dan niet in combinatie met progestagenen) zijn effectief (met een goed niveau van bewijskracht) voor de vermindering van het risico van vertebrale en niet-vertebrale fracturen. Uit de beperkte head-to-headstudies blijkt dat er geen enkel geneesmiddel superieur is aan het andere. Raloxifen (SERM) heeft alleen een gunstig effect op wervelfracturen. Calcium en vitamine D zijn een verhaal apart met tegenstrijdige resultaten afhankelijk van de dosis, de farmacologische vorm en de therapietrouw. In alle studies met bisfosfonaten, SERM's

en hormonen namen de patiënten calcium en vitamine D, conform aan de informatie in de bijsluiter.

In de verschillende effectstudies was de registratie van ongewenste effecten zeer heterogeen en onvolledig. Deze systematische review maakt geen balans op van de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen. Clinical Evidence⁹ doet dit wel en geeft aan dat alendronaat, PTH en risedronaat duidelijk een meerwaarde hebben in de preventie van vertebrale en niet-vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen. Verder wordt vermeld dat er mogelijk een meerwaarde is vooral op vertebrale fracturen met calcitonine, strontiumrelaet (niet besproken in deze review), clodronaat (niet besproken), etidronaat, heupbeschermers (niet besproken), ibandroninezuur, pamidronaat, calcium plus vitamine D en vitamine D-derivaten (alfacalcidol of calcitriol). Bij het afwegen van voor- en nadelen heeft raloxifen geen meerwaarde. Calcium en vitamine D alleen zijn onvoldoende effectief. Minerva besprak eerder een meta-analyse (2007)⁸ waarbij calcium 1 200 mg per dag de fractuurincidentie verminderde bij vrouwen boven de 50 jaar. Oestrogenen al dan niet in combinatie met progestagenen zijn effectief, maar eerder nadelig (verhoging van het borstkanterrisico en van het cardiovasculaire risico).

Voor de groep met een laag risico en voor meer specifieke subgroepen is de evidentie beperkt, wat de verscheidenheid aan aanbevelingen verklaart.

Aanbevelingen voor de praktijk

De consensusvergadering over fractuurpreventie bij osteoporose (2005)¹⁰ leidde tot een aantal aanbevelingen voor postmenopauzale osteoporose. Hoewel er geen sterk bewijs is, worden valpreventie, lichaamsbeweging en voeding aanbevolen naast een medicamenteuze aanpak. Vanaf het moment dat er enig fractuurrisico aanwezig is, wordt gestart met een combinatie van calcium en vitamine D. In het geval van een wervelfractuur en BMD met T-score $< -1,0$ SD en $> -2,5$ SD (osteopenie) of van BMD met T-score $< -2,5$ SD moet een andere behandeling toegevoegd worden aan calcium/vitamine D. Bij deze andere behandelingen biedt alendronaat of risedronaat het beste profiel van baten en risico. Osteoporose door corticosteroiden moet steeds behandeld worden met calcium en vitamine D in associatie met alendronaat of risedronaat. Voor de behandeling van osteoporose bij de man is er matige evidentie alleen voor alendronaat (enkel 10 mg per dag is in België terugbetaald bij deze indicatie) in associatie met calcium en vitamine D.

● Besluit Minerva

Deze systematische review met pooling van slechts enkele resultaten, heeft belangrijke methodologische tekortkomingen. Als preventie van fracturen bij vrouwen met osteoporose en hoog fractuurrisico, is alleen een behandeling met alendronaat en risedronaat (in associatie met calcium en vitamine D) versus placebo goed onderbouwd met een gunstige baten- en risicobalans. De verschillende geneesmiddelen zijn onvoldoende onderling vergeleken. Voor specifieke risicogroepen zoals patiënten met osteoporose door corticosteroiden of mannen met osteoporose is de evidentie beperkt.



6. Goemaere S. Vermindert calcitonine de pijn bij wervelfracturen? *Minerva* 2001;30(2):81-3.

7. Chevalier P. De rol van vitamine D in fractuurpreventie. *Minerva* 2006;5(2):26-8.

8. Chevalier P. Calciumsupplementen ter preventie van fracturen. *Minerva* 2007;6(9):146-7.

9. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Musculoskeletal disorders: Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2008:1109.

10. Consensusvergadering. De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Brussel, 2005.

Antidepressiva voor niet-specifieke lagerugpijn?

Klinische vraag

Zijn antidepressiva effectiever dan placebo voor de behandeling van (vooral chronische) niet-specifieke lagerugpijn?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

Achtergrond

We spreken van niet-specifieke lagerugpijn als er geen precieze etiologie kan worden aangetoond. Tot 30% van de gevallen van lagerugpijn recidiveert of wordt chronisch. Antidepressiva worden vaak voorgeschreven voor deze indicatie, ondanks het gebrek aan eenduidig bewijs. Een nieuwe systematische review was dus welkom.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (tot september 2007), PsychINFO (tot juni 2006) en Cochrane CENTRAL
- eerder gepubliceerde systematische reviews.

Geselecteerde studies

- RCT's die antidepressiva vergelijken met placebo
- met minstens één klinisch relevante uitkomstmaat (pijnintensiteit, algemene verbetering, functionele status, werkhervatting, depressie)
- exclusie van studies: bij patiënten met specifieke klinische beelden (infectie, kanker, metastase, osteoporose, reumatoïde artritis, fractuur); met evaluatie van het antidepressieve effect als primaire uitkomstmaat; na selectie van patiënten met majeure depressie
- inclusie van tien RCT's.

Bestudeerde populatie

- volwassenen met niet-specifieke lagerugpijn (gesitueerd onder de schouderbladen en boven de bilplooien), al dan niet uitstralend, met of zonder pijn in de onderste ledematen
- meestal door de auteurs (negen op tien studies) gespecificeerd als chronisch (méér dan zes maanden, maar vaak slechts méér dan zes weken)
- soms met depressieve symptomen
- met voortzetting van andere behandelingen (waaronder NSAID's).

Uitkomstmeting

- effect op pijn, depressie en functionele capaciteiten, uitgedrukt als **gestandaardiseerd gemiddelde verschil** voor antidepressiva versus placebo of voor de verschillende klassen van antidepressiva onderling
- analyse volgens **random effects model**
- kwalitatieve analyse voor de studies waarvan de resultaten niet gepoold kunnen worden.

Resultaten

- Meta-analyses
 - voor de verschillende uitkomstmaten: *zie tabel*; geen statistische heterogeniteit (**I² van Higgins**)
 - geen statistisch significant verschil versus placebo op het vlak van pijnintensiteit voor tricyclische antidepressiva (twee studies) en voor SSRI's (twee studies).
- Kwalitatieve analyse
 - pijn: tegenstrijdig bewijs voor de effectiviteit van antidepressiva op het vlak van pijnintensiteit bij chronische lagerugpijn
 - depressie: geen duidelijk bewijs van een antidepressief effect bij chronische lagerugpijn.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen duidelijk bewijs is dat antidepressiva effectiever zijn dan placebo voor de behandeling van patiënten met chronische lagerugpijn. Dit impliceert niet dat men aan patiënten met lagerugpijn en ernstige depressie geen antidepressiva mag toedienen. Bovendien zijn antidepressiva bewezen effectief voor andere vormen van chronische pijn.

Financiering: National Health and Medical Research Council (NHMRC) Australia en departementen van verschillende universiteiten.

Belangenvermenging: geen belangenvermenging; één auteur is lid van de editorial board van de Cochrane Back Review Group.

Tabel: **Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (95% BI)** voor pijn, depressie en functionele status in de verschillende studies.

Uitkomstmaat	Aantal studies (N) Aantal patiënten (n)	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil	95% BI
Pijn	N=6; n=343	-0,06	-0,28 tot 0,16
Depressie	N=2; n=132	0,06	-0,29 tot 0,40
Functionele status	N=2; n=132	-0,06	-0,40 tot 0,29

Productnamen

- Desipramine: niet beschikbaar in België (was vroeger Pertrofan®)
- Nortriptyline: Nortrilen®
- Fluoxetine: Docfluoxetine®, Fluox®, Fluoxemed®, Fluoxetine EG®, Fluoxetine Sandoz®, Fluoxetine Teva®, Fluoxetine Topgen®, Fluoxone®, Fontex®, Merck-Fluoxetine®, Prosimed®, Prozac®

Methodologische bedenkingen

De auteurs volgden de Cochranemethodologie: data-extractie door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van een scorelijst (11 items) van de Cochrane Back Review Group. Drie studies zijn van geringe kwaliteit. Een sensitiviteitsanalyse volgens de methodologische kwaliteit van de studies wijzigt echter de resultaten niet. Er is geen statistische heterogeniteit vastgesteld (I^2 van Higgins). In het geval van klinische heterogeniteit poolen de auteurs de resultaten van de studies niet, maar voeren ze een kwalitatieve analyse uit. Zij zochten naar publicaties in het Engels, het Nederlands, het Frans en het Duits.

Analyse van de resultaten

De auteurs vermelden dat het slechts voor drie studies mogelijk was te beoordelen of het vastgestelde effect klinisch relevant is en dat geen enkele studie de balans kon opmaken tussen de voordelen van een behandeling en de eventuele ongewenste effecten. De studies laten niet toe om conclusies te trekken over acute of subacute niet-specifieke lagerugpijn. Geen enkel gegeven laat toe om het effect op werkhervatting te evalueren. Is een antidepressivum effectief bij patiënten met lagerugpijn én tegelijk een ernstige depressie? Ook hierover kunnen we op basis van deze meta-analyse geen conclusies trekken. De auteurs benadrukken dat bij andere aandoeningen (kanker, diabetes, multiple sclerose) een antidepressief effect van antidepressiva is aangetoond en dat het effect bij patiënten met lagerugpijn en ernstige depressie nog verder onderzocht moet worden. Ze wijzen er ook op dat tricyclische antidepressiva bewezen effectief zijn bij andere vormen van chronische pijn: neuropathie, fibromyalgie.

Andere studies en meta-analyses

De auteurs hernemen de resultaten van vroegere meta-analyses¹⁻³. Twee hiervan besluiten dat bij chronische lagerugpijn antidepressiva effectiever zijn dan placebo als reductie van de pijnintensiteit^{1,3}. In de derde meta-analyse²

zijn tricyclische antidepressiva effectief, maar SSRI's niet. De auteurs van de huidige meta-analyse wijten deze uiteenlopende conclusies aan de selectie van andere studies door het gebruik van verschillende inclusiecriteria en aan het combineren van verschillende onderzoeksresultaten. Omwille van de recente datum en de methodologische nauwkeurigheid is de meta-analyse van Urquhart een betere weergave van de huidige evidentie.

Twee recentere studies zijn niet geïncludeerd in deze meta-analyse. In één studie met een zeer beperkte follow-up (28 patiënten op 61 beëindigden de studie) is nortriptyline bij patiënten met lagerugpijn en ischias niet effectiever dan placebo op het vlak van pijnreductie⁴. In een andere studie zijn bij patiënten met lagerugpijn zonder majeure depressie desipramine of fluoxetine aan verschillende doses effectief op het vlak van pijnintensiteit⁵. Ook hier is de studieuitval groot (38 personen op 121).

Urquhart et al., de auteurs van deze meta-analyse, wijzen er op dat antidepressiva niet in alle richtlijnen worden aanbevolen⁶. Eén van de auteurs is coauteur van het hoofdstuk 'Low back pain (chronic)' in Clinical Evidence⁷. Antidepressiva zijn hier aangeduid als 'likely to be beneficial'. De zoektocht in de literatuur dateert echter van november 2004 en volgens de website moeten de conclusies van 43 artikelen nog worden geïntegreerd; een wijziging is naar alle waarschijnlijkheid te verwachten.

Ongewenste effecten

De auteurs benadrukken dat de originele studies zéér weinig informatie geven over het optreden van ongewenste effecten. Om de balans tussen voordelen en potentiële risico's beter te kunnen evalueren, is een diepgaandere evaluatie van zowel de mineure als de ernstige ongewenste effecten noodzakelijk.

● Besluit Minerva

In tegenstelling tot eerdere meta-analyses toont deze meta-analyse geen voordeel aan van een behandeling met antidepressiva bij volwassenen met (in hoofdzaak) chronische niet-specifieke (zonder vastgestelde oorzaak) lagerugpijn. De potentiële ongewenste effecten van antidepressiva zijn niet goed onderzocht en alleen in studies met een klein aantal patiënten. We kunnen geen conclusies formuleren voor patiënten met chronische lagerugpijn én majeure depressie.

1. Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:19-24.
2. Staiger TO, Caster B, Sullivan MD, Deyo RA. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine* 2003;28:2540-5.
3. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, Kong SX. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:72-95.
4. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66-75.

5. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, et al. Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:135-42.
6. Koes BW, van Tulder MW, Ostelo R, et al. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison. *Spine* 2001;26:2504-13.
7. Maurits van Tulder M, Koes B. Low back pain (chronic). *Clinical Evidence*, web edition. BMJ Publishing Group Ltd 2007.

Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met niet-specifieke lagerugpijn de effectiviteit van een individueel educatief programma versus geen interventie, een niet-educatieve aanpak of een ander type educatief programma?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Engers A, Jellema P, Wensing M, et al. Individual patient education for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1.

Achtergrond

We spreken van niet-specifieke lagerugpijn als er geen precieze etiologie kan worden aangetoond. Educatieve programma's voor patiënten zijn gericht op gedragsverandering via het informeren over het belang om actief te blijven, zo vlug mogelijk de normale activiteiten te hernemen, zich niet te laten hangen, zich aan te passen aan de beperkingen van een pijnlijke rug en preventieve maatregelen te nemen voor lumbago en lagerugpijn. Deze informatie kan aan bod komen tijdens een gesprek met een gezondheidswerker, tijdens een specifieke opleiding, aan de hand van geschreven informatie (zoals een brochure) of via andere methodes zoals een video. De effectiviteit hiervan werd nog niet op een systematische manier onderzocht.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO (tot juli 2006) en Cochrane CENTRAL Register
- referenties van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's met een individueel educatief programma
- in het Engels, het Duits of het Nederlands
- exclusie: studies bij patiënten met specifieke klinische aandoeningen (infectie, kanker, metastase, osteoporose, reumatoïde artritis, fractuur, lumbosacraal radiculair syndroom); studies over het effect van educatieve programma's in groepsverband of in multidisciplinair verband
- 24 geselecteerde studies: twaalf versus geen interventie, elf versus een niet-educatieve interventie, acht die verschillende individuele educatieve programma's vergelijken.

Bestudeerde populatie

- patiënten met acute, subacute of chronische niet-specifieke lagerugpijn
- leeftijd minstens zestien jaar; gemiddelde leeftijd 31 tot 46 jaar en 35% tot 100% vrouwen naargelang de studie.

Uitkomstmeting

- pijnintensiteit, globale maat voor verbetering, lumbale functionele status, werkhervatting, algemene functionele status
- evaluatie van de klinische relevantie op basis van de **effect-grootte**.

Resultaten

Klinisch relevante effectgrootte in achttien studies (75%)

a. (Sub)acute lagerugpijn

- werkhervatting op korte (< zes maanden) en lange (≥ zes maanden) termijn: een individuele educatieve sessie van 2,5 uur is effectiever dan geen interventie (sterke bewijskracht)
- pijnverlichting op korte of lange termijn: geen verschil tussen de overhandiging van een folder of een educatieve sessie van twintig minuten en geen interventie (sterke bewijskracht)
- pijn op lange termijn en algemene verbetering: individuele educatieve programma's zijn even effectief als niet-educatieve interventies (sterke bewijskracht).

b. Chronische rugpijn

- geen studies die een educatief programma vergelijken met geen interventie
- de overhandiging van een folder is minder effectief dan niet-educatieve interventies (vertebrale stabilisatie, fysiotherapie, yoga, oefeningen, Zweedse rugschool) (sterke bewijskracht).

c. (Sub)acute en/of chronische lagerugpijn

- educatieve programma's zijn niet effectiever dan andere technieken zoals gedragstherapie in groep, bezoek aan de werkplaats, acupunctuur, chiropraxie, massage, manuele therapie, warmte (sterke bewijskracht).

d. Vergelijking van educatieve programma's

- geen significante verschillen onderling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met acute of subacute lagerugpijn, intensieve educatieve programma's effectief blijken te zijn. Bij patiënten die lijden aan chronische lagerugpijn is de effectiviteit van een individueel educatief programma echter nog steeds onduidelijk.

Financiering: Ministerie van Gezondheid (Nederland) en universitaire departementen

Belangenvermenging: één van de auteurs was als onderzoeker betrokken bij één van de geïncludeerde studies maar werd uitgesloten bij de selectie, de beoordeling van de studiekwaliteit en de data-extractie van deze studie. Eén van de auteurs is lid van de redactieraad van de *Cochrane Back Review Group* maar werd voor de redactie van deze review uitgesloten.

1. Jüni P, Holenstein F, Sterne J, et al. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol* 2002;31:115-23.
2. Koes B, van Tulder M. Low back pain (acute). *Clin Evid* 2006;4:1102-15.
3. Koes BW, van Tulder MW, Ostelo R, et al. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: an international comparison. *Spine* 2001;26:2504-13.

4. Hilde C, Hagen KB, Jamtvedt G, Winnem M. Withdrawn: Advice to stay active as a single treatment for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.
5. Hagen KB, Hilde C, Jamtvedt G, Winnem M. Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 4.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review met kwalitatieve resultaten is correct. Twee onderzoekers evalueren onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies en besluiten dat 58% van de studies (14 op 24) van hoge kwaliteit is. Ze voeren sensitiviteitsanalyses uit volgens de kwaliteit van de studies. Ze kennen een niveau toe van wetenschappelijke bewijskracht (sterke, matige, beperkte, tegenstrijdige, afwezige) en evalueren of de resultaten van de verschillende studies met elkaar correleren. Ze leggen een taalrestrictie op voor het selecteren van de studies. Deze restrictie heeft volgens hen evenwel een minimaal effect op de resultaten. Deze bewering is echter nog steeds punt van discussie onder experts¹.

Het grootste probleem van deze meta-analyse is de zeer brede en tegelijkertijd zeer nauwe keuze van studies. Zéér breed, omdat op basis van de inclusiecriteria van de auteurs de interventies talrijk zijn en sterk variëren: enerzijds bestaat in één studie de interventie uit een mondelinge informatiesessie beperkt tot vijf minuten (poliklinisch), terwijl anderzijds een studie wordt opgenomen waarbij het onderzoek en de educatieve informatie worden uitgevoerd in een rugkliniek over een tijdspanne \leq drie uur door drie gezondheidswerkers van verschillende disciplines. Het palet van studies is dus klinisch heterogeen. Zeer nauw, omdat de review betrekking heeft op een educatief programma dat dikwijls losstaat van de gewone zorgverlening, wat niet overeenkomt met de reële praktijk. Nauw, ook omdat enkel de face-to-face educatieve interventies worden onderzocht met uitsluiting van elke behandeling in groepsverband. Deze methodologische tekortkomingen zijn van belang bij het interpreteren van de resultaten.

Bespreking van de resultaten

Naast het probleem van interpretatie vanwege de diversiteit van de onderzochte programma's in de geïncludeerde studies, moet men ook aandacht hebben voor het feit dat een minderheid van studies plaatsvindt in het kader van de huisartsgeneeskunde zelf. Deze studies beperken zich tot het geven van geschreven informatie, meestal gekoppeld aan biopsychosociale informatie. De duur van deze interventie wordt niet gepreciseerd. We weten niet of de informatie kort of uitgebreid werd toegelicht en we weten evenmin of deze folder gelezen en de inhoud geïmplementeerd werd. Andere interventies vinden plaats in paramedische diensten (rugklinieken, fysiotherapeutische diensten), verzekeringsinstellingen of centra verbonden aan het werk.

Studies bij patiënten met uitstralende pijn werden in deze review uitgesloten. De educatieve interventie in een rugkliniek in Finland, uitgevoerd door drie docenten van verschillende disciplines over een tijdspanne van twee tot drie uur, is de enige interventie die in vergelijking met geen interventie (in feite gewone zorgen of op zijn minst één bezoek bij de huisarts) met grote bewijskracht een meerwaarde heeft aangetoond bij acute of subacute lagerugpijn. De afwezigheid van bewijs van effectiviteit van alle heterogene interventies samen kan het potentiële nut van deze Finse studie niet tenietdoen.

In perspectief

Het is niet gemakkelijk om uit dit type systematische review conclusies te trekken voor de dagelijkse praktijk. Hetzelfde probleem doet zich voor bij de educatieve adviezen om actief te blijven. Dit advies is gebaseerd op meerdere meta-analyses. Het is overgenomen in het hoofdstuk van Clinical Evidence over lagerugpijn, geschreven onder de verantwoordelijkheid van één van de coauteurs van de huidige review², en tevens in de internationale richtlijnen³. De Cochrane Collaboration publiceerde echter een meta-analyse die aantoonde dat er geen bewijs van effectiviteit was voor het advies om actief te blijven. Deze review kreeg ondertussen echter de status 'withdrawn'⁴.

De auteurs verklaren deze onderlinge verschillen door het feit dat de auteurs van de Cochrane review enkel RCT's in rekening brachten met een groep waarbij het advies om actief te blijven de enige behandeling (zonder co-interventie) was. Hetzelfde team van vier auteurs publiceerde twee jaar daarvoor een systematische review⁵ met elf gecontroleerde studies (in totaal 1 963 patiënten). Ze besloten dat, in geval van acute lagerugpijn, het advies om actief te blijven het best de pijn reduceert en het meest de functionele capaciteiten verbetert (op drie tot vier weken en tot twaalf weken) in vergelijking met het advies om in bed te blijven; hun advies berustte op twee studies met in totaal 464 patiënten waarbij het betrouwbaarheidsinterval voor het gewogen gemiddelde verschil voor pijn grensde aan de niet-significantie (gewogen gemiddelde verschil 0,22; 95% BI 0,02 tot 0,41) en was dus slechts in beperkte mate klinisch relevant.

We raken hier aan de grenzen van de systematische review: té verschillende interventies globaal willen evalueren en interventies uit hun praktische context willen halen leidt tot analyses en resultaten die weliswaar correct zijn op methodologisch vlak maar zéér zwak scoren op praktijkniveau.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat educatieve programma's voor patiënten met lagerugpijn amper een meerwaarde hebben: een relevant voordeel is alleen aangetoond voor intensieve interventies (in duur) buiten het kader van de huisartsgeneeskunde en voor acute en subacute lagerugpijn. De methodologie laat niet toe om betrouwbare besluiten te formuleren voor de praktijk, waardoor de huidige richtlijnen niet in twijfel getrokken kunnen worden.



Klinische vraag

Leidt het toevoegen van diclofenac en/of spinale manipulaties aan een eerstelijnsbehandeling (advies en paracetamol) tot een sneller herstel van acute lagerugpijn?

Duiding

P. Van Wambeke

Bespreking van

Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, et al. Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1638-43.

Achtergrond

De huidige internationale richtlijnen voor acute lagerugpijn bevelen als eerstelijnsbehandeling het volgende aan: adviseren om actief te blijven en bedrust te vermijden, geruststellen over de gunstige prognose en voorschrijven van paracetamol. NSAID's en spinale manipulaties worden als tweedekeuzebehandeling aanbevolen voor patiënten met een trager herstel. Of het toevoegen van NSAID's en/of spinale manipulaties aan advies en paracetamol resulteert in een sneller herstel is nog niet onderzocht.

Bestudeerde populatie

- rekrutering door 40 huisartsen in Sydney, Australië van 320 patiënten met acute lagerugpijn
- inclusie van 239 personen (105 vrouwen) met een gemiddelde leeftijd van 40,7 jaar (SD 15,6), met pijn tussen rib 12 en de bilstreek, sinds minder dan zes weken (gemiddeld 9,13 dagen; SD 9,31), met matige pijnintensiteit (gemiddeld 6,5; SD 1,7) op een numerieke pijnschaal van 10 (0=geen pijn; 10=zeer veel pijn) en matig ongemak (gemiddelde score 13,1; SD 5,4) op de 24-puntenschaal van Roland Morris
- exclusiecriteria: geen voorafgaande pijnvrije episode van minstens één maand, vermoeden of aanwezigheid van ernstige spinale pathologie, radiculair syndroom, actuele inname van NSAID's of behandeling met spinale manipulaties, spinale chirurgie gedurende de voorbije zes maanden en contra-indicaties voor paracetamol, diclofenac of spinale manipulaties.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie
- voor alle patiënten: advies van de huisarts en paracetamol tot vier gram per dag volgens de aanbevelingen
- randomisatie in vier groepen: diclofenac 50 mg bid + placebomanipulaties (n=60), placebomedicatie + spinale manipulaties (n=59), diclofenac 50 mg bid + spinale manipulaties (n=60), placebomedicatie + placebomanipulaties (n=60)
- medicatie tot herstel, maximaal vier weken
- spinale manipulaties twee- tot driemaal per week, maximaal twaalf behandelingen over vier weken, vaststaand algoritme van mobilisatie en hoog energetische manipulaties; placebo bestond uit gepulseerde ultrasonen
- patiënten hielden een pijndagboek bij
- vragenlijsten bij start, na één, twee, vier en twaalf weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal dagen tot herstel; waarbij herstel als volgt gedefinieerd is:
 - eerste pijnvrije dag (pijnscore 0 of 1) of
 - eerste van zeven opeenvolgende dagen met een pijnscore 0 of 1
- secundaire uitkomstmaten: pijn (score 0 tot 10), functionaliteit (**Roland Morris Disability Questionnaire**), globaal subjectief effect
- analyse volgens **intention-to-treat**.

Resultaten

- patiënten die diclofenac kregen, herstelden mediaan na dertien dagen (95% BI van 10 tot 16) versus zestien dagen (95% BI van 14 tot 18) met placebo (**HR 1,09**; 95% BI van 0,84 tot 1,42)
- patiënten die manipulaties kregen, herstelden mediaan na vijftien dagen (95% BI 13 tot 18) dagen versus vijftien dagen (95% BI 12 tot 19) met placebo (**HR 1,01**; 95% BI van 0,77 tot 1,31)
- patiënten die zowel diclofenac als manipulaties kregen, herstelden niet sneller dan patiënten die dubbelplacebo kregen (**HR 1,10**; 95% BI van 0,76 tot 1,60)
- noch diclofenac noch spinale manipulaties hadden op gelijk welk moment een statistisch significant effect op de secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Patiënten met acute lagerugpijn die reeds de aanbevolen eerstelijnsbehandeling krijgen, herstellen niet sneller door het toevoegen van diclofenac of spinale manipulaties.

Financiering: National Health and Medical Research Council van Australië

Belangenvermenging: één van de auteurs was lid van een adviesraad over paracetamol van GlaxoSmithKline.

1. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006;332:1430-4.
2. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, et al. Spinal manipulative therapy for low back pain. A meta-analysis of effectiveness relative to other therapies. *Ann Intern Med* 2003;138:871-81.
3. Chevalier P. NSAID's voor lage rugpijn? *Minerva* 2008;7(4):56-7.
4. Koes BW, van Tulder MW. Low back pain (acute). *Clin Evid* 2006;4:1102-15.
5. Chavannes AW, Mens JMA, Koes BW, et al. NHC-Standaard Specifieke lagerugpijn, eerste herziening. *Huisarts Wet* 2005;48:113-23.
6. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-66.
7. Carey TS, Garrett J, Jackman A, et al. The outcomes and costs of care for acute low back pain among patients seen by primary care practitioners, chiropractors, and orthopedic surgeons. *The North Carolina Back Pain Project. N Engl J Med* 1995;333:913-7.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is globaal genomen methodologisch goed opgezet. De dubbele placebogroep laat toe om het effect van beide behandelingen nauwkeurig te evalueren. Het is echter niet duidelijk of patiënten echt niet op de hoogte waren van het feit dat ze behoorden tot de manuele placebotherapie. De manuele therapie werd uitgevoerd volgens een algoritme van verschillende technieken. Dit algoritme kon echter aangepast worden tijdens het verloop van de studie. Ook de uitvoerende kinesitherapeut had de mogelijkheid om de techniek aan te passen naargelang de klinische toestand van de patiënt. Het gaat dus niet om een gestandaardiseerde behandeling.

Een veertigtal huisartsen uit dezelfde regio werkten mee aan deze studie, wat de **extrapoleerbaarheid** studie beperkt.

Interpretatie van de resultaten

Bij deze groep patiënten met acute 'aspecifieke' lagerugpijn was er noch met diclofenac, noch met spinale manipulaties en noch met de combinatie van beide behandelingen, een statistisch significant effect op de tijd tot herstel of op de secundaire uitkomstmaten. De gemiddelde tijd tot herstel bedroeg voor alle groepen ongeveer twee weken. In deze studie is er geen groep opgenomen 'zonder behandeling'. Uit onderzoek naar het natuurlijke verloop van lagerugpijn is gebleken dat de meeste episodes van aspecifieke lagerugpijn zelflimiterend zijn, waarbij de pijnklachten gemiddeld na enkele dagen tot enkele weken verminderen¹.

De meeste patiënten (97%) kregen laag energetische mobilisatietechnieken en 5% complementair hoog energetische manipulaties. We kunnen ons de vraag stellen of in deze studie de resultaten beter waren geweest als de verhouding anders was geweest. Een verschil in effectiviteit tussen beide is tot op heden echter niet aangetoond².

Andere studies

In een systematische review (2007) met meta-analyse, besproken in Minerva³, bleken NSAID's effectiever te zijn dan placebo bij patiënten met acute lagerugpijn zonder ischias. De effectgrootte was echter beperkt en onvoldoende geëvalueerd in vergelijking met niet-medicamenteuze behandelingen. NSAID's waren niet effectiever dan andere pijnstillers (paracetamol, narcotische analgetica en myorelaxantia)^{3,4}.

Een andere systematische review toonde zowel voor acute als voor chronische lagerugpijn een significant verschil aan in het voordeel van manuele therapie versus 'sham' manuele therapie doch alleen voor pijn op korte termijn (< zes weken)². Voor acute lagerugpijn was er geen significant verschil in pijn en functionele capaciteiten tussen spinale manipulaties, eerstelijnszorg, oefentherapie of rugschool^{2,4}.

Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat bij acute, aspecifieke lagerugpijn, de toevoeging van spinale manipulaties en diclofenac aan eerstelijnszorg (leefstijladvies, geruststelling en paracetamol) geen winst oplevert. De NHC-Standaard Niet-specifieke lagerugpijn⁵ benadrukt de natuurlijke, gunstige evolutie en het advies om actief te blijven. Als medicatie wordt paracetamol als eerste stap voorgesteld en NSAID's (waaronder diclofenac) als tweede stap. De NHC-Standaard doet geen duidelijke uitspraak over manipulaties.

We dienen dus veel restrictiever om te springen met het gebruik van NSAID's en spinale manipulaties bij (acute) lagerugpijn. We moeten ook rekening houden met de kosten-batenbalans. Denken we hierbij aan de risico's van NSAID's onder meer op gastro-intestinaal vlak⁶ en aan de hogere medische kostprijs van manuele therapie in vergelijking met eerstelijnszorg, zeker als het aantal manuele sessies oploopt (zoals ook in deze studie)⁷.

Misschien zijn er met NSAID's en/of manipulaties wel betere resultaten te verwachten bij 'specifieke' vormen van lagerugpijn zoals: NSAID's bij spondylarthropathieën en spinale manipulaties bij facettaire disfuncties. Goed opgezette studies zijn echter noodzakelijk om de plaats van deze behandelingen bij specifieke vormen van lagerugpijn te evalueren.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat, in vergelijking met placebo, patiënten met acute lagerugpijn niet sneller herstellen door het toevoegen van diclofenac en/of spinale manipulaties aan de aanbevolen eerstelijnsbehandeling (advies, geruststelling over de gunstige prognose, paracetamol).



Complexe interventies voor het behoud van autonomie bij thuiswonende ouderen

Klinische vraag

Verbetert een combinatie van interdisciplinaire interventies de fysieke capaciteiten van thuiswonende ouderen en wordt hun autonomie daardoor behouden?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Beswick AD, Rees K, Dieppe P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2008;371:725-35.

Achtergrond

Achteruitgang van de fysieke capaciteiten kan bij ouderen een verlies aan autonomie veroorzaken, de noodzaak van hospitalisatie of opname in een rusthuis verhogen en mogelijk ook leiden tot vroegtijdig overlijden. De risicofactoren voor vermindering van de fysieke capaciteiten zijn reeds bekend: co-morbiditeit, fysieke of psychosociale gezondheid, omgevings- en sociale factoren, voeding, leefstijl. Om deze risicofactoren aan te pakken zijn complexe interventies uitgewerkt. Deze bestaan uit een combinatie van interventies door een interdisciplinair team op het vlak van gezondheids- en sociale problemen. Deze review evalueert het effect van alle complexe interventies die als doel hebben de fysieke capaciteiten en de autonomie van thuiswonende personen te behouden.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane CENTRAL, CINAHL, PsychINFO (tot januari 2005), referenties in reviews en artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's die een individuele, multifactoriële interventie aan huis vergelijken met de gewone zorgverlening of met een minimale interventie, gedurende minstens zes maanden
- inclusie van personen met een initiële leeftijd van minstens 65 jaar, thuiswonend of op het punt staand het ziekenhuis te verlaten en terug te keren naar huis.

Bestudeerde populatie

- 97984 thuiswonende ouderen met interventies in verschillende settings: de algemene populatie (N= 28, n= 65847), kwetsbare ouderen (N= 24, n= 6515), tijdens ambulante zorg na ontslag uit het ziekenhuis (N= 21, n= 4699), ouderen met valrisico (N=13, n=1902) of tijdens vorming en counseling in groepsverband (N= 3, n= 615)
- gemiddeld 321 personen per studie (54 tot 43219)
- exclusiecriteria: geen vermeld.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: niet meer thuiswonend bij follow-up, overlijden, hospitalisatie of opname in een rusthuis (permanent of op het einde van de follow-up), vallen, algemene fysieke capaciteiten en activiteiten van het dagelijkse leven
- analyse volgens het **fixed effects** of het **random effects** model, afhankelijk van de heterogeniteit (I^2 van Higgins) en volgens **intention to treat**.

Resultaten

- mortaliteit van 0 tot 60,8% per jaar naargelang de studie (mediaan 6,8%) met de hoogste mortaliteit bij de kwetsbare populatie (1,1 tot 60,8%)
- relatief risico voor de verschillende uitkomstmaten: zie tabel
- fysieke capaciteiten (activiteiten van het dagelijkse leven en algemene resultaten): evaluatie op de Barthelscore (43 studies; 21 651 patiënten): gestandaardiseerd gemiddelde verschil -0,08 (95% BI -0,11 tot -0,06).
- NNT voor de uitkomstmaat 'afname van RR voor niet meer thuiswonend': 263 voor de algemene populatie en 40 voor personen die het ziekenhuis verlaten
- NNT voor 'afname van RR voor institutionalisering': 354 voor de algemene populatie en 39 voor personen die het ziekenhuis verlaten
- studies gestart vóór 1993 geven positievere resultaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat complexe interventies kunnen helpen om ouderen veiliger en autonomer te laten leven en dat deze interventies moeten worden opgezet in functie van de individuele noden en voorkeuren.

Financiering: MRC Health Services Research Collaboration die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel: Resultaten van de meta-analyses voor de verschillende uitkomstmaten (met aantal studies, aantal deelnemers) en het relatieve risico voor de complexe interventiegroep versus de controlegroep (met 95% BI).

Uitkomstmaat	Aantal studies	Aantal deelnemers	RR (95% BI)
Niet meer thuiswonend	60	79 578	0,95 (0,93 tot 0,97)
Overleden	84	93 754	1,00 (0,97 tot 1,02)
Institutionalisering		79 575	0,87 (0,83 tot 0,90)
· permanent	31		
· op einde van de follow-up	23		
Hospitalisatie	41	20 047	0,94 (0,91 tot 0,97)
Vallen	25	15 607	0,90 (0,86 tot 0,95)

1. Fletcher AE, Price GM, Ng ES, et al. Population-based multidimensional assessment of older people in UK general practice: a cluster-randomised factorial trial. *Lancet* 2004;364:1667-77.
2. Stuck AE, Beck JC, Egger M. Preventing disability in elderly people. *Lancet* 2004;364:1641-2.

3. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-74.
4. Chevalier P. Pre-validatie en valpreventie bij kwetsbare bejaarden. *Minerva* 2003;2(4):59-62.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze meta-analyse is goed opgezet en nauwkeurig uitgevoerd. Rekening houdend met de klinische heterogeniteit analyseren de auteurs onder andere: algemene populatie of kwetsbare populatie (beperkingen in ADL, chronisch ziek, risico van functionele achteruitgang of hospitalisatie), ziekenhuisverlaters, valpreventie, vorming en counseling in groepsverband, studiekwaliteit (studieuitval), percentage overlijden in de populatie, studiedatum, gemiddelde leeftijd van de deelnemers, intensiteit van de interventie (aantal geïncludeerde disciplines, aantal contacten tijdens de interventie, duur van de interventies), aard van de interventie in de controlegroep. Een sensitiviteitsanalyse, uitgevoerd in functie van de studiekwaliteit (studieuitval en randomisatieproces), wijzigt de resultaten niet. Een analyse per kwartiel in functie van de incidentie van overlijden bevestigt de gunstige resultaten in het geval van hoge mortaliteit. In het geval van heterogeniteit wordt een random effects model gebruikt. De auteurs kunnen met funnel plots aantonen dat er geen sprake is van publicatiebias.

Deze meta-analyse heeft ook enkele tekortkomingen. De uitval in de studies varieert van 0 tot 27,11%. Het randomisatieproces wordt in 31% van de studies niet beschreven en in 55% van de originele publicaties geven de auteurs geen precieze beschrijving van de interventie in de controlegroep. De resultaten van de MRC-studie¹ in de forest plot komen niet overeen met deze in de originele publicatie en de grafiek komt niet overeen met het vermelde betrouwbaarheidsinterval; de auteurs van de MRC-studie besluiten dat er geen significant verschil aanwezig is, terwijl de resultaten van de meta-analyse in het voordeel van de interventie pleiten. Omdat in de forest plot het aantal patiënten van de MRC-studie doorweegt, moeten deze tegenstrijdigheden toch kritisch bekeken worden. Het feit dat men in de MRC-studie een clusterrandomisatie gebruikte, kan dienen als verklaring voor het tekort aan power om een verschil voor institutionalisering aan te tonen: in realiteit gaat het in deze studie niet om 43 219 verschillende patiënten maar om 4 000 verschillende praktijken, elke praktijk met zijn eigen beleid van institutionalisering². Nochtans zijn de resultaten van de subanalyse die de MRC-studie uitsluit, niet verschillend van de globale resultaten.

Resultaten in perspectief

We bespraken eerder in Minerva een studie bij kwetsbare patiënten^{3,4}. Deze studie is ook in de hier besproken meta-analyse opgenomen. Andere meta-analyses leveren

gunstige resultaten op. In een eerste meta-analyse (15 studies) was een programma met huisbezoeken effectief bij de preventie van overlijden en institutionalisering⁵. Ook een tweede meta-analyse (18 studies) toonde aan dat huisbezoeken met als doel de fysieke capaciteiten te verbeteren via multidimensionele evaluatie en talrijke opvolgbezoeken, winst opleveren⁶. Deze laatste toonde aan dat een groter aantal bezoeken leidt tot minder institutionalisering en een daling van de mortaliteit bij de jongste populaties (72,7 tot 77,5 jaar). Een derde meta-analyse (9 studies) bewees de winst van een interventie bij ontslag uit het ziekenhuis op 'thuis kunnen blijven wonen' en op institutionalisering⁷.

De hier besproken meta-analyse toont geen meerwaarde aan van intensievere interventies versus minder ingrijpende interventies van kortere duur of met minder contacten. Ze toont evenmin aan dat een multidisciplinaire interventie betere resultaten geeft dan de tussenkomst van alleen één discipline. De auteurs vermelden dat het soort interventie in de controlegroep de vastgestelde resultaten niet beïnvloedt. Zij voegen er echter aan toe dat de interventie in de controlegroep dikwijls slecht beschreven is en wijzen op het verschil tussen de studies gepubliceerd vóór en na 1993. Dit verschil zou kunnen te wijten zijn aan de evolutie van de interventies in de controlegroepen als gevolg van een betere kennis en integratie van meerdere preventieve maatregelen in de dagdagelijkse zorg.

Voor de praktijk

Deze meta-analyse includeert verschillende soorten interventies (al dan niet multidisciplinair, verschillende intensiteit en duur) met verschillende doelpopulaties. De auteurs rechtvaardigen deze ruime keuze door te stellen dat alle geïncludeerde studies preventieve interventies evalueren op basis van medische en sociale noden bij ouderen. De resultaten zijn echter statistisch niet verschillend naargelang de intensiteit van de interventie of het aantal betrokken disciplines. Misschien werden verkeerde criteria gebruikt die niet aansluiten bij de karakteristieken van de werkelijke interventie. De auteurs besluiten dan ook dat programma's ontwikkeld moeten worden in functie van de individuele noden en voorkeur van ouderen. Met deze opmerking zou men kunnen denken dat elke interventie uiteindelijk effectief is. De MRC-studie¹, veruit de grootste studie en opgenomen in deze meta-analyse, toont geen statistisch gunstig resultaat. Het is zonder twijfel de afwezigheid van bewijs van effect in de MRC-studie die dezelfde sponsor ertoe aanzette om ook deze meta-analyse te financieren.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont het nut aan van interdisciplinaire programma's die erop gericht zijn de fysieke capaciteiten van thuiswonende ouderen te vergroten, rekening te houden met hun sociale problemen en hun autonomie te behouden. Het is niet mogelijk om specifieke aanbevelingen te doen, gezien de interventies niet verschillen in effect naargelang intensiteit (aantal bezoeken, duur van de interventie) of betrokken professionele disciplines.



5. Elkan R, Kendrick D, Dewey M, et al. Effectiveness of home based support for older people: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2001;323:719-24.
6. Stuck AE, Egger M, Hammer A, et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic

review and meta-regression analysis. *JAMA* 2002;287:1022-8.
7. Hyde CJ, Robert IE, Sinclair AJ. The effects of supporting discharge from hospital to home in older people. *Age Ageing* 2000;29:271-9.

HPV-opsporing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker?

- **Klinische vraag** Wat is de meerwaarde van humaan papillomavirus (HPV)-DNA-detectie in een georganiseerd screeningsprogramma voor cervixkanker?

Duiding

M. Baay
V. Verhoeven

Bespreking van

Bulkmans NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370:1764-72.

Achtergrond

In België staat cervixkanker op de achtste plaats van nieuw ontdekte kankers. Jaarlijks sterven in België iets meer dan honderd vrouwen aan de gevolgen van cervixkanker. Georganiseerde screening door middel van cytologie heeft de incidentie van cervixkanker aanzienlijk doen dalen. De gevoeligheid van cytologie voor hooggradige letsels is echter matig maar wordt gecompenseerd door regelmatige screening. Detectie van HPV-DNA voor hoogrisicoserotypen is gevoeliger dan cytologie maar gaat ten koste van een lagere specificiteit¹. Of HPV-detectie het effect van georganiseerde screening verbetert, is echter onduidelijk.

Bestudeerde populatie

- 17 155 vrouwen (29 tot 56 jaar); mediane leeftijd 41 jaar (29-56); wonend in een semi-urbane regio bij Amsterdam
- om de vijf jaar uitgenodigd voor een uitstrijkje binnen het Nederlandse screeningsprogramma
- exclusiecriteria: voorgeschiedenis van hooggradige letsels, abnormale cytologie in de voorbije twee jaar, hysterectomie.

Onderzoeksopzet

- prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- alle vrouwen ondergingen een klassiek uitstrijkje en een HPV-test bij aanvang van de studie en na vijf jaar follow-up
- randomisatie in een interventiegroep (n=8575), die advies kreeg op basis van de uitslag van de cytologie én de HPV-test en een controlegroep (n=8580), die advies kreeg alleen op basis van de uitslag van de cytologie (zie tabel)

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het aantal histologisch bewezen hooggradige (CIN3+) letsels
- analyse volgens **intention to treat**.

Resultaten

- mediane follow-up: 7,2 (6,5-8,5) jaar
- totaal aantal gedetecteerde hooggradige letsels: vergelijkbaar in beide groepen (p = 0,89)
- bij aanvang werden in de interventiegroep 70% (95% BI 15 tot 151; p = 0,007) meer hooggradige letsels aangetroffen dan in de controlegroep, terwijl na vijf jaar in de interventiegroep 55% (95% BI 28 tot 72; p = 0,001) minder hooggradige letsels werden aangetroffen dan in de controlegroep
- het gecumuleerde risico om over vijf jaar een hooggradig letsel op te lopen was 0,1% voor HPV-negatieve vrouwen met normale cytologie tegenover 0,8% voor vrouwen met alleen normale cytologie (= niet getest op HPV)
- na 5 jaar werden 2 gevallen van invasief cervixcarcinoom in de interventiegroep versus 7 in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De implementatie van HPV-opsporing in cervixkankerscreening leidt tot een vroegere detectie van hooggradige letsels. Deze vroegere detectie zou kunnen toelaten om het screeningsinterval te verlengen.

Financiering: Zorgonderzoek Nederland (ZON), dat geen enkele rol speelde in de verschillende stadia van de studie.

Belangenvermenging: twee auteurs hebben op diverse manieren samengewerkt met farmaceutische firma's.

Tabel: Opvolgstrategie volgens de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken: alleen cytologie of cytologie + HPV.

Resultaten bij aanvang		Herhalingstest *			Colposcopie indien
Cytologie	HPV-test	6 m.	18 m.	5 j.	
Normaal	niet getest			+	
	positief getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN II / HPV+ na 18 maanden
	negatief getest			+	
Lichte dysplasie CIN I (ASCUS; LSIL)	niet getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN I
	positief getest	+	+		herhalingstest ≥ CIN I en HPV+ / herhalingstest ≥ CIN II / HPV+ na 18 maanden
	negatief getest	+	+		
Matige dysplasie CIN II of III (HSIL)	niet getest				onmiddellijk
	positief getest				onmiddellijk
	negatief getest				onmiddellijk

* zowel cytologie als HPV-test

1. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579-88.
2. Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. Reliable high risk HPV DNA testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J Clin Pathol* 1999;52:498-503.

3. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Fovaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.
4. Safaeian M, Solomon D, Wacholder S, et al. Risk of precancer and follow-up management strategies for women with human papillomavirus-negative atypical squamous cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol* 2007;109:1325-31.

Methodologische beschouwingen

De studieopzet is zeer gedetailleerd beschreven, wat de transparantie van deze studie ten goede komt. Men vertrok van een bestaand screeningsprogramma in Nederland aangepast op basis van de HPV-uitslag in de interventiegroep. Het screeningsinterval van vijf jaar komt niet overeen met het driejaarlijkse interval dat in België aanbevolen wordt. Men gebruikte een gevalideerde en wereldwijd verspreide methode voor HPV-detectie². In de controlegroep waren de artsen blind voor de HPV-uitslag, waardoor hun advies in geen enkel opzicht beïnvloed kon worden door de resultaten van de HPV-screening. In deze publicatie gaat het echter om preliminaire resultaten (17 155 van de in totaal 44 938 geïncludeerde vrouwen), waardoor de power onvoldoende is.

Bespreking van de resultaten

De primaire uitkomstmaat is de aanwezigheid van een histologisch bewezen CIN3+ letsel. In verhouding tot de tijd die vaak nodig is voor de ontwikkeling van dergelijke letsels, is de follow-up van deze studie kort. Het feit dat na de tweede screeningsronde (vijf jaar) het totale aantal CIN3+ letsels in beide armen ongeveer even groot en het aantal invasieve carcinomen in beide onderzoeksgroepen significant niet verschillend was, kan te wijten zijn aan dit tekort van power. Toch werd duidelijk aangetoond dat men met de combinatie normale cytologie + positieve HPV-test in vergelijking met normale cytologie alleen, hooggradige letsels vroeger kan opsporen. Daarnaast heeft de normale cytologie en HPV-negatieve groep een zodanig laag risico van snelle ontwikkeling van hooggradige letsels dat de auteurs voorstellen om het screeningsinterval nog te verlengen (reeds vijf jaar in Nederland).

Andere studies

Naast deze studie zijn er nog een aantal grote (> 100 000 deelnemers), gerandomiseerde studies lopende in Canada, Engeland, Finland, Italië en Zweden. Ook de resultaten van deze studies zullen toelaten om de plaats van HPV-detectie binnen het domein van cervixkankerscreening te bepalen. In de aanbeveling van Domus Medica worden HPV-testen slechts aanbevolen voor secundaire screening³. In het geval van ASCUS kan de HPV-test bepalen wanneer een nieuw uitstrijkje gepland moet worden. Een herziening van de aan-

beveling wordt binnenkort verwacht. Volgens recente literatuurgegevens⁴ zou bij ASCUS én negatieve HPV-test, een nieuw uitstrijkje pas nodig zijn na één jaar, terwijl men bij ASCUS én positieve HPV-test binnen de drie maanden een colposcopie plus biopsie zou moeten uitvoeren⁵.

Voor de praktijk

Deze studie is een duidelijke aanzet tot de introductie van HPV-detectie in primaire cervixkankerscreening bij vrouwen ouder dan 30 jaar. In de Verenigde Staten is het sinds 2003 toegestaan om, in combinatie met cytologie, driejaarlijks te testen op HPV bij vrouwen van 30 jaar en ouder. Extrapolatie naar een screeningsprogramma dat start vanaf 25 jaar (zoals in België), is echter veel moeilijker. De leeftijdsgrens van 30 jaar wordt gehanteerd omdat jonge vrouwen vaker HPV-infecties hebben, al dan niet in combinatie met laaggradige letsels, die spontaan verdwijnen³. Maar ook bij vrouwen boven de 30 jaar komen HPV-infecties voor die nooit tot letsels zullen leiden. Gezien de grote psychologische impact van een positieve HPV-uitslag⁶, moet de exacte plaatsbepaling van de HPV-test binnen cervixkankerscreening verder onderzocht worden.

Naast het belang van een gevoelige en een specifieke test hebben gezondheidseconomische analyses aangetoond dat de invoering van HPV-detectie slechts rendabel is als een voldoende hoge dekkingsgraad wordt bereikt^{7,8}. Zonder centrale registratie van cytologie-uitslagen en de invoering van een call-recall mechanisme lijkt het dus niet zinvol om HPV-detectie systematisch in te voeren. Op het vlak van maatschappelijke gezondheid zal men waarschijnlijk meer baat hebben bij het bereiken van de groep van 40% non-participanten dan het uitvoeren van een extra test op de groep die zich wel (en eerder te vaak) laat screenen. De recente beslissing om in België maar één uitstrijkje per drie jaar terug te betalen is daartoe een eerste stap, maar is niet afdoende.

Ten slotte blijkt dat ook in België de kennis over HPV als seksueel overdraagbaar virus en risicofactor voor baarmoederhalskanker amper bekend is bij het grote publiek⁹. Goede communicatie en educatie rond HPV zijn dus van groot belang wanneer naast het gewone uitstrijkje ook een HPV-test wordt uitgevoerd.

● Besluit Minerva

Deze studie bij vrouwen ouder dan dertig jaar besluit dat door implementatie van HPV-detectie in een screeningsprogramma voor cervixkanker, het screeningsinterval (reeds vijf jaar in Nederland) verlengd kan worden wanneer de cytologie normaal en de HPV-test negatief zijn. Het gaat hier echter om preliminaire resultaten. In België is het screeningsinterval vastgelegd op drie jaar en wordt enkel een HPV-test uitgevoerd in geval van ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)-letsels. Zolang er geen studies zijn die het belang van systematische HPV-screening hebben aangetoond, blijft de Belgische aanbeveling geldig.

5. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:280-93.
6. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006;82:169-74.

7. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France, and Italy. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:888-95.
8. Crott R. Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening. *Minerva* 2004;3(4):57-59.
9. Baay MF, Verhoeven V, Avonts D, Vermorken JB. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sexual Health* 2004;1:145-9.

- **Klinische vraag** Welke uitkomstmaten verbeteren voor een patiënt met type 2-diabetes wanneer zijn apotheker bijkomende zorgen verleent?

Duiding

G. Laekeman

Bespreking van

Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. *Ann Pharmacother* 2007;41:1569-82.

Achtergrond

Het begrip 'farmaceutische zorg' behandelden we reeds eerder in een editoriaal¹. Deze door apothekers verstrekte zorg richt zich ook op chronische patiënten onder wie patiënten met type 2-diabetes. Wat kan de apotheker toevoegen aan een reeds bestaande behandeling?

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

International Pharmaceutical Abstracts; MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cumulative Index to Nursing and Allied Literature

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde studies met een interventie door een apotheker bij een patiënt met diabetes mellitus type 2, waarbij rekening gehouden werd met de kennis van de patiënt, therapietrouw, zorgen, tevredenheid, leefkwaliteit, ongewenste effecten, kosten en onderwijs
- geen taalrestrictie
- 36 publicaties behouden van de 302 opgespoorde referenties: achttien RCT's, negen niet-gerandomiseerde studies, twee pre-post observationele studies, één gecontroleerde retrospectieve cohortstudie en zes retrospectieve cohortstudies zonder controlegroep
- 39 tot 360 patiënten per studie
- gemiddelde follow-up: 11,3 maanden ($\pm 7,7$).

Bestudeerde populatie

- patiënten met type 1- en type 2-diabetes
- gemiddelde leeftijd: 60,1 jaar ($\pm 3,7$)
- in de meeste gevallen (indien gerapporteerd) met co-morbiditeit (zowel cardiovasculaire aandoeningen als retinopathie, nefropathie, neuropathie) en met verschillende vormen van co-medicatie (antihypertensiva, lipidenverlagende middelen, anti-aggregerende middelen, antidepressiva).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: HbA_{1c}, nuchtere glykemie, systolische bloeddruk, lipidemie, therapietrouw, kennis van medicatie, leefkwaliteit
- 'apothekergeroelinge' interventies worden als klinisch relevant beschouwd indien het verschil tussen de uitkomstmaat vóór en na de interventie 10% bedraagt
- grens voor statistische significantie: $p < 0,05$.

Resultaten

- de meeste interventies waren van educatieve aard (69%) en gericht op de begeleiding van het medicatiegebruik (61%)
- gemiddelde interactietijd tussen patiënt en apotheker: 35 \pm 17 minuten (N= 14 studies); tijdsinterval tussen hun contacten: twee weken tot drie maanden (de helft maandelijks) (N= 24 studies)
- HbA_{1c} (primaire uitkomstmaat): daling van HbA_{1c} met gemiddeld 1% ($\pm 0,28\%$; $p < 0,001$) in de interventiegroep (n= 1145) versus 0,28% ($\pm 0,29\%$; $p = 0,335$) in de controlegroep (n= 1102)
- nuchtere glykemie daalt in twee studies
- systolische bloeddruk daalt in één studie met slechts 32 patiënten
- geen consistente resultaten voor lipidemie, therapietrouw, kennis en leefkwaliteit.

Besluit van de auteurs

HbA_{1c} is gevoelig voor interventies door de apotheker. Verschillende andere uitkomstmaten zijn mogelijk gevoelig, maar er zijn te weinig studies beschikbaar om een degelijke kwantitatieve evaluatie mogelijk te maken. Meer onderzoek is dus vereist.

Financiering: Ontario Ministry of Health and Long Term Care-Health Care Outcomes

Belangenvermenging: geen vermeld

1. Laekeman G, De Cort P. Apotheker en patiëntenzorg. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(1):1.
2. Elnour AA, El Mugammar IT, Jaber T, et al. Pharmaceutical Care of patients with gestational diabetes mellitus. *J Eval Clin Pract* 2008;14:131-40.

3. Bergheim S, Jacobsen CD, Clausen F, Straand J. Home visits by a pharmacist after discharge from hospital. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;128:567-9.
4. Laekeman G. Een telefoontje van de apotheker: levensreddend? *Minerva* 2007;6(4):63-5.

Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten systematisch in verschillende gegevensbanken. Ze onderzochten de kwaliteit van zowel de gerandomiseerde als de observationele studies met de **criteria van Downs**. Ze voerden **funnel plots** uit om **publicatiebias** uit te sluiten en onderzochten de heterogeniteit met een **Q-test**. Wanneer de studies klinisch homogeen waren, werden voor sommige uitkomstmaten meta-analyses uitgevoerd.

Bespreking van de resultaten

De 36 geselecteerde studies richtten zich niet op harde eindpunten zoals cerebro- of cardiovasculaire complicaties, microvasculair lijden, amputaties en mortaliteit. De duur van de studies was daarvoor te beperkt. De daling van HbA_{1c} met 1% in de interventiegroep is klinisch relevant volgens de vooropgestelde normen, hoewel de eindwaarden nog hoog liggen, ook voor de interventiegroep (7,79 %). De patiënten blijven met die waarden nog binnen de gevarenzone, maar hebben blijkbaar wel goed gereageerd op de begeleiding door de apotheker. Het is niet duidelijk waarom niet meer parameters duidelijk gunstig evolueerden. Meest opvallend is het gebrek aan consistente resultaten wat de toename van kennis betreft. Vijf studies rapporteren hierover. Hoewel betere resultaten worden bekomen in de interventiegroep, haalt de toename in kennis meestal niet de grens van significantie. De kleinschaligheid van de studies draagt misschien bij tot de afwezigheid van een verschil. Concluderend kunnen we stellen dat men gemiddeld genomen met de interventie de streef HbA_{1c} voor diabetespatiënten niet bereikt en er geen enkel bewijs is van enige effectiviteit op andere uitkomstmaten.

Andere studies

Verskillende studies onderzochten het effect van interventies door apothekers bij diabetespatiënten. Apothekers kunnen ondersteuning bieden bij zwangerschapsdiabetes: educatieve begeleiding en instructie over zelfmonitoring door een apotheker leiden tot daling van HbA_{1c}, toename van kennis over de aandoening en verbetering van de leefkwaliteit; de glykemie blijft beter onder controle en er treden minder complicaties op². Oudere patiënten met diverse pathologieën (waaronder type 2-diabetes) en polyfarmacie (minstens vijf geneesmiddelen) hadden baat bij een bezoek van een apotheker na hun ontslag uit het ziekenhuis. Bij deze interventie kwam de apotheker driemaal thuis (één, vijf en zesentwintig weken na ontslag uit het ziekenhuis) om de therapietrouw en een correct geneesmiddelengebruik te bevorderen³.

In een vroegere Minervabespreking wezen we op de rol van de apotheker in het geval van polymedicatie. Een in vivo contact is zelfs niet steeds nodig. De mortaliteit van patiënten met polyfarmacie daalt wanneer ze naast de twee- tot viermaandelijke routinebezoeken door een arts tussendoor worden opgebeld door een apotheker⁴.

Bij hun zoektocht selecteerden de auteurs van het hier besproken artikel 108 referenties, waarvan 36 over diabetes. De overige 72 handelden over interventies door apothekers bij andere aandoeningen.

Het werkterrein van de apotheker breidt zich dus uit. De vraag blijft in hoeverre de diverse Belgische zorgpaden rekening houden met een mogelijke inzet van de apotheker. Binnen het RIZIV werd het OCA (OverlegComité Apothekers Ziekenfondsen) opgezet om te onderzoeken hoe farmaceutische zorg zich kan vertalen in een mogelijke vergoeding van de apotheker (naast de verkoopwinst, het afleverloon en het honorarium). Een vergoeding voor de zogenaamde farmaceutische zorg houdt voor de ziekenfondsen een resultaatsverbintenis in. Het is dus zoeken naar resultaten die overtuigend genoeg zijn om te kunnen spreken van een significante win-win situatie voor patiënt en zorgverleners. Dan hebben we het wel degelijk over teamwerk dat de louter 'farmaceutische' zorg overstijgt en over de reeds eerder genoemde harde eindpunten.

● Besluit Minerva

Volgens deze systematische review met meta-analyse, leiden farmaceutische adviezen door de apotheker tijdens de begeleiding van patiënten met type 2-diabetes tot een significante daling van HbA_{1c}. Deze daling blijft echter ver verwijderd van een correcte glykemiecontrole. Een effect op harde eindpunten (zoals micro- en macrovasculaire gebeurtenissen) kon niet onderzocht worden.



● Donepezil als behandeling van agitatie bij Alzheimerdementie?

B. Michiels

In vroegere Minervabesprekingen^{1,2} wezen we op de beperkte klinische waarde van cholinesterase-inhibitoren (inclusief donepezil) voor de behandeling van Alzheimerdementie. Eerder onderzoek richtte zich vooral op cognitie en minder op verbetering van gedrag en levenskwaliteit. Het is reeds lang bekend dat neuroleptica tegenaangewezen zijn voor de behandeling van gedragsstoornissen bij patiënten met dementie omwille van het geringe effect en de ernstige ongewenste effecten³.

Howard et al. (2007)⁴ vergeleken het effect van 10 mg donepezil met placebo bij 272 Alzheimerpatiënten met agitatie, die niet verbeterde na een korte psychosociale interventie. Deze populatie bestond uit 87% vrouwen, de gemiddelde leeftijd was 85 jaar, 94% verbleef in een rusthuis en de gemiddelde score op de Standardized Mini-Mental State Examination be-

Deze studie kan geen effect aantonen van een behandeling met donepezil voor agitatie bij Alzheimerdementie. Onze eerder geformuleerde boodschap blijft geldig: er is onvoldoende evidentie voor het systematisch voorschrijven van cholinesterase-inhibitoren bij patiënten met Alzheimerdementie.

droeg 8,2. Na twaalf weken behandeling was er geen verschil tussen beide groepen op de primaire uitkomstmaat: de Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), een maat voor agitatie. Er was ook geen verschil in het aantal deelnemers dat meer dan 30% verbeterde op de CMAI-score ten opzichte van de beginwaarde en evenmin in de verschillende scorelijsten voor gedrag of neuropsychiatrische symptomen.

Referenties

1. Michiels B. Langetermijnresultaten over donepezil bij Alzheimer. *Minerva* 2005;4(6):99-101.
2. Michiels B. Cholinesterase-inhibitoren: wetenschappelijke evidentie? *Minerva* 2006;5(5):82-4.
3. De Paepe P, Petrovic M. Medicamenteuze behandeling van neuropsychiatrische symptomen bij dementie. *Minerva* 2006;5(1):7-10.
4. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1382-92.

● Preventie van nieuwe fracturen met zoledroninezuurinfusies na een heupfractuur

B. Michiels

Minerva besprak eerder het gunstige effect van een jaarlijks zoledroninezuurinfuus op de preventie van fracturen (vooral wervelfracturen) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose^{1,2}. Hierbij merkten we op dat er levensbedreigende voorkamerfibrillatie kon optreden en dat er nog geen specifieke doelgroepen bekend waren. De placebogecontroleerde studie van Lyles et al.³ onderzocht het effect van deze behandeling bij ouderen (24% mannen, gemiddelde leeftijd 74,5 jaar). De geïncludeerde patiënten waren geopereerd voor een heupfractuur en konden of wensten geen orale bisfosfonaten te gebruiken. De onderzoekers evalueerden ook de ongewenste effecten, inclusief mortaliteit. De primaire uitkomstmaat (alle klinische fracturen) was na twee jaar significant beter in het voordeel van zoledroninezuur: 8,6% versus 13,9% ($p=0,001$). De mortaliteit was hoger in de placebogroep: 13,3% versus 9,6% ($p=0,01$), zonder verschil in sterfte door cardiovasculaire oorzaken. Overlijden was echter vooraf niet gedefinieerd. Bovendien was de studieuitval in beide groepen zeer hoog, waardoor het erg voorbarig is te besluiten dat een behandeling met zoledroninezuur levens kan redden. Er was geen verschil in optreden van voorkamerfibrillatie, nierinsufficiëntie, botnecrose of slechte fractuurheling. Het minder voorkomen van VKF is mogelijk een gevolg van het optimaliseren van vitamine D en calcium vóór de toediening van het eerste infuus. Het vitamine D-tekort was zeer opvallend in deze onderzoekspopulatie. De onderzoekers maakten spijtig genoeg geen vergelijking met orale bisfosfonaten. Studies met bisfosfonaten zijn schaars in deze specifieke, oudere populatie.

Deze RCT toont een gunstig effect aan van een jaarlijks zoledroninezuurinfuus bij ouderen na operatie voor een heupfractuur. Nauwkeurige opvolging van de behandelde patiënten is onontbeerlijk, gezien het risico van voorkamerfibrillatie. Bijkomend vergelijkend onderzoek met de orale bisfosfonaten is nodig.

Referenties

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
2. Michiels B. Zoledroninezuur bij postmenopauzale osteoporose. *Minerva* 2007;6(8):122-3.
3. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.

Barthel score

Deze score laat toe de capaciteiten te meten op het vlak van verplaatsing (0= onmogelijk tot 3= autonoom) en op het vlak van mobiliteit (0= immobiel tot 3 = autonoom).

Downs criteria

Lijst met 32 items voor de evaluatie van observationeel onderzoek. Een score van minstens 12 betekent dat de studie van aanvaardbare kwaliteit is.

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 eenzelfde variabele te meten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen gebruikt men dan een standaardisatietechniek.

Extrapolerbaarheid

De term extrapolerbaarheid van de resultaten wordt soms gebruikt om de externe validiteit aan te duiden (Eng: external validity) en wijst op de mate waarin het resultaat van een studie veralgemeend kan worden naar andere populaties. Extrapolerbaarheid gaat in het bijzonder over de vergelijkbaarheid tussen de kenmerken van de studiepopulatie en de kenmerken van een specifieke populatie of individu.

Fixed effects model

Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden. Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond, kan men bij een meta-analyse gebruik maken van het fixed effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden, zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen. De aldus gemaakte grafiek vertoont dan een trechtervorm.

Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference - SMD)

In een meta-analyse kan men van elke studie een gemiddeld verschil ('mean difference') tussen interventie- en controle-groep berekenen. Indien in de verschillende studies een ander meetinstrument wordt gebruikt, kan men de uitkomsten standaardiseren door het verschil te delen door de gepoolde standaarddeviatie. Dit is het gestandaardiseerd gemiddelde verschil.

Hazard Ratio/Rate (HR)

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

I² test van Higgins of Egger

Deze statistische test onderzoekt of er sprake is van inconsistentie ('inconsistency') van de resultaten van studies die zijn opgenomen in een meta-analyse. De I² geeft het percentage variatie tussen de studies aan dat aan heterogeniteit en niet aan het toeval moet worden toegeschreven. Een I² < 25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en > 50% op belangrijke heterogeniteit.

Intention to treat analyse (Eng: intention-to-treat analysis)

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen 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. Op deze wijze verkleint de kans op vertekening van de resultaten.

Power

De power is de mogelijkheid van de studie om een bestaande associatie aan te tonen. De power wordt bepaald door een aantal factoren: het voorkomen van de bestudeerde aandoening, de grootte van het effect, de onderzoekspopulatie en de grootte van de steekproef.

Publicatiebias (Eng: publication bias)

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan de aanwezigheid van publicatiebias onderzoeken door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncludeerd.

Q-test

De Q-toets is een Chi²-toets die wordt toegepast bij het onderzoek naar heterogeniteit in meta-analyses.

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 toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies.

Roland Morris Disability Questionnaire

Met behulp van deze vragenlijst geven patiënten aan of hun rugklachten een invloed hebben op 24 activiteiten van het dagelijkse leven. De score varieert van 0 (geen hinder) tot 24 (maximale hinder).

Standaard Deviatie (Syn: standaardafwijking - Eng: Standard Deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. Bij een normale verdeling geldt dat 95% van alle waarden ligt tussen twee standaarddeviaties rechts (plus) en links (min) van het gemiddelde. Bij een grote standaarddeviatie is de spreiding van de waarden rond het gemiddelde groter. Een kleine standaarddeviatie impliceert dat de spreiding rond het gemiddelde kleiner is.

lezersOnderzoek

Als redactie hou je graag de vinger aan de pols van je lezers. Publiceren is immers een vorm van communiceren.

Vandaar dat we ons lezerspubliek even willen polsen over enkele items die voor de redactie belangrijk zijn:

- Wie zijn jullie?
- Hoe lezen jullie Minerva?
- Welke appreciatie krijgt de inhoud?
- Is de lay-out ondersteunend bij het lezen?
- Maken jullie gebruik van de website?
- Kennen jullie de verklarende woordenlijst?

Elk antwoord helpt Minerva sturen, waarvoor dank.

De redactie

je kan de vragenlijst digitaal invullen op
www.minerva-ebm.be

dit neemt 10 tot 15 minuten in beslag