



# Minerva

## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### Editoriaal

- Een globale geriatrische evaluatie: beschikken we over adequate meetinstrumenten en onderzoeksmethoden? 97  
M. Lemiengre

### Minerva

- Zuurstoftherapie voor de behandeling van clusterhoofdpijn 98  
J.L. Belche

- Zijn interventies voor gewichtscontrole bij kinderen effectief? 100  
P. Chevalier

- Nortriptyline en gabapentine voor neuropathische pijn 102  
G. Hans

- Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie? 104  
S. Wyckaert

- Heeft het gebruik van antipsychotica een impact op de mortaliteit bij mensen met schizofrenie? 106  
M. De Hert, D. Cohen, C. Correll

### EBM- begrippen

- Subgroepanalyses (update) 108  
P. Chevalier

### Woordenlijst

November 2010  
volume 9 ~ nummer 9



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

### • Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

### • Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

### • 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, Kris Soenen

### • Grafische vormgeving

Kris Soenen

### • Druk

Drukkerij Creative Printing

### • Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### • Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Belangenconflict

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

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



### Werkten mee aan dit nummer:

- J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- D. Cohen, Vakgroep Klinische Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Nederland
- C. Correll, The Zucker Hillside Hospital, Division of Psychiatry Research, Albert Einstein College of Medicine, V.S.
- M. De Hert, UPC, Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg
- G. Hans, Pijnkliniek, Universitair Ziekenhuis Antwerpen
- S. Wyckaert, UPC, Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg

**C**omprehensive geriatric assessment is een diagnostisch proces waarbij men de medische, psychologische en functionele mogelijkheden van kwetsbare ouderen poogt in te schatten. Aan de hand van deze gegevens kan men een planning voorstellen op lange termijn voor de behandeling in zijn ruimste betekenis van de betrokken oudere. Deze evaluatie bekijkt de morbiditeit, ADL, zelfstandigheid (telefoneren, boodschappen doen, financiële handelingen, enz...), cognitieve mogelijkheden, depressie en angst, voedingstoestand en sociale inbedding.

**W**anneer we het onderzoek bekijken dat hier de toepassing van dit model evalueerde, herkennen we enkele verschillende invalshoeken. Doen patiënten die men verzorgde op een afdeling geriatric met een aanbod van multidisciplinaire zorg het beter dan patiënten die zich met de gewone zorg moesten redden? Een recente meta-analyse kon enkel aantonen dat er op het einde van de opname minder functioneel verlies was en dat er één jaar na opname minder patiënten in een zorgvoorziening terecht kwamen vergeleken met patiënten die gewone zorg kregen<sup>1</sup>.

**W**anneer men dit zorgmodel toepast bij ambulante patiënten, wat is dan het effect op de overleving? Een methodologisch goed opgezette meta-analyse van de beschikbare literatuur kon geen enkel verschil aantonen met gewone zorg<sup>2</sup>. Iets dichter aansluitend bij de huisartspraktijk is de vraag of huisbezoeken door artsen of verpleegkundigen bij kwetsbare ouderen waarbij ze het 'comprehensive geriatric assessment' model toepassen, effect hebben op uitkomsten als zelfstandigheid, morbiditeit of mortaliteit. Een methodologisch goed uitgevoerde meta-analyse stelde vast dat programma's met een multifunctioneel aanbod de functionele achteruitgang vertraagden. Merkwaardig is dat dit gebeurde in de groep met het laagste sterfterisico. Huisbezoeken stelden een opname in een ouderenvoorziening niet uit. Zo kon men ook niet aantonen dat de mortaliteit daalde, tenzij voor het jongste tertiële<sup>3</sup>. Een systematische review (2008) kwam namelijk eveneens tot de conclusie dat intensieve huisbezoeken bij kwetsbare ouderen geen effect hebben op hun gezondheid of op de opname in het ziekenhuis of in een ouderenvoorziening<sup>4</sup>. De gegevens uit de literatuur zijn weinig bemoedigend.

Catalaanse onderzoekers hebben het toch aangedurfd om dit model nog maar eens uit te testen in de eerstelijns met de bedoeling aan te tonen dat intensieve begeleiding van kwetsbare ouderen de mortaliteit en morbiditeit kan reduceren<sup>5</sup>. Men richtte zich enkel tot patiënten die zich nog konden verplaatsen naar de huisarts en ouder waren dan 74 jaar. Gewone zorg toetste men met intensieve zorg na een systematische oppuntstelling. De groep die intensieve zorg kreeg splitste men op in een groep die niet kwetsbaar was en enkel een GVO-programma kreeg aangeboden, en een kwetsbare groep. Een geriatr zag deze patiënten in het eerstelijnscentrum en stelde voor elke patiënt individuele behandelingsdoelen voorop. Deze interventie bestreek het ganse spectrum van de geriatrische zorg: medicatie, verlies van gevoel, gangstoornissen en valrisico, incontinentie, dieetmaatregelen, bewegingsprogramma en psychosociale ondersteuning. Achttien maanden na inclusie was er geen verschil in mortaliteit of tijd tot opname in een ouderenvoorziening. In de interventiegroep was er wel een statistisch sig-

nificante omslag van kwetsbaar naar niet kwetsbaar. Variabelen die hierbij belangrijk waren: jonge ouderen, geen risico van depressie, weinig medicatiegebruik en de interventie zelf.

**W**anneer je deze verschillende studies doorworstelt, kom je tot de volgende vaststellingen: de meetinstrumenten om de zelfredzaamheid of de kwetsbaarheid van ouderen in kaart te brengen zijn zeer divers en men kan zich vragen stellen bij de validiteit van dit instrumentarium juist omdat de groep ouderen die men test uitermate heterogeen is. Men kan zich afvragen of we voldoende zicht hebben op de verschillende determinanten die de zelfredzaamheid of de kwetsbaarheid van de ouderen bepalen. Is de doelstelling van de verschillende interventies dezelfde, namelijk het terugdringen van sterfte, ziekte en opname in een ziekenhuis of een ouderenvoorziening. De inhoud van de interventies, de inzet van geschoold personeel en de inzet van middelen zijn zeer verschillend. De auteurs van de meeste meta-analyses vermelden dat ze naast het probleem van de heterogeniteit (klinisch, evaluatie, interventie), ook nog vaststellen dat heel wat studies methodologisch ondermaats zijn.

**K**an men door wetenschappelijk onderzoek mensen helpen 'succesvol ouder te worden'<sup>6,7</sup>

Succesvol ouder worden gaat niet alleen over preventie of uitstel van ziekte en overlijden. Het gaat om preventie van beperkingen in het functioneren en van het verlies aan zelfredzaamheid en welzijn. Die beperkingen betekenen uiteraard dat langer leven meestal langer leven is met allerlei chronische ziekten, lichamelijke en cognitieve functiestoornissen. Maar ook persoonlijke factoren als leefstijl en vaardigheden in het omgaan met ziekte of de motivatie om sociaal te blijven functioneren, spelen een belangrijke rol. Woonomstandigheden, een succesvol leven, relaties met de kinderen, weinig of ruim voldoende financiële middelen zijn wellicht ook bepalend voor de mogelijkheden tot zelfredzaamheid. Deze veelheid aan determinanten verklaart de heterogeniteit onder ouderen. Aan de ene kant van het spectrum bevindt zich de welgestelde actieve oudere en aan de andere kant de kwetsbare geriatrische patiënt met daartussen allerlei verschillende profielen betreffende ziektelast, zelfredzaamheid of kwetsbaarheid en de daarmee samenhangende complexiteit van de zorgvraag. Een gevalideerd en samenhangend meetinstrument hiervoor is er nog niet. We beschikken wel over meetinstrumenten voor de deelelementen. Succesvolle zorg die kan helpen om succesvol ouder te worden zal men goed moeten afstemmen op de persoon of de beoogde doelgroep. Bij gezonde actieven zal het gaan om behoud van gezondheid en sociale participatie, bij kwetsbare geriatrische patiënten zal het meer gaan om welbevinden en comfort. Dat blijft een uitdaging voor onderzoek, want de kennis over de effectiviteit van preventieve interventies blijft fragmentarisch, heterogeen en ontbreekt nog op diverse domeinen. Als huisarts worden we dagelijks geconfronteerd met de complexiteit van de zorg voor ouderen. Het is de logica zelf dat huisartsen dan ook de uitdaging zullen aangaan om samen met andere disciplines nieuwe onderzoeksdesigns en meetinstrumenten te ontwikkelen die zicht kunnen geven op de effectiviteit van complexe interventies in de ouderenzorg.

Referenties: zie website

# Zuurstoftherapie voor de behandeling van clusterhoofdpijn

- **Klinische vraag** Wat is de werkzaamheid van zuurstofinhalatie aan een hoog debiet voor de behandeling van clusterhoofdpijn?
- **Achtergrond** Naargelang de bron komt clusterhoofdpijn voor bij 0,01 tot 0,1%<sup>1</sup> of 0,3%<sup>2</sup> van de bevolking. De aanvallen kunnen zo intens zijn dat clusterhoofdpijn de bijnaam 'zelfmoordhoofdpijn' kreeg ('suicidal headache'). Zuurstofinhalatie is aanbevolen als alternatief voor triptanen<sup>3</sup>. Deze aanbeveling dateert uit de jaren vijftig en is gebaseerd op kleine studies. Een RCT bij een voldoende aantal patiënten was dus nodig.

**Duiding**  
J.L. Belche

**Referentie**  
Cohen AS, Burns B, Goadsby P. High-flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial. *JAMA* 2009;302:2451-7.

## Bestudeerde populatie

- 334 patiënten kwamen in aanmerking, 109 patiënten werden gerandomiseerd, leeftijd tussen 18 en 70 jaar (gemiddelde leeftijd van 39 jaar), 84% mannen, rekrutering via een ziekenhuis in Londen (National Hospital for Neurology and Neurosurgery) en via patiëntenverenigingen over het ganse Verenigd Koninkrijk, uiteindelijk beëindigden 76 patiënten de studie
- diagnose: episodische clusterhoofdpijn (75%) of chronische clusterhoofdpijn (25%) op basis van de eerste editie van de International Classification of Headache Disorders (ICHD)
- exclusiecriteria: chronische migraine, patiënten die én migraine én episodische hoofdpijn hadden werden geïncledeerd indien ze onderscheid konden maken tussen beiden, zwangerschap of borstvoeding, matige tot ernstige COPD, geen correct gebruik van zuurstofmasker mogelijk, vroegere behandeling met zuurstof aan vier liter of meer per minuut
- stopzetten van profylactische behandeling minstens één week vóór het begin van de studie bij patiënten met episodische clusterhoofdpijn en verderzetten van een vaste dosis profylactische behandeling gedurende twee weken vóór het begin van de studie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn
- andere geneesmiddelen en ergotamines waren niet toegelaten gedurende resp. 24 uur en zes uur vóór de start van de studiemedicatie.

## Onderzoeksofzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde **crossover studie** in één centrum
- interventie: patiënten moesten thuis vier opeenvolgende aanvallen alternerend behandelen met inademing van normobare zuurstof of placebo (lucht) aan een debiet van twaalf liter per minuut via een non-rebreathing masker gedurende vijftien minuten, bij uitblijven van een effect na vijftien minuten konden de patiënten bijkomende medicatie nemen

- na de behandeling van vier aanvallen stopte voor de patiënt de deelname aan de studie
- totale studieduur: ongeveer vier jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnvrij binnen vijftien minuten op basis van de gegevens in het patiëntdagboekje of op basis van navraag achteraf wanneer het dagboekje ontbrak (8%)
- secundaire uitkomstmaten: pijnvrij na dertig minuten (score op een schaal van vijf punten: 0 voor afwezigheid van pijn tot 4 voor zeer ernstige pijn), vermindering van de pijn na 15, 30, 45 en 60 minuten (positief indien de pijn op ieder tijdstip minstens één niveau gedaald was), noodzaak aan pijnstillers 15 minuten na de behandeling, globale respons en globale functionele beperkingen en ten slotte het effect op begeleidende symptomen
- intention to treat analyse.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- geslacht, type clusterhoofdpijn en volgorde van de aanvallen beïnvloedden de resultaten niet
- secundaire uitkomstmaten: superioriteit van zuurstof voor alle criteria, geen statistische toets uitgevoerd
- geen ernstige, aan de behandeling gerelateerde, ongewenste effecten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met clusterhoofdpijn zuurstofinhalatie aan een hoog debiet vanaf de start van de symptomen de pijn meestal deed verdwijnen binnen de vijftien minuten in vergelijking met placebo.

**Financiering:** University College en de firma BOC Limited (Linde Gases) die instond voor de zuurstofapparatuur en sommige administratieve kosten op zich nam.

**Belangenconflicten:** geen vermeld; één auteur was bij twee firma's adviseur voor clusterhoofdpijn en voor de behandeling ervan, in het bijzonder op het vlak van zuurstoftherapie.

Tabel. Resultaten van de behandeling met zuurstof of met lucht voor de primaire uitkomstmaat: aantal aanvallen, percentage aanvallen waarbij de patiënt pijnvrij was of een adequate pijnbestrijding had na vijftien minuten (met 95% BI).

Uitkomstmaat	zuurstof	placebo (lucht)
Aantal behandelde aanvallen	150	148
Pijnvrij of adequate pijnbestrijding na vijftien minuten	116 (78%; 95% BI van 71 tot 85%)	29 (20%; 95% BI van 14 tot 26%)
Chi <sup>2</sup> = 66,7 ; p<0,001		

1. Commission de la Transparence, République française. Avis de la Commission – oxygène médical – Air liquide santé France. 30 juin 2004, 10 pages.  
2. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003;23:528-33.

3. May A, Leone M, Afra J, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066-77.  
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. November 2008.

## Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie is correct. De blinding was goed uitgevoerd en werd gedurende de ganse studieperiode gerespecteerd. Bij deze niet zo frequente aandoening laat een crossoveropzet toe om voldoende **power** te bekomen (73 patiënten met vier aanvallen) en om het gebruik van placebo beter te verantwoorden aangezien zuurstofinhalatie reeds geruime tijd aanbevolen is. De auteurs voerden een dichotome analyse uit en evalueerden via een logistische regressie-analyse de invloed van andere factoren (volgorde van de behandeling, geslacht en type clusterhoofdpijn). Om rekening te houden met het feit dat de aanvallen strikt genomen niet onafhankelijk waren (het gaat om dezelfde patiënt), pasten ze ook een multivariaatanalyse toe. De auteurs besloten dat iedere aanval als uniek kon beschouwd worden, dus onafhankelijk van de andere aanvallen bij dezelfde patiënt. Een blijvend effect van zuurstof of van lucht kan men in deze crossoverstudie niet uitsluiten, maar het lijkt weinig waarschijnlijk. De auteurs maakten geen statistische analyse van de secundaire uitkomsten, omdat ze meenden dat de kwaliteit van de patiënteninformatie over deze criteria te gering was.

## Resultaten in perspectief

Het effect van de behandeling in deze studie is vrij groot (78% versus 20%). De auteurs hadden voor hun powerberekening aan de hand van de studies met sumatriptan een verschil vastgelegd van 25% als drempel voor significantie tussen behandeling en placebo. De resultaten van deze studie bevestigen de vaststellingen van vroegere studies met minder power en met een lager zuurstofdebiet als behandeling. Op basis van klinische waarnemingen kozen de auteurs van de hier besproken studie voor een hoger debiet (12 liter per minuut) omdat ze het potentiële effect wilden verhogen. De richtlijnen raden een debiet aan van 7 tot 12 liter per minuut<sup>4</sup>.

De rekrutering gebeurde zowel via een ziekenhuis als via patiëntengroeperingen zonder dat we het relatieve aandeel van beide groepen kennen. De geïncludeerde patiënten kunnen dus verschillen van de eerstelijns populatie. We merken dat aan het grote verschil tussen het aantal gescreende en het aantal gerandomiseerde patiënten (67% niet gerandomiseerd). Voor de vertaling van de resultaten van deze studie naar de praktijk, is het belangrijk om rekening te houden met de exclusiecriteria. Patiënten met meer dan drie uur clusterhoofdpijn en tegelijkertijd de diagnose (of misdiagnose) van migraine komen in de praktijk immers vaak voor<sup>5</sup>. Anderzijds zijn de exclusiecriteria weinig restrictief. Ten slotte zijn de resultaten alleen van toepassing op patiënten die nooit eerder zuurstof kregen, wat volgens

de auteurs tot een overschatting van het effect kon leiden. Patiënten met chronische clusterhoofdpijn zijn oververtegenwoordigd in deze studie: 25% terwijl in de gewone praktijk clusterhoofdpijn slechts in 10 tot 15% van de gevallen chronisch is. Vermits de studie niet voldoende power had om subgroepen te analyseren, zijn de resultaten niet noodzakelijk van toepassing op patiënten met alleen episodes van clusterhoofdpijn of op patiënten met alleen chronische clusterhoofdpijn. Geen enkele studie vergeleek tot nu toe het effect van zuurstofinhalatie met dat van sumatriptan, het op dit ogenblik best geëvalueerde geneesmiddel bij acute aanvallen, maar met talrijke contra-indicaties en potentiële ongewenste effecten<sup>6</sup>. In een systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration besloten de auteurs dat er slechts zwak bewijs is voor de werkzaamheid van normobare zuurstof als behandeling van clusterhoofdpijn<sup>7</sup>. In een retrospectief onderzoek bij 115 patiënten bleken exorokers met kortere aanvallen en pijnvrije intervallen, het best te reageren op de zuurstofbehandeling<sup>8</sup>.

## Veiligheid en tolerantie van zuurstoftherapie

In deze studie traden weinig ongewenste effecten op van zuurstofbehandeling. Deelnemende rokers (70% van de patiënten met clusterhoofdpijn) waren gewaarschuwd om niet te roken in de nabijheid van de zuurstofcilinders wegens de brandveiligheid. Op dat vlak deed er zich geen enkel accident voor. De benodigde apparatuur voor een zuurstofbehandeling kan hinderlijk zijn voor het gebruik in de praktijk. Ook de optimale dosis zuurstof dient nog onderzocht te worden in andere studies (druk, debiet, duur).

## Voor de praktijk

De diagnose van clusterhoofdpijn blijft moeilijk. In de praktijk stelt men de diagnose vaak na veel (soms invasieve) therapeutische onderzoeken. Een Europese richtlijn van 2006 beveelt zuurstof aan als eerste keuze, naast subcutane of intranasale toediening van sumatriptan of orale toediening van zolmitriptan<sup>3</sup>. De SIGN-richtlijn van 2008, gebaseerd op argumenten uit de literatuur, beveelt als eerstekeuzebehandeling 6 mg subcutaan sumatriptan aan (of nasale toediening van sumatriptan of zolmitriptan in het geval van intolerantie)<sup>4</sup>. Zuurstofinhalatie aan hoog debiet (zeven tot twaalf liter per minuut) kan volgens SIGN in overweging genomen worden. De hier besproken studie versterkt het bewijs voor de werkzaamheid van zuurstof als behandeling van een aanval van clusterhoofdpijn. Gezien de relatieve veiligheid is het nut van zuurstofinhalatie belangrijk. Toch moeten we ermee rekening houden dat zuurstofinhalatie aan hoog debiet bij 20% van de patiënten geen effect heeft.

## ● Besluit Minerva

De resultaten van deze crossoverstudie tonen aan dat een vroegtijdige zuurstoftoediening aan hoog debiet nuttig kan zijn bij een aanval van clusterhoofdpijn. Het voordeel van zuurstof is nog niet vergeleken met het effect van andere behandelingen (triptanen).

5. Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, et al. Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. *Acta Neurol Belg* 2009;109:10-7.
6. Vanwelde A. Neusspray met zolmitriptan voor de behandeling van clusterhoofdpijn? *Minerva* 2008;7(5):68-9.
7. Bennett MH, French C, Schnabel A, et al. Normobaric and hyperbaric

oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.

8. Backx AP, Haane DY, De Ceuster L, Koehler PJ. Cluster headache and oxygen: is it possible to predict which patients will be relieved, a retrospective cross-sectional correlation study. *J Neurol* 2010;257:1533-42.

# Zijn interventies voor gewichtscontrole bij kinderen effectief?

- **Klinische vraag** Wat zijn de voor- en nadelen van farmacologische en gedragsinterventies voor gewichtscontrole bij kinderen en adolescenten met overgewicht of obesitas?
- **Achtergrond** Obesitas bij kinderen kan leiden tot fysieke problemen (arteriële hypertensie, afwijkingen van de glucoseregeling, orthopedische complicaties) of psychische problemen (psychologische stress) en is een belangrijke voorspellende factor voor obesitas en morbiditeit/mortaliteit op volwassen leeftijd<sup>1</sup>. In tegenstelling tot volwassenen, is er voor kinderen en adolescenten met obesitas zeer weinig bewijs voor het effect van interventies gericht op gewichtscontrole. De laatste vijf jaar zijn verschillende onderzoeken gepubliceerd over het effect van gedragsinterventies (met of zonder farmacotherapie bij adolescenten). Tijd dus voor een nieuw systematisch overzicht.

**Duiding**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, et al. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418.

## Methodologie

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

- vorige review (2005) door dezelfde auteurs en systematische reviews van NICE en AHRQ
- update op basis van gegevens uit Ovid, MEDLINE, PsycINFO, the Education Resources Information Center, DARE, Cochrane Database of Systematic Reviews en Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot juni 2008)
- raadpleging van referentielijsten van andere reviews en van geïncludeerde studies en aanvulling met door experts opgespoorde studies
- beperkt tot de Engelstalige literatuur.

### Geselecteerde studies

- vijftien studies (op 369 geselecteerde artikelen) over het effect en de veiligheid van eerstelijnsinterventies op het gewicht en de geassocieerde co-morbiditeit en over de nadelen van de interventies
- gedrags- en cognitieve interventies bevatten wijzigingen in voedingspatroon en in fysieke activiteit; de ouders of het ganse gezin zijn betrokken bij de interventie vooral indien het jonge kinderen betreft
- inclusiecriteria van de studies: vooraf vastgelegde, duidelijk omschreven criteria voor de populatie, het protocol, de context, het soort interventie en de uitkomstmaten (toegevoegd als bijlage aan de originele publicatie)
- exclusiecriteria: o.a. voedingsproblemen, secundaire obesitas, deelname aan projecten in het kader van een school- of ziekenhuisomgeving.

### Bestudeerde populatie

- gedragsinterventies: 1 258 kinderen en adolescenten tussen 4 en 18 jaar met overgewicht (BMI >percentiel 85 voor leeftijd en geslacht) of obesitas (BMI >percentielen 95 tot 97)
- gedragsinterventies + farmacotherapie: 1 294 adolescenten met obesitas tussen 12 en 18 jaar.

## Uitkomstmeting

- grootte van het effect op het gewicht uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (SMD, standardised

mean difference) voor de meta-analyse vermits niet alle studies de BMI en de veranderingen in BMI vermeldden

- verschil in BMI voor sommige originele studies.

## Resultaten

- gedragsinterventies (negen RCT's en twee case-control studies) met matige tot sterke intensiteit (N=3; duur van de interventies van 35,75 tot 97,5 uur) hebben het meeste effect: SMD -1,01 (95% BI van -1,24 tot -0,78) en verschil in BMI van 1,9 tot 3,3 kg/m<sup>2</sup> na twaalf maanden in vergelijking met andere behandelingen; beperkt bewijs dat de winst behouden blijft in de twaalf maanden die volgen op het einde van de interventie; de resultaten voor andere criteria dan BMI zijn weinig betrouwbaar (arteriële hypertensie, lipidenwaarden, enz...); geen bewijs voor het optreden van ongewenste effecten (behalve eventueel een lichte verhoging van het risico van letsel bij fysieke activiteiten)
- gedragsinterventies met (zeer) geringe intensiteit (N=3 RCT's, minder dan tien uur) tonen een voordeel aan op korte termijn (SMD -0,39; 95% BI van -0,66 tot -0,11), dat echter verdwijnt zes maanden na de interventie (in de enige studie die dit eindpunt vermeldde)
- combinatie van farmacotherapie en gedragsinterventies bij adolescenten (N=7 RCT's): gering voordeel (0,85 kg/m<sup>2</sup>) voor orlistat (N=2, n=579, tussen 12 en 18 jaar) en een matig voordeel (2,6 kg/m<sup>2</sup>) voor sibutramine (N=5; n=715, tussen 12 en 18 jaar); geen effectmeting na het stopzetten van het geneesmiddel; ongewenste effecten van variabele ernst.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het onderzoek over gewichtscontrole bij kinderen en adolescenten de laatste jaren verbeterd is op het vlak van kwaliteit en kwantiteit. Niettegenstaande de vele lacunes tonen de beschikbare resultaten aan dat sluitende gedragstherapeutische interventies met matige tot hoge intensiteit minstens op korte termijn effectief zijn bij kinderen en adolescenten met obesitas.

**Financiering:** AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) die niet is tussengekomen in de opzet, de uitvoering of de redactie van de review.

**Belangenconflicten:** de auteurs vermelden dat ze geen belangenconflicten hebben.

1. Niesten L, Bruwier C. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Obesitas bij kinderen. *Domus Medica*, 2007.
2. Orlistat. *Care à la précipitation*. *Rev Prescr* 1999;19:243.
3. Orlistat sans ordonnance : interactions, pancréatites, néphropathies, etc. *Rev Prescr* 2010;30:187.
4. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and

adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(suppl 4):S164-S92.

5. Kriemler S, Zahner L, Schindler C, et al. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c785.

## Methodologische beschouwingen

Deze review is nauwkeurig opgezet: uitgebreid literatuuronderzoek in verschillende databanken, duidelijk omschreven inclusie- en exclusiecriteria, selectie en evaluatie van de methodologische kwaliteit door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (met geschikte criteria naargelang het soort onderzoek), exclusie van studies met onvoldoende methodologische kwaliteit, gegevensextractie en in kaart brengen van de evidentie ('evidence table') geverifieerd door een tweede onderzoeker, kwantitatieve verwerking van de resultaten behalve in het geval van **heterogeniteit** (context, leeftijd, soort interventie, eindpunten, opvolgingsduur). In hun discussiegedeelte wijzen de auteurs er op dat de therapeutische opties heterogeen blijven en dat het nuttig zou zijn om de onderzoeken met gunstige resultaten te herhalen. De totale duur van de interventies was zeer variabel, bv. een spreiding van de sessies over 15 tot 48 maanden in de vier studies die het effect evalueerden twaalf maanden na het einde van de interventie.

## Interpretatie van de resultaten

De interventies met matige tot hoge intensiteit gebeurden ambulantly, maar wel in centra gespecialiseerd in de aanpak van kinderen met obesitas. De interventies met hoge intensiteit waren het meest werkzaam op het vlak van gewichtsreductie maar minder voor de andere criteria. Bij de interventies met matige intensiteit was het effect op gewichtsverlies gering en na zes maanden zelfs verdwenen. Voor de andere criteria was deze interventie niet effectief. Dit literatuuronderzoek bevat een studie waarbij een team elektronische of telefonische ondersteuning biedt. Het zou interessant zijn de haalbaarheid en de werkzaamheid van een dergelijk project in België te evalueren. Het is echter noodzakelijk om de kosten en de baten voor deze interventies tegen elkaar af te wegen.

De ongewenste effecten van gedragsinterventies zijn weinig onderzocht (in de hier besproken review zijn ze vermeld in de helft van de studies), maar er is geen bewijs dat de interventies leiden tot groeivertraging, eetstoornissen of psychische problemen.

Voor het toevoegen van geneesmiddelen aan gedragsinterventies, is de evaluatie eenvoudig: sibutramine is van de markt gehaald omwille van veiligheidsredenen en orlistat heeft bij adolescenten slechts een tijdelijk en gering effect dat zich beperkt tot de toedieningsduur (orlistat is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen). Oorspronkelijk beperkten de ongewenste effecten van orlistat zich tot maagdarmproblemen<sup>2</sup>. Later bleken zich meer ernstige ongewenste effecten voor te doen: interacties met andere geneesmiddelen (door malabsorptie), risico van pancreatitis en nefropathie<sup>3</sup>.

## In perspectief

Gedragstherapeutische interventies voor gewichtscntrole bij kinderen en adolescenten dienen te kaderen in een stapsgewijze globale aanpak, met een intensiteit die kan variëren in functie van de mate van overgewicht, de leeftijd en het niveau van maturiteit, de risico's voor de gezondheid en de motivatie<sup>4</sup>. De aanpak begint met preventiebodschappen bij kinderen met een normaal gewicht en gaat over in meer en meer intensieve interventies voor gewichtscntrole, afhankelijk van de mate van obesitas en van de hieraan verbonden gezondheidsproblemen bij het kind. Vanuit het oogpunt van volksgezondheid is het belangrijk om zich bij de evaluatie van gedragsinterventies voor veranderingen in leefstijl niet te beperken tot één criterium, namelijk gewicht (of BMI). Ook buiten het kader van de arts-patiëntrelatie is de promotie van dergelijke programma's wenselijk. In Zwitserland onderzochten Kriemler et al. het effect van de promotie van fysieke activiteiten bij 504 schoolgaande kinderen (tussen zeven en elf jaar), waarvan 25 tot 29% met overgewicht<sup>5</sup>. De auteurs stelden een winst vast op het vlak van symptomen die deel uitmaken van het metabool syndroom, van de BMI (daalde) en van de inspanningscapaciteit (verhoogde).

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over obesitas bij kinderen adviseert als behandeling een combinatie van gedragstherapeutische interventies die gericht zijn op het gezin en/of het kind (zwak niveau van bewijskracht): verandering van de voedingsgewoonten, aanpak van sedentarisme en aanmoediging van dagelijkse algemene fysieke activiteiten<sup>1</sup>.

Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht ondersteunt de aanbeveling door aan te tonen dat gedragsinterventies van matige tot hoge intensiteit de BMI kunnen doen dalen bij kinderen en adolescenten.

## ● Besluit Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht van relatief heterogene, recente studies toont globaal gezien een winst aan van gedragsinterventies met matige (26 tot 75 uur) tot hoge (>75 uur) intensiteit op het vlak van vermindering van de BMI bij kinderen en adolescenten met overgewicht of obesitas. Deze interventies vereisen een interdisciplinaire samenwerking met de nodige training van de teamleden.



# Nortriptyline en gabapentine voor neuropathische pijn

- **Klinische vraag** Wat is de analgetische werkzaamheid van nortriptyline in associatie met gabapentine versus monotherapie voor diabetische polyneuropathie of postherpetische neuralgie?
- **Achtergrond** Niettegenstaande de betere inzichten in de farmacologische behandelingsmogelijkheden, blijft de aanpak van neuropathische pijnsyndromen problematisch. Veel geneesmiddelen vertonen niet alleen een verre van optimale werkzaamheid, hun gebruik wordt ook vaak gecompliceerd door dosisgerelateerde ongewenste effecten<sup>1</sup>.

## Duiding

G. Hans

## Referentie

Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.

## Bestudeerde populatie

- 56 patiënten waarvan 40 met diabetische polyneuropathie (DPN) en 16 met postherpetische neuralgie (PHN)
- inclusiecriteria: dagelijks klachten van pijn met een intensiteit van  $\geq 4$  op een schaal van 0-10 gedurende minstens zes maanden vóór de start van de studie, GOT en GPT  $\leq 120\%$  en serumcreatinine  $\leq 150\%$  van de hoogst toegelaten waarde, HbA1c  $< 13\%$ , voldoende cognitief en taalvaardig
- exclusiecriteria: erfelijke neuropathie of neuropathie door andere oorzaken zoals hypothyroïdie, vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie; ernstige orgaanziekte; cardiovasculaire autonome neuropathie; orthostatische hypotensie; sedatie of ataxie; benigne prostaathypertrofie; psychiatrische aandoening; middelensmisbruik; overgevoeligheid voor gabapentine of nortriptyline; ernstige pijn door een andere aandoening.

## Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, dubbel placebogecontroleerde, gerandomiseerde, **crossover** studie
- drie behandelingen: 400 mg gabapentine (G), 10 mg nortriptyline (N) en een combinatie van beiden (C)
- de drie behandelingsgroepen kregen om de zes weken een andere behandeling met volgende sequentie: C-C-N, N-G-C, C-N-C
- dosisverhoging (tot een maximale dagdosis van 3600 mg voor gabapentine en 100 mg voor nortriptyline of tot de maximaal getolereerde dosis) tijdens de eerste 24 dagen van elke behandelingsperiode (dosisaanpassing gebeurde telefonisch door een verpleegkundige), dosisvermindering van dag 32 tot 35 en **washout periode** van dag 36 tot 42
- opioïden met vertraagde vrijstelling (20-25% van de patiënten) en NSAID's/paracetamol (35-38% van de patiënten) mochten verder gebruikt worden
- evaluatie van de pijn door de patiënten aan de hand van een numerieke pijnschaal (0-10) en opgetekend in een dagboek.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde pijnintensiteit (tijdens zeven dagen met de maximaal getolereerde dosis studiemedicatie)
- secundaire uitkomstmaten: maximaal verdraagbare dosis studiemedicatie, serumconcentratie van de studiemedicatie, **Brief Pain Inventory**, door de patiënt gerapporteerde

nachtelijke pijn, globale beoordeling van pijnvermindering door de patiënt, SF-MPQ, **SF-36**, **Beck Depression Inventory**, ongewenste effecten

- intention to treat analyse.

## Resultaten

- 45 patiënten doorliepen de volledige behandelingscyclus
- primaire uitkomstmaten
  - ~ significante verbetering van pijn t.o.v. de beginwaarde voor alle behandelingen (van -2,2 tot -3,1)
  - ~ significant meer pijnreductie met de combinatietherapie versus gabapentine (-0,9; 95% BI van -1,4 tot -0,3; p=0,001) en versus nortriptyline (-0,6; 95% BI van -1,1 tot -0,1; p=0,02) in het geval van DPN
  - ~ geen significant verschil in pijnreductie tussen de combinatietherapie en de monotherapie in het geval van PHN
- secundaire uitkomstmaten
  - ~ BPI-score voor ergste en gemiddelde pijn en voor verminderde nachtrust door pijn significant lager voor de combinatie- versus de monotherapie
  - ~ hogere vitaliteit (SF-36) met de combinatietherapie en met gabapentine alleen versus nortriptyline alleen
  - ~ ongewenste effecten: significant meer droge mond met nortriptyline of de combinatietherapie dan met gabapentine; geen significante verschillen voor andere ongewenste effecten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van gabapentine en nortriptyline een grotere werkzaamheid blijkt te vertonen bij de behandeling van neuropathische pijnklachten dan beide middelen in monotherapie. De auteurs raden dan ook aan om beide middelen te combineren wanneer ze afzonderlijk onvoldoende pijnstilling verschaffen. Meer onderzoek naar andere combinaties van geneesmiddelen versus monotherapie voor de behandeling van neuropathische pijn zijn noodzakelijk.

**Financiering:** Canadian Institutes for Health Research; de studiemedicatie werd gratis ter beschikking gesteld door de respectievelijke firma's die geen controle hadden op de uitvoering of de publicatie van de studie.

**Belangenconflicten:** twee van de zes auteurs ontvingen vergoedingen van Pfizer voor uiteenlopende redenen; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence*. Web edition (search date December 2006).
2. The European Agency for the evaluation of medicinal products. Note of guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London, 21 november 2002.
3. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale.

*Pain* 2001;94:149-58.

4. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial - the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358-63.
5. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.



## Methodologische beschouwingen

Voor farmacologische studies over chronische neuropathische pijn wordt door het Europese Geneesmiddelenagentschap (European Medicines Agency, EMA) een parallelgroepen design aanbevolen<sup>2</sup>. De keuze van de auteurs voor een crossover design wijkt dus meteen af van deze Europese richtlijn. Anderzijds is het wel correct dat ze tijdens de analyse de aanwezigheid van een carry-over effect en een mogelijke vertekening door behandelsequentie evalueerden. Geen van deze elementen heeft de resultaten beïnvloed. De opvolgperiodes met een stabiele dosis van studiemedicatie waren echter beperkt tot zeven dagen, waardoor het analgetische resultaat van de toegediende behandeling waarschijnlijk submaximaal of onvolledig was. Voor een correcte evaluatie is een langere opvolging noodzakelijk. De daling van de geobserveerde verschillen naarmate de behandelperiodes elkaar opvolgden, plaatst eveneens vraagtekens die de auteurs niet beantwoorden.

## Interpretatie van de resultaten

De auteurs konden alleen voor diabetische neuropathie een significant verschil aantonen in pijnreductie tussen de combinatietherapie en beide behandelingen afzonderlijk. Misschien was het aantal patiënten met posttherpetische neuralgie te klein om een significant resultaat in deze patiëntengroep te kunnen aantonen. Om de klinische relevantie van een verschil in pijnreductie te evalueren, baseerden de auteurs zich op een overzichtartikel van Farrar et al.<sup>3</sup>. Daarin werd besloten dat een verschil van 2 op een pijnintensiteitschaal van 0 tot 10 klinisch relevant is. Noch voor gabapentine, noch voor nortriptyline kon een dergelijk verschil versus de combinatie van beide middelen aangetoond worden. De interpretatie van de resultaten wordt bovendien bemoeilijkt door het gebruik van andere medicatie die naast de studiemedicatie was toegelaten, waaronder opioïden met vertraagde vrijstelling (20-25%) en NSAID's/paracetamol (35-38%). Dat onderlijnt het belang van een multimodale benadering bij de behandeling van pijn.

## Andere studies

Er bestaat weinig wetenschappelijke literatuur over het langdurig(er) combineren van meerdere geneesmiddelen in het kader van de behandeling van chronische pijnsyndromen. Meestal wordt het analgetische effect van monotherapeutische interventies vergeleken. Chandra et al. vergeleken

de werkzaamheid van gabapentine met die van nortriptyline<sup>4</sup>. Nortriptyline is de metaboliet van amitriptyline en zou minder ongewenste effecten vertonen dan amitriptyline<sup>5</sup>. Chandra et al. toonden aan dat nortriptyline even werkzaam is als gabapentine maar toch meer ongewenste effecten vertoont dan gabapentine<sup>4</sup>. De meeste studies vergeleken de analgetische werkzaamheid van amitriptyline met deze van gabapentine. Een dubbelblinde, crossover studie uitgevoerd bij patiënten met diabetische polyneuropathie, toonde een significante vermindering aan van de pijnklachten voor de twee geneesmiddelen, zonder verschil tussen beiden<sup>6</sup>. Een andere studie werd uitgevoerd bij patiënten met een ruggenmergletsel. Hieruit bleek dat amitriptyline, maar niet gabapentine, effectiever was dan diphenhydramine. Er dient wel gesteld te worden dat veel patiënten in deze studie ook depressieve symptomen vertoonden<sup>7</sup>. Een recente studie onderzocht de combinatie van pregabaline en amitriptyline voor de behandeling van posttherpetische neuralgie. De combinatietherapie bleek een grotere werkzaamheid te vertonen dan beide monotherapieën<sup>8</sup>.

## Voor de praktijk

De recente NICE-richtlijn beveelt een monotherapeutische benadering met TCA of anti-epileptica aan als eerstekeuzebehandeling van neuropathische pijnsyndromen. Een polyfarmacologische benadering met een TCA én een anti-epilepticum wordt pas aanbevolen in het geval van therapieresistente neuropathische pijn ondanks een maximaal getolereerde dosis van één geneesmiddel<sup>9</sup>. Gezien nortriptyline een gunstiger neveneffectenprofiel zou vertonen dan amitriptyline<sup>5</sup>, lijkt de combinatie van nortriptyline en gabapentine hierbij een interessante optie. Combineren van geneesmiddelen kan enkel gebeuren na zorgvuldige evaluatie van co-morbiditeiten en concomitante medicatie. Een individuele dosistitratie met continue opvolging van de werkzaamheid en de ongewenste effecten, blijft absoluut noodzakelijk.

## ● Besluit Minerva

De resultaten van deze studie met methodologische beperkingen tonen een grotere werkzaamheid aan van een combinatie van nortriptyline en gabapentine in vergelijking met de monotherapie van beide geneesmiddelen voor de behandeling van diabetische polyneuropathie. Het verschil lijkt echter klinisch niet relevant te zijn. Voor de behandeling van posttherpetische neuralgie kon geen verschil aangetoond worden.

6. Morello CM, Leckband SC, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.  
7. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.

8. Achar A, Chatterjee C, Ray TC, Naskar B. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:63-5.  
9. NICE. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96, March 2010.

# Aan antidepressiva een atypisch antipsychoticum toevoegen bij majeure depressie?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van het toevoegen van een atypisch antipsychoticum versus placebo aan een antidepressivum bij volwassen patiënten met een therapieresistente majeure depressie?
- **Achtergrond** Ongeveer vijf tot tien procent van de globale populatie maakt minstens één majeure depressie door tijdens het leven<sup>1</sup>. Echter, 38% vertoont geen respons en 54% bereikt geen remissie na zes tot twaalf weken behandeling met een antidepressivum<sup>2</sup>. Het nut van de toevoeging van andere medicatie in het geval van therapieresistente depressie is nog onvoldoende bewezen<sup>1,3,4</sup>. Inmiddels groeit wel de wetenschappelijke evidentie voor het toevoegen van een laag gedoseerd atypisch antipsychoticum (AAP) in het geval van therapieresistente depressie<sup>5</sup>.

## Duiding

S. Wyckaert

## Referentie

Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE 1966 tot januari 2009 met de zoektermen majeure depressie, aripiprazol, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon of ziprasidon
- Cochrane Clinical Trials Register
- posterpresentaties van belangrijke psychiatrische congressen sinds 2000
- contacteren van producenten van atypische antipsychotica.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: acute fase, parallelgroepen, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met toevoeging van een atypisch antipsychoticum versus placebo aan een behandeling met antidepressiva
- zestien (waarvan vijf ongepubliceerde) studies behouden met in het totaal 3480 patiënten; bij 2014 patiënten werd een atypisch antipsychoticum aan de behandeling toegevoegd.

### Bestudeerde populatie

- patiënten met een niet-psychotische unipolaire therapieresistente majeure depressie, die volgens de persoonlijke voorgeschiedenis of naar aanleiding van een voorafgaande prospectieve studie resistent bleek te zijn aan een behandeling met een antidepressivum
- man/vrouw verhouding, leeftijd, ernst van depressie van de deelnemers niet bekend.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: respons ( $\geq 50\%$  verbetering op de **Hamilton Depression Rating Scale** of de **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale**) of remissie

- secundaire uitkomstmaten: behandelingsstop omwille van ongewenste effecten
- intention to treat analyse en fixed-effects model.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten
  - ~ significant meer respons met AAP (44,2 %) dan met placebo (22,9%); OR 1,69 (N=16; 95% BI van 1,46 tot 1,95;  $p < 0,00001$ )
  - ~ significant meer remissie met AAP (30,7%) dan met placebo (17,2%); OR 2,00 (N=16; 95% BI van 1,69 tot 2,37;  $p < 0,00001$ ); er was geen significant verschil tussen de verschillende AAP's
- secundaire uitkomstmaten
  - ~ significant meer behandelingsstop omwille van ongewenste effecten met een AAP (9,1%) dan met placebo (2,3%); OR 3,91 (N=15; 95% BI van 2,68 tot 5,72;  $p < 0,00001$ ); ook hier geen significante verschillen tussen de verschillende AAP's onderling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van atypische antipsychotica aan een behandeling met antidepressiva een werkzame strategie is bij de behandeling van majeure depressie, maar geassocieerd is met een verhoogd risico van behandelingsstop omwille van ongewenste effecten.

## Financiering: geen externe fondsen

**Belangenconflicten:** beide auteurs kregen vergoedingen van en waren sprekers of consultants voor verschillende farmaceutische firma's.

1. Barbui C, Butler R, Cipriani A, et al. Depression in adults (drug and other physical treatments). *Clinical Evidence*. Web edition (search date April 2006).
2. Gartlehner C, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. *Comparative Effectiveness Review*, No. 7. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007.
3. Het doelmatig gebruik van antidepressiva bij de behandeling van depressie. Consensusvergadering RIZIV, Brussel 11 mei 2006
4. De Meyere M. Citalopramresistente majeure depressie: een antidepressivum toevoegen of overschakelen? *Minerva* 2007;6(1):9-12.
5. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826-31.
6. Keitner GI. Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med* 2010;15:19-20. Comment on: Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91.
7. NICE. Depression. The treatment and management of depression in adults., NICE clinical guideline 90, October 2009.
8. Rush AJ. STAR\*D: What have we learned? *Am J Psychiatry* 2007;164:201-4.
9. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs zochten zeer uitgebreid in de literatuur. Toch toonde een **funnel plot** een verhoogd risico aan van publicatiebias. De resultaten zouden volgens de auteurs hierdoor echter niet beïnvloed zijn. Alleen placebocontroleerde gerandomiseerde studies werden behouden. Enerzijds beperkte de studie zich tot patiënten met een unipolaire, niet-psychotische depressie, anderzijds was de definitie van therapieresistentie te vaag om een homogene studiepopulatie te kunnen verzekeren. Zo is het niet duidelijk of alle studies wel een even non-responsieve populatie hebben onderzocht. Het is ook niet bekend voor welke behandelingen de patiënten resistent waren. Enerzijds zijn de uitkomstmaten (respons, remissie, behandelingsstap) duidelijk vermeld, anderzijds doen de auteurs voor de definitie van remissie beroep op de verschillende omschrijvingen van de geïncludeerde studies. Het verschil tussen respons en remissie is daarom onvoldoende afgelijnd in de meta-analyse. Het belangrijkste euvel van deze meta-analyse is echter dat de auteurs de kwaliteit van de geïncludeerde studies niet controleerden.

In sensitiviteitsanalyses onderzochten ze de invloed van verschillende producten, studieduur (variatie van 4 tot 12 weken) en definitie van therapieresistentie (voorgeschiedenis of op basis van RCT). Ze konden geen significante impact aantonen van deze variabelen op de resultaten. Sensitiviteitsanalyses in functie van ongepubliceerde studies en in functie van financiering van studies ontbreken jammer genoeg.

## Resultaten in perspectief

Hoewel deze meta-analyse significante resultaten oplevert voor de werkzaamheid van het toevoegen van een AAP, blijven heel wat vragen onbeantwoord. De auteurs vermelden, zowel voor respons als remissie, een NNT van 9, maar het is niet duidelijk hoe ze dit cijfer berekenden. Er worden evenmin betrouwbaarheidsintervallen voor de NNT's vermeld. Verder kunnen we niets besluiten over de optimale dosering van het AAP en over het aanhouden van het therapeutische effect op middellange en lange termijn (de studies liepen slechts tot acht weken, behalve één van twaalf weken). Ook het feit dat in de placebogroep antidepressiva bij één op vijf patiënten toch tot respons leidde en bij één op zes tot remissie, maakt het moeilijk om het resultaat te interpreteren. Over bijkomende intolerantieverschijnselen bij langer gebruik van de combinatietherapie kunnen we niets besluiten<sup>6</sup>. Denken we hierbij aan het verband tussen AAP's en hun risico van de ontwikkeling van metabole stoornissen en tardieve dyskinesieën. Evenmin werd nagegaan hoe snel respons optrad, wat voor de klinische praktijk nochtans relevant kan zijn bij ernstige depressieve toestandsbeelden en bij depressies die gepaard gaan met suïcidaliteit, waar een snelle respons cruciaal kan zijn. Ten slotte includeer-

den de auteurs alleen studies met vier AAP's: olanzapine, aripiprazol, risperidon en quetiapine. De resultaten kunnen dus niet geëxtrapoleerd worden naar andere AAP's.

Het toevoegen van een AAP is pas de laatste jaren onderzocht en zodoende vindt men een vermelding van deze strategie alleen terug in de meest recente richtlijnen voor de behandeling van depressie. De update van de NICE-richtlijn voor de behandeling van depressie bij volwassenen beveelt in het geval van nonrespons met één antidepressivum aan om de dosis te optimaliseren, over te schakelen naar een andere klasse, twee antidepressiva te combineren of een niet-antidepressivum (lithium, mianserin en mirtazapine, olanzapine, aripiprazol of risperidon) aan de behandeling toe te voegen<sup>7</sup>. Optimalisatie van de dosis en overschakeling naar een andere klasse moeten volgens deze richtlijn echter de voorkeur krijgen, gezien met een monotherapie minder ongewenste effecten te verwachten zijn dan met een combinatietherapie. De besproken meta-analyse van Nelson et al. toont aan dat de bezorgdheid over een toename van de ongewenste effecten met combinatietherapie inderdaad niet onterecht zijn. Vergelijkende studies tussen de verschillende augmentatiestrategieën onderling en versus andere strategieën in het geval van therapieresistentie zijn niet voorhanden. Uit de resultaten van de STAR\*D-studie, een open label onderzoek zonder randomisatie, over het gebruik van de verschillende behandelingsopties, blijkt vooral dat de acceptatie van een vervolgbehandeling (overschakeling of verhoging dosis) sterk afhangt van de werkzaamheid en de tolerantie van de lopende behandeling: beperkte werkzaamheid en slechte tolerantie doen kiezen voor overschakeling van het antidepressivum<sup>8</sup>.

Andere evaluaties blijven wenselijk: de associatie van een AAP vergelijken met een niet-medicamenteuze interventie, omschrijving van de subgroep patiënten met depressie die eventueel baat zou kunnen hebben bij de toevoeging van een AAP aan de behandeling met antidepressiva en de rol van de huisarts bij therapieresistente depressie.

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling van Domus Medica beveelt de huisarts aan om een patiënt met een ernstige majeure depressie en onvoldoende respons op antidepressiva door te verwijzen naar de tweede lijn<sup>9</sup>. Omwille van onvoldoende bewijs over het effect van een augmentatie- of overschakelingsstrategie<sup>1,3,4</sup>, besloten we reeds eerder in Minerva dat het inschakelen van cognitieve gedragstherapie of doorverwijzen naar de tweedelijns verantwoorde alternatieven zijn<sup>4</sup>. De hier besproken meta-analyse plaatst geen vraagtekens bij dit besluit. Er zijn teveel beperkingen en de toename van de ongewenste effecten bij het toevoegen van een AAP aan de behandeling met antidepressiva leidt soms tot het ongewenst stopzetten van de behandeling.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse besluit dat het toevoegen van een atypisch antipsychoticum aan een antidepressivum tot significant meer respons en remissie leidt bij patiënten met een therapieresistente majeure depressie. De kwaliteit van de geïncludeerde studies is echter niet gecontroleerd. De talrijke methodologische beperkingen van deze meta-analyse samen met de beperkingen van de geïncludeerde studies en de toename van de ongewenste effecten vragen om verder onderzoek.



# Heeft het gebruik van antipsychotica een impact op de mortaliteit bij mensen met schizofrenie?

- **Klinische vraag** In welke mate beïnvloedt langdurig gebruik van antipsychotica de kans op vroegtijdig overlijden bij patiënten met schizofrenie? Bestaat er hierbij een verschil tussen de verschillende antipsychotica onderling?
- **Achtergrond** Schizofrenie is een chronische aandoening die gepaard gaat met een verhoogde kans op vroegtijdig overlijden. Mensen met schizofrenie leven gemiddeld 20 jaar minder lang. Naast suïcide is een cardiovasculaire ziekte de belangrijkste doodsoorzaak<sup>1</sup>. Verschillende antipsychotica kunnen risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte uitlokken of verergeren<sup>2</sup>. Het is echter vooralsnog onduidelijk of het gebruik van antipsychotica op lange termijn de levensverwachting van mensen met een psychotische stoornis negatief beïnvloedt en of er tussen de verschillende antipsychotica op dat vlak onderlinge verschillen bestaan.

## Duiding

M. De Hert  
D. Cohen  
C. Correll

## Referentie

Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.

## Bestudeerde populatie

- 66 881 patiënten (30 803 mannen en 36 078 vrouwen) met schizofrenie; diagnose volgens ICD-8, geïdentificeerd via het Finse nationale ontslagregister en opgenomen in een psychiatisch ziekenhuis tussen 1 januari 1973 en 31 december 2004
- voor patiënten die ontslagen werden na 1 januari 1996 startte de opvolging op de dag na het ontslag, voor alle andere patiënten startte de follow-up op 1 januari 1996
- gemiddelde leeftijd bij de start van het onderzoek was 51 jaar, meer dan de helft was ouder dan 70 jaar
- de Finse bevolking (5,2 miljoen inwoners) was de referentiepopulatie.

## Onderzoeksopzet

- naturalistische, **prospectieve cohortstudie** over elf jaar
- analyse van zowel het actuele als het cumulatieve gebruik van antipsychotica aan de hand van de apotheekgegevens van ambulante patiënten (dosis berekend op basis van de DDD)
- op basis van deze gegevens onderscheidde men: gebruikers van de drie meest frequent voorgeschreven eerste generatie (thioridazine, haloperidol oraal en perphenazine) en de vier meest frequent voorgeschreven tweede generatie antipsychotica (clozapine, olanzapine, risperidon oraal, quetiapine), gebruikers van meerdere antipsychotica samen, gebruikers van weinig frequent voorgeschreven antipsychotica en patiënten die geen antipsychotica gebruikten
- vergelijking van acute effecten (bv. plotse dood) en langdurige effecten (bv. uitlokken van diabetes met een mogelijke impact op cardiovasculaire sterfte) tussen schizofreniepatiënten die wel en schizofreniepatiënten die geen antipsychotica gebruikten; voor de acute effecten werd gekeken naar het actuele gebruik van antipsychotica; voor de langdurige effecten werd gekeken naar het cumulatieve gebruik van verschillende antipsychotica; voor actueel gebruik werd perphenazine als referentie gekozen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: mortaliteit door suïcide en ischemisch hartlijden
- **Cox-regressieanalyse.**

## Resultaten

- het gebruik van tweede generatie antipsychotica nam toe van 13% in 1996 tot 64% in 2006
- schizofreniepatiënten die gedurende lange tijd antipsychotica gebruikten, hadden een lagere mortaliteit dan schizofreniepatiënten die geen antipsychotica gebruikten (**HR 0,81**, 95% BI van 0,77 tot 0,84)
- in vergelijking met perphenazine vond men de hoogste mortaliteit met quetiapine (HR 1,41; 95% BI van 1,09 tot 1,82) en de laagste met clozapine (HR 0,74; 95% BI van 0,60 tot 0,91); in vergelijking met andere antipsychotica was de mortaliteit met clozapine significant lager ( $p < 0,0001$ )
- in 2006 was de levensverwachting van patiënten met schizofrenie 22,5 jaar korter dan de levensverwachting van de gemiddelde Finse burger.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat op lange termijn de mortaliteit van schizofreniepatiënten die antipsychotica gebruiken, lager is dan van patiënten die geen antipsychotica gebruiken. Tweede generatie antipsychotica vormen een heterogene groep maar clozapine lijkt geassocieerd met een duidelijk lagere mortaliteit. De beperkingen op het gebruik van clozapine zou men best opnieuw evalueren.

**Financiering:** Finse Ministry of Health and Welfare, dat in geen enkel stadium van het onderzoek is tussengekomen.

**Belangenconflicten:** drie auteurs kregen vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven die antipsychotica op de markt brengen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Ed: Parks J, Svendsen D, Singer P, Foti M. National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD). Medical Directors Council, October 2006.
2. Van Winkel R, Pieters C. Effectiviteit van antipsychotica bij schizofrenie. *Minerva* 2006;5(8):131-3.
3. De Hert M, Correll CU, Cohen D. Do antipsychotic medications reduce or increase mortality in schizophrenia? A critical appraisal of the FIN-11 study. *Schizophr Res* 2010;117:68-74.

4. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M, et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514-9.
5. Leucht S, Burkard T, Henderson J, et al. Physical illness and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
6. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res* 2009;113:1-11.
7. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.

## Methodologische beschouwingen

Ondanks het grote aantal geïncludeerde patiënten en de lange opvolgingsduur zijn de methodologische problemen van deze studie legio. Er is een gebrekkige rapportage van gegevens. Essentiële demografische en klinische factoren die nodig zijn om de resultaten te kunnen interpreteren, ontbreken. Een subgroepanalyse op basis van patiëntkenmerken is daardoor onmogelijk. We kunnen met deze studie dus niet achterhalen of de lagere mortaliteit van gebruikers van antipsychotica versus niet-gebruikers vertekend is door klinische kenmerken van de patiënten zelf.

De eigenlijke follow-up startte pas vanaf 1996, niettegenstaande de inclusie begon vanaf 1973. Daardoor is de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten hoog bij de start van de follow-up. Bovendien hebben we geen mortaliteitsgegevens van de patiënten die overleden vóór 1996. Het is daarom niet denkbeeldig dat patiënten met een verhoogd sterfterisico zijn uitgeselecteerd op het moment dat de opvolging begon.

## Resultaten in perspectief

Er gebeurde een onvolledige analyse van de overleden patiëntenpopulatie. In totaal overleden 19735 patiënten: 4100 uit één van de negen medicatiegroepen (drie groepen met eerste generatie antipsychotica, vier met tweede generatie antipsychotica, één met 'polyfarmacie' en één met 'zeldzame middelen') en 8277 uit de groep die geen antipsychotica gebruikte. Omdat ze stierven tijdens een ziekenhuisopname van twee dagen of langer zijn 7358 patiënten of 64,2% (7358/11458) dus niet in de analyse van de actuele gebruikers van antipsychotica opgenomen. Dat kan geleid hebben tot een valse verlaging van het sterfterisico verbonden met het actuele gebruik van een bepaald antipsychoticum vóór ziekenhuisopname. Anderzijds kan voor andere antipsychotica die de patiënt innam vóór ziekenhuisopname, het risico vals verhoogd zijn omdat overlijden in een ziekenhuis wel werd opgenomen in de analyse voor cumulatief gebruik<sup>3</sup>. De gebruikte analysemethode op basis van cumulatief gebruik vertekent bovendien de resultaten in het voordeel van clozapine. Clozapine werd pas voorgeschreven wanneer andere middelen faalden. Patiënten die uiteindelijk clozapine kregen zullen dus al meerdere antipsychotica 'overleefd hebben'. Overlijdens die plaatsvonden vóór de start van clozapine kunnen nooit aan het mortaliteitscijfer van clozapine toegevoegd zijn. Overlijdens

tijdens het gebruik van clozapine werden daarentegen wel bij de cumulatieve mortaliteitscijfers van de vooraf gebruikte middelen opgeteld<sup>3</sup>.

Het is verbazingwekkend dat de groep 'polyfarmacie' (patiënten behandeld met meerdere antipsychotica) niet afzonderlijk geanalyseerd is. Het gaat nochtans om een grote groep: 40,3% van alle persoonjaren! Ook voor de groep patiënten met 'weinig gebruikte antipsychotica', 21,5% van alle persoonjaren en groter dan iedere groep met de 'meest frequent voorgeschreven medicijnen', is er geen beschrijving van de gebruikte medicatie en van de mortaliteit. Het cohort bevatte ook een grote groep patiënten (28,2% van de totale populatie) met de klinische diagnose schizofrenie die gedurende gemiddeld 7,8 jaar nooit met antipsychotica zijn behandeld. Waarom de jaarlijkse sterfte van 5,6% in deze groep drie keer hoger was dan in eerder Fins onderzoek, is evenmin verder onderzocht<sup>3</sup>.

Andere mortaliteitsstudies op verschillende plaatsen ter wereld bevestigen de hoge mortaliteit van mensen met schizofrenie en andere ernstige psychiatrische aandoeningen<sup>2,4,5-7</sup>. Maar, in tegenstelling tot de hoger beschreven studie, vonden de meeste studies meestal wel een negatieve impact van het gebruik van antipsychotica op mortaliteit. De bewijzen dat clozapine bij schizofreniepatiënten het risico van suicide zou doen dalen blijven inconsistent. Clozapine blijft geassocieerd met belangrijke metabole, hematologische en cardiale neveneffecten<sup>8-10</sup>.

## Voor de praktijk

Deze studie leert ons weinig over de aanpak van schizofrenie in de eerste lijn. Uit andere studies weten we dat het gebruik van antipsychotica gepaard gaat met belangrijke ongewenste effecten en een verhoogde mortaliteit. Daarom moeten deze middelen met de grootste omzichtigheid gebruikt worden. Vooraleer een behandeling te starten is een psychiatrische diagnostische oppuntstelling primordiaal. De verwachte voordelen moeten afgewogen worden tegenover de verwachte risico's. Bij risicopatiënten is een EKG vóór de start van de behandeling noodzakelijk<sup>8,11</sup>. Voor de opvolging van de behandeling is een betere samenwerking tussen eerste-, tweede- en derdelijns geneeskunde belangrijk<sup>12</sup>. Vooraf moet een tijds kader (meestal vier tot zes weken) vastgelegd worden voor het te verwachten effect. Ook is een systematische opvolging van ongewenste effecten, therapietrouw, gebruik van alcohol, drugs en co-medicatie noodzakelijk<sup>11</sup>.

## ● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat de mortaliteit bij schizofreniepatiënten hoog is en dat het gebruik van antipsychotica de mortaliteit op lange termijn doet dalen. De verschillende methodologische problemen van dit onderzoek maken het besluit van de auteurs echter weinig betrouwbaar. Een voorzichtig gebruik van antipsychotica bij schizofrene patiënten blijft uitermate belangrijk.



8. Clozapine : iléus. *Rev Prescr* 2007;27:907.

9. Myocardite due à la clozapine. *Rev Prescr* 2001; 21:123.

10. Clozapine (Leponex®) et agranulocytose : résultat de l'étude de cohorte. *Rev Prescr* 1996;16:135.

11. NICE. Schizophrenia. The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and

secondary care (updated version). NICE Clinical Guideline 82, 2010.

12. De Hert M, Dekker J, Wood D, et al. Cardiovasculaire ziekte en diabetes bij mensen met een ernstige psychiatrische stoornis: Position statement van de European Psychiatric Association (EPA), ondersteund door de European Association for the Study of Diabetes (EASD) en de European Society of Cardiology (ESC). *Tijdschr Geneesk* 2010;66:269-81.

## Subgroepanalyses (update)

P. Chevalier

In 2007 wees Minerva op de valkuilen van subgroepanalyses die onderzoekers regelmatig toevoegen aan de globale analyse van hun studieresultaten<sup>1</sup>. De bedoeling van een subgroepanalyse is het effect van een behandeling te evalueren bij een deel van de onderzoekspopulatie en na te gaan of er een interactie is tussen het effect van de behandeling en één of meerdere variabelen. In het verleden stelden verschillende auteurs criteria op om de betrouwbaarheid van subgroepanalyses te verzekeren<sup>2</sup>. Sun et al. voegden aan deze lijst recent een aantal criteria toe<sup>3</sup>. Het is deze update die we in dit artikel samenvatten. De vijf eerste items hebben betrekking op het protocol, de twee volgende op de analyse en de vier laatste op de context.

### Het protocol

- De subgroepanalyse is vastgelegd tijdens de randomisatie en niet na de randomisatie. Door een subgroep te bepalen op basis van de kenmerken na de randomisatie is het mogelijk dat de interventie zelf verantwoordelijk is voor het ogenschijnlijke verschil in effect tussen de groepen (door de interventiegebonden selectie van de groepen). Illustratie: een bepaalde behandeling kan de verblijfsduur op intensieve zorgen verminderen. Een post-hoc subgroepanalyse uitvoeren volgens de verblijfsduur op intensieve zorgen is misleidend. Een subgroepanalyse uitvoeren volgens leeftijd en geslacht zou wel betrouwbaar geweest zijn.
- Het vermoedelijke subgroep-effect is gebaseerd op vergelijkingen binnen studies eerder dan op vergelijkingen tussen studies. Een indirecte vergelijking (tussen twee studies) is minder betrouwbaar dan een directe vergelijking, wat trouwens geldt voor alle studies.
- Het bepalen van de hypothese gebeurt vooraf en niet na de analyse van de resultaten. Een studie dient om een hypothese te toetsen en de hypothese die voortvloeit uit een studie moet getoetst worden in een andere studie.
- De richting van het subgroep-effect is vooraf vastgelegd. Als de onderzoekers geen idee hebben over de richting van het effect of de richting verkeerd inschatten, verhoogt dat de kans dat de resultaten eerder op toeval gebaseerd zijn.
- Het subgroep-effect behoort tot één van de weinige te evalueren hypothesen. Een groot aantal te evalueren hypothesen verhoogt het risico dat de vastgestelde interacties aan het toeval te wijten zijn.

### De analyse

- De interactietest geeft een geringe waarschijnlijkheid aan dat het vermoedelijke subgroep-effect aan het toeval te wijten is. De onderzoekers moeten interactietesten uitvoeren, gelijkaardig aan het testen van heterogeniteit bij meta-analyses, met als nulhypothese dat er geen verschil is; hoe lager de p-waarde, hoe kleiner de kans dat het verschil aan het toeval te wijten is. Bij een  $p \leq 0,001$  kunnen we de hypothese ernstig in overweging nemen<sup>3</sup>.
- Het significante subgroep-effect is onafhankelijk van andere variabelen. Significante interacties kunnen verband houden met elkaar en kunnen dus verklaard worden door een gemeenschappelijke variabele. Om te testen op onafhankelijkheid kan men alle verschillende mogelijke interacties inbrengen in een regressie-analyse. In een studie bijvoorbeeld over het effect van opgeboorde versus niet-opgeboorde grendelpennen bij tibiabreuken kunnen de variabelen 'al of niet roker' en 'open versus gesloten breuk' tegelijkertijd in de analyse gebracht worden als beide items verband houden met elkaar.

### De context

- De omvang van het subgroep-effect moet groot zijn. Een groter effect is klinisch relevanter. We moeten ook rekening houden met de power van de studie, vermits een groot effect bij een kleine steekproef aan het toeval kan te wijten zijn.
- De interactie komt overeen met andere studies. Een goed opgezet literatuuroverzicht is de beste garantie op dat vlak.
- De interactie komt overeen met andere nauw samenhangende uitkomstmaten in dezelfde studie. Als er een werkelijk subgroep-effect is, manifesteert het zich waarschijnlijk ook in andere nauw samenhangende uitkomstmaten (overleving en uitstel van recidief bijvoorbeeld bij een oncologische behandeling).
- Er is indirect bewijs voor de vermoedelijke interactie. Indirect bewijs kan men bekomen uit studies met verschillende populaties (en ook bij dieren), door het vaststellen van interacties bij gelijkaardige interventies en uit resultaten van studies met andere nauw samenhangende (intermediaire) criteria.

Ook al is aan al deze voorwaarden voldaan, toch kunnen subgroepanalyses bij een beperkte studiepopulatie en -power, misleidend zijn<sup>4</sup>. Sommige auteurs zijn zelfs nog strenger: "subgroepanalyses leiden slechts tot hypothesen die dan weer door een nieuwe studie moeten bevestigd worden"<sup>5</sup>.

### Referenties

1. Chevalier P, van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. [Editoriaal] Minerva 2006;5(10):154.
2. Oxman AD, Cuyatt CH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med 1992;116:78-84.
3. Sun X, Briel M, Walter SD, Cuyatt CH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ 2010;340:c117.
4. Oxman A, Cuyatt C, Green L, et al. When to believe a subgroup analysis. In Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Edited by: Cuyatt C, Rennie D. Chicago, IL: AMA Press;2002:553-65.
5. Cucherat M. Analyse en sous-groupe. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/analyse%20en%20sous%20groupe.htm> (geraadpleegd 12/10/2010).



## Beck Depression Inventory (BDI)

Deze schaal (Beck 1961) is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken.

## Brief Pain Inventory (BPI)

Vragenlijst die de gemiddelde ernst meet van de pijn gedurende de laatste 24 uur op een schaal van 10 waarbij 0 geen pijn betekent en 10 de ergst voorstelbare pijn voor een patiënt.

## Cohortonderzoek prospectief

In een prospectief cohortonderzoek worden personen die al dan niet blootgesteld zijn aan een risicofactor (zoals een schadelijke stof of een leefstijlfactor), gedurende lange tijd (meestal jaren) opgevolgd. De onderzochte populatie moet bij aanvang vrij zijn van de te onderzoeken uitkomst, zodat op deze wijze de incidentie van de uitkomst in de groep met blootstelling en de groep zonder blootstelling kan worden berekend.

## Cox regressie (Eng: Cox proportional hazards model)

Dit is een statistisch model (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk evenlang aan het onderzoek heeft deelgenomen.

## Crossover studie

Bij een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoekopzet is dat het aantal proefpersonen, dat nodig is om een effect te meten, klein kan zijn.

## Funnelplot

Een funnelplot 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 (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm (Eng: funnel) te vertonen, waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een assymetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

## Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference – SMD)

Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden. Het gestandaardiseerde effect per studie wordt berekend door in iedere studie het verschil in effect tussen de behandelgroepen te delen door de variantie van de metingen.

## Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD – 17 items)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord, onafgezien van de wijze waarop deze werd gediagnosticeerd. De vragenlijst (Hamilton 1960) wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 17 items met een totaalscore tussen 0 en 52.

## Heterogeniteit (Eng: heterogeneity)

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoekopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen.

## HR - Hazard Ratio

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

## Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord door middel van een semigestructureerd interview met 10 items (maximale score 60 punten).

## OR - odds ratio

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

## 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 onderzoekopzet en de grootte van de steekproef.

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

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

## Washout periode

De fase van 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.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

### • Neuraminidaseremmers bij gezonde volwassenen

- Bespreking van: Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
- Besluit van Minerva : in het geval van griep bij gezonde volwassenen hebben neuraminidaseremmers (oseltamivir en zanamivir) een beperkt effect op de ernst en de duur van de symptomen (één dag winst) indien men start binnen de 48 uur na het verschijnen van de eerste symptomen. Er is onvoldoende bewijs dat ze complicaties voorkomen en voor oseltamivir zijn er ongewenste effecten mogelijk. Het is bijgevolg niet zinvol om tijdens een seizoensgriep op grote schaal neuraminidaseremmers te gebruiken (profylactisch en therapeutisch).

### • Pneumokokkenvaccinatie bij kinderen jonger dan twee jaar

- Bespreking van: Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Besluit van Minerva : niettegenstaande deze review van de Cochrane Collaboration een gunstig effect kan aantonen van pneumokokkenvaccinatie (met een 7- en 11-valent geconjugeerd vaccin) tegen invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen jonger dan twee jaar, zien we in België geen daling van het aantal pneumokokkeninfecties. De argumenten om een veralgemeende pneumokokkenvaccinatie bij kinderen jonger dan twee jaar aan te bevelen blijven zwak.

### • Pneumokokkenvaccinatie van rusthuisbewoners

- Bespreking van: Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004.
- Besluit van Minerva : deze RCT toont aan dat pneumokokkenvaccinatie van hoogbejaarde rusthuisbewoners (gemiddelde leeftijd 85 jaar) bovenop een jaarlijkse influenzavaccinatie het aantal pneumonieën en de sterfte door pneumokokkenpneumonie doet dalen. Of deze daling ook de levenskwaliteit verhoogt, is echter onduidelijk. Er is geen bewijs van effect bij jongere rusthuisbewoners en bij thuiswonende bejaarden.

### • Brilcorrectie en valpreventie bij ouderen: al of niet multifocale brilglazen?

- Bespreking van: Haran MJ, Cameron ID, Ivers RQ, et al. Effect on falls of providing single lens distance vision glasses to multifocal glasses wearers: VISIBLE randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2265.
- Besluit van Minerva : bij ouderen met verhoogd valrisico en multifocale brilglazen met grote correctiefactor kan de vervanging door unifocale correctieglazen nuttig zijn voor de preventie van valpartijen buitenhuis, indien de persoon frequent buiten komt.

### • Bèta-blokkers: gunstig bij COPD?

- Bespreking van: Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
- Besluit van Minerva : de resultaten van dit observationeel onderzoek tonen aan dat bèta-blokkers (in twee derde van de gevallen cardioselectieve) waarschijnlijk leiden tot een reductie van de mortaliteit en tot minder exacerbaties bij patiënten met een klinische diagnose van COPD (niet spirometrisch) en met gemiddeld weinig exacerbaties (minder dan één op twee patiënten had minstens één exacerbatie gedurende de follow-up van 7,2 jaar).