

minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

2

EDITORIAAL

- Off-label voorschrijven? 14
P. Chevalier

MINERVA

- Effect van regelmatige thuisbloeddrukmeting op bloeddrukcontrole 15
P. De Cort
- Picosulfaat voor chronische obstipatie? 17
P. Chevalier, P. De Cort
- Vroegtijdig starten met kinesitherapie
als preventie van lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker? 19
A. Vanwelde
- HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie
voor cervixkankerscreening? 21
V. Verhoeven, M. Baay
- Bevacizumab als behandeling voor maculadegeneratie 23
P. Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

- Modified intention to treat analyse 25
P. Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST

26

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

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




Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn.

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Medewerkers

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

Belangenconflict

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

Financiering

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



Abonnementen

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

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

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

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine



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

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

Continue Medische Navorming online

www.minerva-ebm.be

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

Off-label promotie

Promotie van geneesmiddelen voor indicaties waarvoor ze niet zijn geregistreerd, is niet toegelaten. Minerva schreef in 2007 over de zware veroordeling (430 miljoen dollar) van een farmaceutische firma (Warner, overgenomen door Pfizer) voor het promoten van gabapentine buiten de toen geregistreerde indicaties². De strategie van de firma bij de promotie van gabapentine voor niet-geregistreerde indicaties bestond uit de organisatie van adviescommissies en navormingssessies, bijeenkomsten van 'consultants', medewerking van lokale promotoren en opinion leaders, subsidiëren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, maar ook uit manipulatie van studie-eindpunten en het verzwijgen van studies met ongunstige resultaten³. In 2009 kreeg Eli Lilly in de V.S. een zware boete (1,415 miljard dollar) na de promotie van olanzapine (neurolepticum) voor niet door het FDA geregistreerde indicaties. Twee weken later viel Pfizer hetzelfde te beurt: een boete van 2,3 miljard dollar voor het onrechtmatig promoten van valdecoxib (selectief NSAID/COXIB)⁴. De boete van Eli Lilly bevat een remuneratie van 800 miljoen dollar aan de overheid als compensatie voor niet-gedekte terugbetalingen. Onrechtstreeks geeft dit weer hoeveel de promotie voor een niet-erkende indicatie kost aan de maatschappij.

In tegenstelling tot deze gerechtelijke stappen, publiceerde het FDA in 2009 richtlijnen voor de farmaceutische industrie over het bij artsen verspreiden van publicaties over niet-erkende indicaties voor wel geregistreerde geneesmiddelen (en medische hulpmiddelen) ('Good Reprint Practices')⁵. Rekening houdende met alle manipulaties van de studie-resultaten in het dossier over gabapentine³, is enige waakzaamheid over de bedoeling van deze 'Good Reprint Practices' zeker op zijn plaats.

Off-label voorschrijven

Radley et al. publiceerden in 2001 een onderzoek in de V.S. over het aandeel van off-label voorschriften bij 160 veel gebruikte geneesmiddelen⁶. Bij 21% van de voorgeschreven geneesmiddelen was de indicatie niet door het FDA erkend. De meest verontrustende vaststelling was dat 73% van het off-label gebruik (95% BI van 61 tot 94%) niet gebaseerd was op valide, betrouwbare wetenschappelijke evidentie. In hun onderzoek naar off-label voorschriften in de V.S. stelden Walton et al. in 2008 vast dat er voor 14 vaak voorgeschreven geneesmiddelen dringend onderzoek nodig is naar hun werkzaamheid en veiligheid bij off-label gebruik⁷. Het geneesmiddel bovenaan hun lijst was quetiapine (Seroquel®, neurolepticum), dat in 76% van de gevallen voorgeschreven werd voor niet-erkende indicaties en dat op basis van beperkt wetenschappelijk bewijs. Theoretisch gezien is het probleem eenvoudig: men kan een geneesmiddel alleen maar voorschrijven voor geregistreerde indicaties; een off-label voorschrift kan alleen binnen een experimentele context⁸ en moet gepaard gaan met duidelijke informatie aan de patiënt⁹.

Is het zo eenvoudig?

Het artikel over maculadegeneratie in dit Minervanummer (p. 24) is een goede illustratie van het probleem. Na correct uitgevoerde studies kregen pegaptanib en ranibizumab in 2006 als indicatie 'behandeling van sommige vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie'. Bevacizumab is een geneesmiddel met hetzelfde werkingsmechanisme en is gecommercialiseerd door dezelfde firma als ranibizumab. Bij gebruik voor maculadegeneratie is beva-

Het off-label voorschrijven of gebruiken van een geneesmiddel is soms omschreven als het omwille van een experimentele reden voorschrijven/gebruiken van een geneesmiddel voor een niet-erkende indicatie¹. In werkelijkheid is deze omschrijving niet helemaal correct: het voorschrijven van een niet-geregistreerd geneesmiddel of van een geneesmiddel buiten de indicatie waarvoor het geregistreerd is, valt onder de verantwoordelijkheid van de voorschrijver. In de periode vóór de commercialisatie van een geneesmiddel, is er soms sprake van 'compassionate use' (voor patiënten die dit geneesmiddel nodig hebben) of van gebruik in het kader van medische noodprogramma's. Voor deze beide gevallen is er in de wetgeving een specifieke procedure voorzien.

In dit editoriaal buigen we ons eerder over de andere kant van off-label medicatie, namelijk het voorschrijven en de eventuele promotie van een geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van een aandoening waarvoor het geneesmiddel niet is geregistreerd.

cizumab echter 30 tot 50 maal goedkoper dan de twee andere geneesmiddelen¹⁰. Niettegenstaande oftalmologen het middel vaak gebruiken, heeft de fabrikant geen enkel initiatief genomen om het te laten registreren voor deze indicatie. Vermits de fabrikant hiervoor geen studies uitvoert, hebben andere organisaties onafhankelijk onderzoek opgestart. Op dit ogenblik verschijnen gunstige resultaten, maar we wachten op de resultaten van gerandomiseerde vergelijkingen tussen ranibizumab en bevacizumab. Commerciële overwegingen zouden eventueel de reden kunnen zijn voor het feit dat de fabrikant van bevacizumab niet geneigd is om dit middel te laten registreren voor maculadegeneratie. Bij off-label voorschrift is een geneesmiddel op dit ogenblik niet terugbetaalbaar in België. Het is de vraag welke beslissing de Belgische en de internationale autoriteiten binnen de huidige juridische regelgeving zullen nemen. De meningen hierover zijn verdeeld¹¹.

Referenties

1. Gladstone WJ. Dictionnaire Anglais-français des sciences médicales et paramédicales. Editions Edisem - Maloigne 1996.
2. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] Minerva 2007;6(3):35.
3. Chevalier P. Hoe eindpunten van een studie de uitkomst kunnen veranderen: van protocol tot publicatie. [Editoriaal] Minerva 2010;9(4):37.
4. Curtiss FR, Fairman KA. Contradictory actions on off-label use of prescription drugs? The FDA and CMS versus the U.S. Justice department. J Manag Care Pharm 2009;15:161-5.
5. FDA. Guidance for Industry - Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm (geraadpleegd 14 november 2010).
6. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006;166:1021-6.
7. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, et al. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. Pharmacotherapy 2008;28:1443-52.
8. Bennett WM. Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges. J Am Soc Nephrol 2004;15:830-1.
9. Conseil National. La prescription de médicaments "off-label".
10. Nieuwe geneesmiddelen voor maculadegeneratie. Gebu 2008;42:31-7.
11. Chakravarthy U. Bevacizumab for the treatment of neovascular age related macular degeneration. Controversy remains about the off label use of bevacizumab. [Editoriaal] BMJ 3010;340:c2834.

Effect van regelmatige thuisbloeddrukmeting op bloeddrukcontrole

Duiding: P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Godwin M, Lam M, Birtwhistle R, et al. A primary care pragmatic cluster randomized trial of the use of home blood pressure monitoring on blood pressure levels in hypertensive patients with above target blood pressure. *Fam Pract* 2010;27:135-42.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie de meerwaarde van thuisbloeddrukmeting versus alleen conventionele bloeddrukmeting op bloeddrukcontrole?

Achtergrond

Thuisbloeddrukmeting is een breed verspreide en valabele meetmethode. Er is aangetoond dat de correlatie met cardiovasculaire eindorgaanschade en met mortaliteit zelfs beter is dan met conventionele bloeddrukmeting¹. Of thuisbloeddrukmeting ook nuttig is voor de behandeling en follow-up van hypertensie en of daarmee de therapietrouw wordt bevorderd, zijn vragen van hedendaags hypertensie-onderzoek. Het toepassen van deze meetmethode in de eerste lijn is momenteel echter vooral gebaseerd op consensus^{2,3}. De studies die zijn uitgevoerd verschillen zeer sterk in onderzoeksvraag, setting, onderzoeksofzet, uitkomstmeting en de studieresultaten lopen sterk uiteen.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 552 patiënten van minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 68 jaar) uit 55 huisartspraktijken in Kingston (Canada), met gekende, onvoldoende gecontroleerde hypertensie ($\geq 140/90$ mmHg tijdens de laatste drie bezoeken bij de huisarts en een gemiddelde van $\geq 135/85$ mmHg overdag tijdens ambulante 24-uurs bloeddrukmeting), bijna 90% van de deelnemers had sinds minstens één jaar hypertensie, meer dan 90% gebruikte antihypertensiva
- exclusiecriteria: secundaire hypertensie, terminale ziekte, door fysieke beperkingen de bloeddruk zelf niet kunnen meten, eventuele co-morbiditeit was geen exclusie criterium
- conventionele bloeddrukmeting en ambulante 24-uurs bloeddrukmeting aangevuld met BpTRU (gemiddelde van vijf automatische metingen met telkens één of twee minuten tussentijd in de huisartsenpraktijk zonder dat de huisarts hierbij aanwezig is) vóór randomisatie.

Onderzoeksofzet

- **clustergerandomiseerde studie** (een cluster=arts en zijn patiënten)
- interventiegroep (n=285): kreeg een gevalideerde elektronische bloeddrukmeter met gebruiksinstructies van onderzoeksassistent(e); werd gevraagd om gedurende de ganse studieduur van één jaar de bloeddruk minstens eenmaal per week te meten, de meetresultaten te noteren in een dagboek en het dagboek bij elk bezoek aan de huisarts mee te brengen; aan de huisarts werd gevraagd met het dagboek rekening te houden tijdens de opvolging van de bloeddruk
- controlegroep (n=267): bloeddrukopvolging zoals 'gewoonlijk door de huisarts'; er werd aan de patiënt gevraagd om geen thuisbloeddrukmetingen te verrichten
- aan alle huisartsen werd gevraagd om de hypertensiebehandeling aan te passen tot de streefwaarde van $<140/90$ mmHg tijdens conventionele bloeddrukmeting werd bereikt volgens de meest recente (Canadese) richtlijnen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het gemiddelde in waaktoestand van de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting na twaalf maanden
- secundaire uitkomstmaten: het gemiddelde van de volledige 24-uurs bloeddrukmeting en van het gemiddelde tijdens slaap- en waaktoestand na zes en twaalf maanden; BpTRU na zes en twaalf maanden
- **intention to treat analyse met imputatie van ontbrekende gegevens.**

Resultaten

- studie-uitval: 33 patiënten (12%) in de interventiegroep en 55 (21%) in de controlegroep
- geen significant verschil tussen beide groepen voor het gemiddelde van de 24-uurs ambulante bloeddrukmeting in waaktoestand na 12 maanden: 1,7 mmHg (95% BI van -0,6 tot 4,0; $p=0,314$) voor systolische bloeddruk en 0,7 mmHg (95% BI van -7,7 tot 9,1; $p=0,398$) voor diastolische bloeddruk
- na twaalf maanden was de diastolische bloeddruk significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep voor het gemiddelde van de volledige 24-uurs ambulante bloeddrukmeting (gemiddeld verschil van 2,0 mmHg; 95% BI van 0,7 tot 3,3; $p=0,031$) en voor BpTRU (gemiddeld verschil van 3,2 mmHg; 95% BI van 1,5 tot 4,9; $p=0,012$); verschillen waren alleen significant voor mannen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat thuisbloeddrukmeting de bloeddrukcontrole kan verbeteren bij mannen met hypertensie.

Financiering van de studie: Heart and stroke Foundation (Ontario); A&D/Lifeforce leverde de automatische bloeddrukmeters.

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

Methodologische beschouwingen

In deze pragmatische studie werd elke huisarts met eigen patiëntenbestand als cluster gerandomiseerd over interventie of controle. De patiëntenpopulatie was heterogeen. Door het extra inclusie criterium van een gemiddelde 24-uurs bloeddrukmeting $\geq 135/85$ mmHg overdag, werden patiënten met witte jashypertensie a priori uitgesloten. De randomisatie gebeurde door een geblindeerde onderzoeker. De studie verliep open-label. Het protocol voor de aanpassing van de hypertensiebehandeling was zeer vaag: aan de huisartsen werd alleen gevraagd om voor elke patiënt de streefbloeddrukwaarde volgens de Canadese richtlijnen te bereiken; in de interventiegroep werd bijkomend gevraagd om ook de thuisbloeddrukmetingen van de patiënt te raadplegen. De thuisbloeddrukmetingen verliepen niet volgens een gestandaardiseerd protocol ('minstens' 1 maal per week; wanneer overdag?; hoe uitgevoerd?). De nauwkeurigheid en de compliantie van de thuisbloeddrukmetingen werden bovendien niet geregistreerd. Een voorafgaande powerberekening voor het gemiddelde verschil in 24-uurs bloeddrukmeting overdag na 12 maanden werd uitgevoerd. In de controlegroep werd het noodzakelijke aantal patiënten niet bereikt. Gegevens over het aantal en de aard van de behandelingsaanpassingen door de huisarts ontbreken. De secundaire uitkomstmaat BpTRU, een automatische bloeddrukmeting in het kabinet van de huisarts, is een niet-conventionele meettechniek die alleen door de auteurs is onderzocht⁴.

Resultaten in perspectief

Bij het wetenschappelijke onderzoek over bloeddrukmeting moeten we vooreerst een onderscheid maken tussen 1) de fase van diagnosestelling, 2) de oppuntstelling van de behandeling en 3) de follow-up van de behandeling bij bewezen hypertensiepatiënten. Voor wat betreft de eerste fase is voldoende aangetoond dat men met thuisbloeddrukmeting op een betrouwbare manier witte jashypertensie en/of reversed hypertensie kan aantonen en/of uitsluiten⁵. Voor wat betreft de oppuntstelling van de behandeling bestaat controversie. Minerva besprak eerder de meta-analyse van Cappuccio^{6,7}. Deze kon voor thuisbloeddrukmeting versus conventionele bloeddrukmeting door de arts een kleine maar significante winst in bloeddrukcontrole aantonen. We waarschuwen echter voor een belangrijke heterogeniteit tussen de studies o.a. door een gebrek aan standaardisatie van de zelfmeting, verschillende onderzoekspopulaties, streefbloeddrukwaarden, meetprotocollen en medicamenteuze strategieën. Ook in de studie van Godwin ontbreekt standaardisatie. Andere studies over het behandelingseffect van thuisbloeddrukmeting includeerden wel patiënten met witte jashypertensie. Deze patiënten worden dan ten onrechte behandeld, wat kan leiden tot oneigenlijke bloeddrukdaling en tot onnauwkeurige interpretaties van het netto behandelingseffect. De studie van Staessen et al.^{8,9} en meer recent de RCT van Verberck et al.¹⁰ en een telemonitoringstudie¹¹ zijn hiervan voorbeelden. Zij toonden minstens een even goede bloeddrukcontrole aan door middel van zelfmetingen versus conventionele meting, maar bij thuismeting werd dit bereikt met minder medicatiegebruik. In de controlegroep werden natuurlijk (ten onrechte) ook patiënten met witte jashypertensie behandeld. In de studie van Godwin et al. is dat niet het geval, en dat is misschien de reden waarom het behandelingseffect kleiner is dan verwacht. Anderzijds geven de auteurs ook toe dat het significante verschil in diastolische bloeddruk na 12 maanden door multiple testing aan het toeval te wijten kan zijn. Over het gebruik van zelfmeting bij follow-up zijn geen studies van langer dan 1 jaar bekend. In de huidige studie kon na 1 jaar in ieder geval minder

significant effect op bloeddrukdaling worden aangetoond dan na 6 maanden. Er is dringend dubbelblind onderzoek nodig waarbij verschillende vormen van gestandaardiseerde strategieën van thuisbloeddrukmeting bij bewezen hypertensiepatiënten worden getest. Het nauwkeurig observeren van de mate van opvolging van het interventieprotocol (adherence) is hierbij noodzakelijk.

Besluit Minerva

Deze studie in de huisartspraktijk toont aan dat opvolging van de bloeddrukbehandeling met thuisbloeddrukmeting versus conventionele bloeddrukmeting de 24-uurs diastolische bloeddruk na één jaar doet dalen bij mannen met ongecontroleerde hypertensie. Dat resultaat kan omwille van methodologische tekortkomingen echter ook aan het toeval te wijten zijn. Het is bovendien niet duidelijk hoeveel en welke aanpassingen door de huisarts zijn uitgevoerd.

Voor de praktijk

Het Belgische consensusdocument en de hernieuwde aanbeveling hypertensie van Domus Medica raden de huisarts aan om de diagnose van hypertensie te stellen door zich te baseren op het gemiddelde van minstens 6 dagen consecutieve bloeddrukmetingen door de patiënt zelf verricht (minstens 2 x/dag)^{2,3}. Voor de fase van therapeutische oppuntstelling stellen deze richtlijnen voor om zich te baseren op gelijkaardige bloeddrukmetingen gedurende 14 dagen. Door het gebrek aan standaardisatie van de thuisbloeddrukmeting en van de aanpassingsstrategie door de huisarts, kan de huidige studie van Godwin et al. hier niets aan toevoegen.

Referenties

- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16:971-75.
- Persu A, Fagard R, De Cort P, et al. Over het goed gebruik van thuisbloeddrukmeting. Consensusdocument. *Tijdschr Geneesk* 2009;65:109-12.
- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2009;38:340-61.
- Beckett L, Godwin M. The BpTRU automatic blood pressure monitor compared to 24 hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovascular Disord* 2005;5:18-25.
- Stergiou CS, Efstathiou SP, Argyraki CK, et al. White coat effect in treated versus untreated hypertensive individuals: a case-control study using ambulatory and home blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2004;17:124-8.
- Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329:145-51.
- De Cort P. Effect van thuisbloeddrukmeting op de bloeddruk. *Minerva* 2006;5(3):48-50.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, et al; Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:955-64.
- De Cort P. Hypertensiebehandeling baseren op thuismeting? *Minerva* 2005;4(5):80-2.
- Verberck WJ, Kroon AA, Lenders JW, et al; Home Versus Office Measurement, Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs. *Hypertension* 2007;50:1019-32.
- McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163-72.

Picosulfaat voor chronische obstipatie?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL; P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van natriumpicosulfaat in vergelijking met placebo op het aantal stoelgangen per week bij volwassenen met chronische, functionele obstipatie?

Achtergrond

Chronische obstipatie is een veel voorkomende klacht. Naargelang men zich baseert op de Rome III-criteria of op de verklaringen van patiënten, kan de prevalentie in Europa variëren van 5 tot 35%¹. Voor de behandeling van obstipatie zijn er reeds lange tijd talrijke geneesmiddelen beschikbaar. De werkzaamheid van deze geneesmiddelen is echter nooit geëvalueerd volgens de actueel vereiste methodologie. Dat is onder meer het geval voor het hier besproken picosulfaat, dat beschikbaar is sedert 1960.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 367 van de 468 gescreende patiënten met functionele obstipatie volgens de **Rome-III-criteria** uit 43 huisartsenpraktijken (Duitsland), 78% vrouwen, gemiddelde leeftijd: 50,8 jaar (SD 16,9), gemiddelde BMI: 26,3 (SD 4,8), gemiddelde duur van de obstipatie: 13,2 jaar (SD 14)
- definitie van obstipatie bij randomisatie: gemiddeld <3 spontane, complete stoelgangen per week, met minstens één van volgende symptomen die zich bij minstens een kwart van de stoelgangen voordeden: hard persen, onvolledige evacuatie en/of harde of keutelvormige ontlasting
- exclusiecriteria: o.a. eetstoornissen (anorexia nervosa, boulemie) als oorzaak van buitensporig gebruik van laxativa, obstipatie veroorzaakt door een organische, metabole of neurologische aandoening, ernstige psychiatrische aandoening, geneesmiddelengeïnduceerde obstipatie, anale fissuur, ulceratieve proctitis, acute abdominale chirurgie, klinisch belangrijke elektrolytenstoornis, gelijktijdig gebruik van antibiotica.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepenstudie
- tijdens een run-in periode van twee weken registreerden de patiënten het aantal ontlastingen in een elektronisch dagboek
- nadien 2/1 randomisatie van de patiënten bij wie functionele obstipatie bevestigd was door het dagboek, die trouw het dagboek invulden en die zich hielden aan de afspraken in verband met het gebruik van noodmedicatie voor obstipatie
- interventie: dagelijks gebruik van natriumpicosulfaat in druppelvorm (18 druppels=10 mg) (n=233) versus placebo (n=134) gedurende vier weken
- dosisvermindering naar negen druppels was toegelaten bijvoorbeeld bij hevige diarree of bij ernstige buikpijn (na het akkoord van de onderzoeker)
- indien geen ontlasting gedurende 72 u, was het gebruik van 10 mg bisacodyl suppo toegelaten als noodmedicatie (net zoals in de run-in periode)
- analyse met de volledige steekproef en **per protocol analyse**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddeld aantal CSBM ('complete spontaneous bowel movements') per week; een spontane darmbeweging (SBM) is een niet door noodmedicatie geïnduceerde ontlasting; 'CSBM' is een SBM mét het gevoel van volledige evacuatie

- secundaire uitkomstmaten: aantal CSBM en SBM per week, aantal patiënten met minstens 1 CSBM méér per week, aantal patiënten met ≥ 1 CSBM per dag, aantal patiënten met ≥ 3 CSBM per week, nood aan bisacodyl, verandering in wekelijkse score voor symptomen van obstipatie, tevredenheidsindex, kwaliteit van leven gemeten met de **Patient Assessment of Constipation (PAC)-QoL** en de **SF-36** (versie 2.0)
- controlebezoeken op dagen 16 en 30.

Resultaten

- studie-uitval: 5,2% met picosulfaat, 3,8% met placebo
- primaire uitkomstmaat
 - ~ gemiddeld aantal CSBM per week (\pm SD): stijging van $0,9 \pm 0,1$ tot $3,4 \pm 0,2$ in de picosulfaatgroep en van $1,1 \pm 0,1$ tot $1,7 \pm 0,1$ in de placebogroep; $p < 0,0001$ voor het verschil
- secundaire uitkomstmaten
 - ~ percentage patiënten met minstens 1 CSBM meer per week ten opzichte van de studie-aanvang: 65,5% versus 32,3%; $p < 0,0001$
 - ~ percentage patiënten met minstens 3 CSBM per week: 51,1% (picosulfaat) versus 18,0% (placebo); $p < 0,0001$
 - ~ 50% van de deelnemers verminderde de dosis gedurende de vier studieweken
 - ~ significant voordeel van picosulfaat voor wat betreft inspanning bij ontlasting, consistentie, niet-complete ontlasting, gevoel van anale obstructie, manueel verwijderen van stoelgang en persen ($p < 0,01$); de algemene tevredenheid over obstipatie-gerelateerde symptomen verbeterde meer met picosulfaat dan met placebo ($p < 0,0001$)
 - ~ kwaliteit van leven: significante verbetering met picosulfaat voor totale PAC-QoL en voor sommige criteria van de SF-36.
- ongewenste effecten
 - ~ diarree: 4,5% met placebo, 31,8% met picosulfaat
 - ~ buikpijn: 2,2% met placebo, 5,6% met picosulfaat.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de behandeling van chronische obstipatie met picosulfaat de darmfunctie, de symptomen en de kwaliteit van leven verbetert en dat picosulfaat goed verdragen wordt. Men kan de dosis individueel aanpassen zonder aan winst te moeten inboeten.

Financiering van de studie: firma Boehringer Ingelheim.

Belangenconflicten van de auteurs: drie van de zeven auteurs deden 'consultancy' voor Boehringer Ingelheim en de vier overige auteurs zijn werknemer van deze firma.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op een correct protocol met toevallige toewijzing, 'concealment of allocation' en dubbelblind opzet. De placebo's hadden dezelfde kleur en smaak als picosulfaat. De studieduur was echter veel te kort voor een chronische aandoening. Er waren duidelijk meer vrouwen in de placebogroep (86%) dan in de picosulfaatgroep (73%). Dat geeft een risico van bias waarmee de auteurs geen rekening hielden. De auteurs voerden analyses uit met de volledige, gerandomiseerde steekproef (FAS - full analysis set). Bij de analyse van de volledige steekproef excludeerden ze vier patiënten die de studiemedicatie niet hadden ingenomen en één patiënt die zijn dagboek niet volledig had ingevuld. Ze spreken terecht niet van een gemodificeerde intention to treat analyse. In hun per protocol analyse beschrijven ze zeer duidelijk welke patiënten niet zijn opgenomen, onder meer degenen die niet voldeden aan de inclusiecriteria maar desondanks toch werden geïncludeerd. De auteurs zijn dus zeer correct bij de presentatie van hun gegevens (zie ook gemodificeerde intention to treat analyse in dit nummer op blz 25²).

Resultaten in perspectief

Bisacodyl en natriumpicosulfaat zijn twee geneesmiddelen die in de darm omgezet worden naar dezelfde actieve metabooliet. Deze metabooliet heeft een onmiddellijk prokinetisch effect en beïnvloedt de resorptie en secretie van water en zouten. Beide geneesmiddelen behoren tot de contactlaxativa, ook stimulerende laxativa genoemd. Picosulfaat werkt snel (6 tot 12 uur na toediening). In richtlijnen over chronische obstipatie zijn picosulfaat en bisacodyl over het algemeen niet opgenomen bij de aanbevolen laxativa, omdat hun werkzaamheid niet wetenschappelijk onderbouwd is^{3,4}. Het gaat in de hier besproken studie om een sterk geselecteerde populatie: de onderzoekers pasten talrijke exclusiecriteria toe en excludeerden meer dan 1/4 van de gerekruteerde patiënten. De resultaten zijn dus niet extrapolieerbaar naar patiënten met een groter risico van ongewenste effecten of a priori niet naar patiënten met moeilijk te behandelen obstipatie, groepen die in deze studie geëxcludeerd waren. Het effect van picosulfaat lijkt na vier weken niet te verminderen. We weten wel niet of dat ook het geval is op langere termijn.

Picosulfaat is reeds lange tijd en op grote schaal in gebruik maar zonder goede wetenschappelijke onderbouwing. Slechts twee recente, dubbelblinde RCT's^{5,6} met weinig patiënten (resp. 55 en 57) toonden een voordeel aan van picosulfaat boven placebo over drie maanden opvolging. Voordien deden Ramkumar et al.⁷ een systematisch literatuuronderzoek waarbij ze geen enkele gecontroleerde studie vonden die het effect van een contactlaxativum vergeleek met dat van placebo. Ramkumar et al. toonden wel een goede wetenschappelijke onderbouwing aan van polyethyleenglycol en van tegaserod. Voor psyllium en lactulose was de onderbouwing matig. Sommige studies suggereerden dat, indien klinisch aangewezen, het nuttig kan zijn om een contactlaxativum te combineren met lactulose, maar dat werd niet geëvalueerd versus placebo. Het nut (werkzaamheid en veiligheid) van picosulfaat bij een minder selectieve populatie en op langere termijn is nog niet onderzocht, net zomin als het voordeel ten opzichte van nieuwe geneesmiddelen (lubiprostone, linaclotide en prucalopride) maar ook niet ten opzichte van zwelmiddelen en osmotische laxativa. We weten niets over het effect van een intermitterend gebruik van deze geneesmiddelen waardoor we dus geen adequate alternatieve behandeling kunnen voorstellen.

Ongewenste effecten

Net zoals voor de andere laxativa is picosulfaat gecontra-indiceerd bij vermoeden van occlusie, intestinale perforatie of dehydratie. In de hier besproken studie zijn diarree en buikpijn de enige, meest voorkomende ongewenste effecten, vooral bij aanvang van de behandeling. Er zijn echter ook andere ongewenste effecten beschreven. Het langdurige gebruik van contactlaxativa kan leiden tot chronische diarree, elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, deshydratie), letsels van het colonepitheel en kan aanleiding geven tot gewenning die een verhoging van de dosis impliceert^{4,8}. De Australische farmacovigilantie signaleerde dat kleine hoeveelheden oplossingen van picosulfaat kunnen leiden tot uitgesproken dehydratie, hyponatriëmie en andere elektrolytenstoornissen. Vooral oudere, kwetsbare personen, met hart- of nierfalen lopen hier een risico⁹. Picosulfaat kan ook gegeneraliseerde urticaria veroorzaken⁸.

Besluit Minerva

De resultaten van deze vier weken durende RCT toont een voordeel aan van natriumpicosulfaat voor de behandeling van chronische, functionele obstipatie bij een sterk geselecteerde, hoofdzakelijk vrouwelijke populatie. We beschikken niet over vergelijkingen met andere laxativa, in het bijzonder met deze die momenteel aanbevolen zijn.

Voor de praktijk

In de aanbevelingen vormen zwelmiddelen en osmotische laxativa de eerste keuze bij chronische obstipatie^{3,4}. De NHC-Standaard Obstipatie is nog specifiek¹⁰: zij stellen de osmotische laxativa lactulose en macrogol voor als eerste keuze omdat gegevens over andere laxativa ontbreken, ze meer ongewenste effecten zouden veroorzaken en langetermijngegevens niet beschikbaar zijn (niet-tegenstaande dat intestinale paralyse door het langdurige gebruik van contactlaxativa klinisch nooit is aangetoond). Indien deze eerstekeuzemiddelen onvoldoende werkzaam zijn, gaat de voorkeur van de NHC-Standaard als derde keuze uit naar bisacodyl, sennosiden (contactlaxativa) of andere osmotisch werkende laxativa (bijvoorbeeld magnesium-oxide). De andere laxativa dan zwelmiddelen en osmotische laxativa zijn veel minder goed onderzocht. Ze hebben ook veel meer en soms ernstige, ongewenste effecten. De resultaten van deze kortdurende studie met natriumpicosulfaat bij een sterk geselecteerde, in hoofdzaak vrouwelijke populatie, stelt de huidige richtlijnen niet in vraag.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Productnamen

- picosulfaat: Dulcolax Picosulphate®, Fructines®, Laxoberon®, Picolaxine®
- bisacodyl: Bisacodyl Teva®, Carters®, Dulcolax Bisacodyl®, Mucinum®, Purgo-Pil®, Bisolax®

Vroegtijdig starten met kinesitherapie als preventie van lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker?

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

Referentie: Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396.

Klinische vraag

Wat is het effect van vroegtijdige kinesitherapie op de incidentie van secundair lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker?

Achtergrond

Lymfoedeem kan ontstaan na chirurgie voor borstkanker mét okselklieruitruiming. In het jaar na de ingreep is het één van de belangrijkste complicaties met een negatieve invloed op de kwaliteit van leven¹. Volgens de auteurs van deze RCT is er een grote variatie in incidentie omdat er geen standaarddefinitie bestaat. Twee jaar na de ingreep kan de incidentie variëren van 5 tot 56% naargelang de bron die de auteurs raadpleegden. In 2002 was er reeds een positief preventief effect aangetoond van oefeningen en patiënteneducatie op de incidentie van lymfoedeem twee jaar na de ingreep². Het nut van vroeg starten met kinesitherapie (manuele lymfedrainage inbegrepen) als preventie van secundair lymfoedeem is nog niet onderzocht.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 120 vrouwen na chirurgie voor unilaterale, histologisch bevestigde borstkanker mét okselklieruitruiming, gemiddelde leeftijd: 53 jaar, gemiddelde BMI: 27
- ingreep tussen mei 2005 en juni 2007 (UZ, Madrid)
- exclusiecriteria: vrouwen zonder okselklieruitruiming, met bilaterale borstkanker, systeemziekte, locoregionaal recidief of eender welke contra-indicatie voor kinesitherapie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, enkelblinde studie
- pre-operatieve meting van de armomtrek en meting tussen dag drie en dag vijf na ontslag uit het ziekenhuis
- interventies na randomisatie: vroegtijdige kinesitherapie samen met educatieve aanpak (vroegtijdige kinesitherapiegroep) (n=60) versus alleen educatieve aanpak (controlegroep) (n=60)
- vroegtijdige kinesitherapie bestond uit manuele lymfedrainage, progressieve massage van het litteken, stretchoefeningen en progressieve passieve en actieve mobilisatie van de schouder door een kinesitherapeut met ruime ervaring in dit domein
- educatieve aanpak: geschreven informatie over secundair lymfoedeem met preventieve interventies en persoonlijke aanwijzingen om deze interventies toe te passen
- drie sessies per week gedurende drie weken in beide groepen
- opvolging: aanvankelijk vier opvolgmomenten voorzien op maand 1, 3, 6 en 12 na de ingreep; opvolging flexibel in functie van de beschikbaarheid van de patiënte; in het geval van pijn, ongemak of andere symptomen was er steeds een mogelijkheid om de kinesitherapeut te contacteren

Referenties

1. Johansson K, Ohlsson K. Factors associated with the development of arm lymphedema following breast cancer treatment: a match pair case-control study. *Lymphology* 2002;35:59-71.
2. Box R, Reul-Hirche H, Bullock-Saxton J, Furnival C. Physiotherapy after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study to minimise lymphedema. *Br Cancer Res Treat* 2002;75:51-64.
3. Taylor R, Jayasingue U, Koelmeyer L, et al. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphoedema. *Phys Ther* 2006;86:205-14.
4. Torres M, Yuste MJ, Prieto D. Estudio de fiabilidad y reproducibilidad de las medidas cirtométricas en miembro superior e inferior sanos. *Cuest fisioter* 2010;39(in press).
5. Stout Gergich N, Pfalzer L, McCarvey C, et al. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer* 2008;112:2809-18.

- één andere kinesitherapeut voerde blind beide aanvangsmetingen en de vier opvolgbezoeken bij alle patiëntes uit.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van secundair lymfoedeem na één jaar
- secundair lymfoedeem was klinisch relevant indien er in vergelijking met de contralaterale arm een minimaal verschil van 2 cm of meer in armomtrek bestond voor twee aangrenzende punten
- **Cox proportional hazards model.**

Resultaten

- opvolging van 116 vrouwen gedurende één jaar (één vrouw in de actieve interventie en drie vrouwen in de controlegroep ge-excludeerd)
- primaire uitkomstmaat (incidentie van secundair lymfoedeem):
 - ~ totale groep 16% (n=18); significant verschil tussen interventie- en controlegroep: 7% (n=4) versus 25% (n=14) (p=0,01 voor het verschil)
 - ~ HR voor secundair lymfoedeem in de vroegtijdige kinesitherapiegroep versus de controlegroep: 0,26 (**95% BI** van 0,09 tot 0,79; p=0,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vroegtijdige interventie met kinesitherapie effectief kan zijn voor de preventie van secundair lymfoedeem bij vrouwen die chirurgie voor borstkanker mét okselklieruitruiming ondergingen. Het effect blijft aanhouden tot minstens één jaar na de ingreep.

6. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol* 2005;3:208-17.
7. Armer JM, Stewart BR, Shock RP. 30-month post-breast cancer treatment lymphoedema. *J Lymphoedema* 2009;4:14-8.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Advanced breast cancer - Diagnosis and treatment. NICE Clinical guideline 81. London, 2009
9. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol* 2007;18:639-46.
10. Cardoso F, Stordeur S, Vlayen J, et al. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor borstkanker. KCE reports 143A.

Methodologische beschouwingen

De auteurs geven een gedetailleerde beschrijving van hun studie en leggen de methodologie en de meetinstrumenten helder uit. De randomisatie gebeurde op een behoorlijke manier. Dubbele blinding was in deze studie onmogelijk, maar de evaluatie gebeurde wel blind. De rekrutering was beperkt tot één ziekenhuis en dat bemoeilijkt de extrapolatie van de resultaten. Rekening houdende met de steekproefgrootte en met een studieuitval van 3%, zou de studie een power van 70% hebben om een verschil van 20% in incidentie van lymfoedeem tussen de twee onderzoeksgroepen vast te stellen. Deze powerberekening veronderstelt een incidentie van secundair lymfoedeem in de controlegroep van 30% na één jaar (op basis van vroegere studies). In de hier besproken studie was de incidentie in de controlegroep echter niet zo hoog. Voor het meten van secundair lymfoedeem gebruikten de auteurs als criterium ≥ 2 cm verschil in armomtrek. Dat criterium is in sommige studies gevalideerd^{3,4}, maar andere auteurs menen dat een volumetoename van meer dan 10% tussen beide armen een juistere definitie is. Ook is de kans op meetfouten groter met het criterium ≥ 2 cm, zoals de auteurs zelf toegeven. Aan iedere interventiegroep was één kinesitherapeut toegewezen. Deze had reeds minstens vijf jaar ervaring met de behandeling van vasculaire aandoeningen, inclusief lymfedrainage, wat ook hier vragen doet rijzen naar de extrapolatie van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Lymfoedeem ontwikkelt zich tussen zes en twaalf maanden na de ingreep⁵. In de hier besproken studie verhoogde de incidentie in de controlegroep duidelijk vanaf de tiende maand. Ook al suggereren de resultaten dat het beschermende effect van vroegtijdige kinesitherapie blijvend is op langere termijn, toch zou een langere opvolging interessant geweest zijn⁶. Lymfoedeem trad vroeger op in de controlegroep dan in de interventiegroep. De initiële patiëntkenmerken bleken identiek te zijn in beide groepen (leeftijd, soort ingreep: kwadrantectomie bij 42%, aantal verwijderde lymfeklieren (gemiddeld 14), aantal dagen drainage). Tijdens het verloop van de studie deden zich daarentegen wel belangrijke verschillen voor. Alle achttien patiënten met secundair lymfoedeem hadden postoperatieve complicaties. Twaalf onder hen (48% in de controlegroep versus 43% in de vroegtijdige kinesitherapiegroep) ontwikkelden tijdens de tweede en derde week na de ingreep het 'Axillary web syndrome' (AWS). AWS is een bekende maar weinig onderzochte complicatie van de ingreep, maar volgens de auteurs is er geen verband aangetoond tussen deze complicatie en het ontstaan van secundair lymfoedeem. In de veronderstelling dat het gaat om een letsel van het lymfesysteem, kon manuele lymfedrainage helpen voor de reabsorptie (in de vroegtijdige kinesitherapiegroep werd bij optreden van AWS manuele lymfedrainage geïntensifieerd). In de controlegroep ondergingen in de vier maanden na de ingreep meer patiënten radiotherapie als adjuvante behandeling (86% versus 75% in de interventiegroep). De auteurs vermelden zonder statistische berekening dat de kenmerken gelijk zijn in beide groepen. Armer et al. wezen in 2009 reeds op een incidentie van lymfoedeem bij 60% van de patiënten met okselklieruitruiming die radiotherapie ondergingen⁷. In de hier besproken studie hadden twaalf van de 18 patiënten met

secundair lymfoedeem een BMI >25 . De gemiddelde BMI was 27,9 in de interventiegroep versus 26,2 in de controlegroep. Na correctie voor de BMI was er geen significante verandering van de resultaten. Tijdens de drie weken behandeling, deden de patiënten in de interventiegroep dagelijks schouder- en strekoefeningen. Het effect van (strek-)oefeningen op de mobiliteit van de schouder en op functionele capaciteiten is reeds aangetoond in verschillende studies. Deze interventie had geen ongewenste effecten maar evenmin enig effect op het optreden van secundair lymfoedeem (secundaire uitkomstmaat)⁸. In een studie met 65 patiënten hadden oefeningen in combinatie met een educatief programma twee jaar na de ingreep een preventief effect op de incidentie van secundair lymfoedeem (primaire uitkomstmaat)². De auteurs van de hier besproken studie bekomen een positief effect na één jaar met een combinatie van manuele drainage en oefeningen. Vroegtijdig opsporen en behandelen van vasculaire postoperatieve complicaties zou een effectieve strategie kunnen zijn.

Moseley et al. publiceerden in 2007 een systematisch literatuuroverzicht van zeer goede methodologische kwaliteit over het effect van courante conservatieve behandelingen op secundair lymfoedeem na behandeling voor borstkanker. Alle behandelingen hadden een positief effect op de subjectieve armsymptomen en op de kwaliteit van leven. De grootste volumevermindering werd bekomen met meer intensieve en professioneel begeleide interventies zoals complexe fysieke interventies, manuele lymfedrainage, behandeling met pneumatische pomp en met laser. Behandelingen die de patiënten zelf konden uitvoeren zoals compressiekledij, armoefeningen (zoals omhoog houden van de arm), waren minder effectief. Deze auteurs besluiten dat over dit onderwerp klinische studies nodig zijn van goede methodologische kwaliteit en met een groot patiëntenaantal.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie blijken een effect aan te tonen van vroegtijdige kinesitherapie (met inbegrip van manuele lymfedrainage) in vergelijking met een educatief programma alleen, als preventie van lymfoedeem gedurende één jaar na borstkankerchirurgie mét okselklieruitruiming. De resultaten van deze eerste studie over de werkzaamheid van een vroegtijdige behandeling waarbij men oefeningen combineert met lymfedrainage vragen om bevestiging.

Voor de praktijk

De eerste stap voor de behandeling van lymfoedeem bestaat uit complexe decongestieve therapie. Zwachtelen in meerdere lagen om het volume te verminderen verdient de voorkeur boven compressiekousen⁸. De patiënt krijgt informatie over de preventie van infecties of trauma's die lymfoedeem kunnen veroorzaken of verergeren⁸. Vooraleer de behandeling van lymfoedeem te starten, is het belangrijk om na te gaan in hoeverre er onderliggende behandelbare factoren aanwezig zijn. Na okselklieruitruiming is kinesitherapie aanbevolen voor de mobiliteit (niveau van bewijskracht GRADE 1A)¹⁰. De resultaten van de hier besproken studie tonen aan dat vroegtijdige lymfedrainage de incidentie van lymfoedeem kan verminderen.

Financiering van de studie: Health Institute Carlos III (Spanish Health Ministry).

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

HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening?

Duiding: V. Verhoeven, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Universiteit Antwerpen; M. Baay, Vakgroep Oncologie en Bloedziekten, Universiteit Antwerpen

Referentie: Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249-57.

Klinische vraag

Wat is het effect van HPV-detectie in vergelijking met conventionele cytologie om precancereuze letsels en cervixkanker op te sporen bij vrouwen die deelnemen aan een georganiseerd programma voor cervixkankerscreening?

Achtergrond

Humaan papillomavirus (HPV)-DNA-detectie is gevoeliger¹ maar minder specifiek² dan cytologie voor het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker. Implementatie van HPV-detectie in een screeningsprogramma voor cervixkanker leidde tot een vluggere opsporing van precancereuze letsels^{3,4}. Of daarmee het aantal invasieve baarmoederhalskankers kan worden gereduceerd, is nog niet aangetoond.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 94 370 vrouwen tussen 25 en 60 jaar oud (mediane leeftijd 41 jaar) die routinematig waren uitgenodigd voor deelname aan een driejaarlijks systematisch screeningsprogramma voor cervixkanker in Italië; de helft was reeds gescreend in de voorbije vier jaar
- rekrutering van twee cohorten tussen maart 2002 en december 2004
- exclusiecriteria: zwangerschap, hysterectomie, behandeld voor cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) in de afgelopen vijf jaar.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie (negen centra)
- eerste screeningsronde met conventionele cytologie of HPV-test:
 - ~ conventionele cytologiegroep (n=47 001)
 - cohort 1: conventioneel uitstrijkje; behandeling volgens specifiek standaardprotocol naargelang centrum
 - cohort 2: idem
 - ~ HPV-groep (n=47 369)
 - cohort 1: dunnelaag uitstrijkje + HPV-test
 - vrouwen tussen 35 en 60 jaar: verwijzing voor colposcopie indien atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) aanwezig of ernstiger letsel en/of een positieve HPV-test
 - vrouwen tussen 25 en 34 jaar: verwijzing voor colposcopie indien ASCUS of ernstiger letsel; bij positieve HPV-test met normale cytologie: nieuwe HPV-test en cytologie na één jaar met verwijzing voor colposcopie indien HPV-test opnieuw positief of indien ASCUS
 - cohort 2: alleen HPV-test; alle HPV-positieve vrouwen werden verwezen voor colposcopie
- tweede screeningsronde met conventionele cytologie voor alle geïncludeerde vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal vrouwen met pre-invasieve (CIN 2 en CIN 3) en invasieve letsels tijdens beide screeningsrondes
- pooling van beide cohorten indien geen significante heterogeniteit
- analyse volgens intention to screen.

Resultaten

- 72% van de vrouwen in de HPV-groep en 73% van de vrouwen in de conventionele groep werden in de tweede screeningsronde opgevolgd
- invasieve kankers: 18 in de conventionele cytologiegroep versus 7 in de HPV-groep (p=0,028); 9 versus 7 tijdens de eerste ronde (p=0,62); 9 versus 0 tijdens de tweede ronde (p=0,004)
- gepoolde relatieve detectie van CIN 2+3-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij de vrouwen van 35-60 jaar: 2,03 (95% BI van 1,60 tot 2,57) tijdens de eerste ronde en 0,51 (95% BI van 0,28 tot 0,93) tijdens de tweede ronde
- gepoolde relatieve detectie van CIN-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij de vrouwen van 25 tot 34 jaar: 4,09 (95% BI van 2,24 tot 7,48) tijdens de eerste ronde en 0,64 (95% BI van 0,23 tot 1,27) tijdens de tweede ronde
- gepoolde relatieve detectie van CIN 3-letsels in de HPV- versus conventionele cytologiegroep bij vrouwen van 25 tot 34 jaar: 0,93 (95% BI van 0,52 tot 1,64) tijdens de eerste ronde en 1,34 (95% BI van 0,46 tot 3,84) tijdens de tweede ronde voor cohort 1; 3,91 (95% BI van 2,02 tot 7,57) tijdens de eerste ronde en 0,20 (95% BI van 0,04 tot 0,93) tijdens de tweede ronde voor cohort 2.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat HPV-screening effectiever is dan conventionele cytologie voor de preventie van invasieve cervixkanker door het vlugger ontdekken van hooggradige letsels en het verlengen van de 'laagrisico' periode. Bij jonge vrouwen leidt HPV-screening weliswaar tot een overdiagnose van regressieerbare CIN 2-letsels.

Financiering van de studie: de Europese Unie, het Ministerie van Volksgezondheid in Italië en verschillende regionale agentschappen in Italië.

Belangenconflicten van de auteurs: verschillende auteurs zijn 'occasionele adviseurs' van firma's die HPV-testen of HPV-vaccins produceren.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is zeer complex. In twee cohorten wordt de studiepopulatie gerandomiseerd over een interventie- en een controlegroep. Hoe de steekproefgrootte is berekend, wordt niet vermeld. De **studie-uitval** is wel laag in beide groepen. Na het testen van statistische **heterogeniteit** worden de resultaten van beide cohorten bij elkaar opgeteld. Door de studie te enten op het bestaande screeningsprogramma van de deelnemende centra, is ze extrapolieerbaar naar de praktijk. Hieraan zijn echter ook enkele nadelen verbonden. Zo verschillen de deelnemende centra in behandelingsprotocol na positieve cytologie. Ook kreeg de conventionele groep een klassiek uitstrijkje, terwijl in de HPV-groep de dunnelaagtechniek (LBC liquid based cytology) werd gebruikt - wellicht omdat LBC toelaat om HPV-detectie tegelijkertijd te doen. Dat zorgt voor een bijkomend verschil (en bron van variatie)⁵ tussen beide groepen.

Resultaten in perspectief

HPV-detectie kan op verschillende manieren geïmplementeerd worden in bestaande screeningsprogramma's: als triagetest bij het vinden van cytologische afwijkingen of als primaire screeningstest ter vervanging van of in combinatie met cytologie. Dit is de eerste studie in een geïndustrialiseerd land met lage prevalentie van cervixkanker waarin wordt aangetoond dat het implementeren van de HPV-test in een bestaand screeningsprogramma effectiever is dan conventionele cytologie om cervixkanker te voorkomen. Het totale aantal gevonden cervixkankers was significant kleiner in de HPV-groep versus de conventionele screeningsgroep. Bovendien werd tijdens de tweede screeningsronde geen enkel geval van cervixkanker gevonden in de HPV-groep versus negen in de conventionele groep. Dat wijst erop dat met de HPV-test het screeningsinterval zonder risico verlengd kan worden, een bevestiging van eerder onderzoek^{3,4}. De auteurs brengen dit resultaat in verband met het feit dat tijdens de eerste screeningsronde significant meer CIN 2- en CIN 3-letsels met de HPV-test zijn gedecteerd. Bij vrouwen >35 jaar was er bovendien geen significant verschil voor dit resultaat tussen beide cohorten. Volgens deze studie zou de HPV-test in deze leeftijdscategorie dus als enige screeningstest gebruikt kunnen worden. Voor deze hogere gevoeligheid van de HPV-test wordt wel een prijs betaald: er werden in totaal bijna 3000 colposcopieën méér uitgevoerd in de HPV-groep. Voornamelijk in de jongere groep tot 34 jaar werden vier keer meer CIN 2-letsels gedecteerd in de eerste screeningsronde zonder dat dit resulteerde in een significante reductie van het aantal CIN 2-letsels in de tweede ronde. Hieruit kunnen we dus besluiten dat er waarschijnlijk veel CIN 2-letsels zijn gevonden en behandeld die ook spontaan zouden geresseerd zijn. De 'conventionele' arm in deze studie is overigens niet helemaal vergelijkbaar met de situatie in België: in de studie wordt veel sneller voor colposcopie verwezen dan bij ons wordt aanbevolen (met name bij ASCUS- en LSIL-letsels wordt in Vlaamse aanbevelingen een afwachtende houding aangenomen). Indien we onze aanbeveling zouden aanpassen aan deze studie, zou het aantal colposcopieën zelfs in wat men als conventionele screening voorstelt oplopen.

Ook andere studies toonden aan dat HPV-detectie gevoeliger is dan cytologie voor het aantonen van hooggradige letsels¹, maar gepaard gaat met een lagere specificiteit omdat ook transiënte afwijkingen sneller worden gedecteerd². Dat leidt tot overbodige colposcopieën en wellicht ook behandelingen wat een nadelige invloed kan hebben op toekomstige zwangerschappen⁶. Voor dit probleem worden verschillende oplossingen voorgesteld. Eerder onderzoek heeft al aangetoond dat HPV-detectie niet bij vrouwen

<30 zou mogen uitgevoerd worden juist vanwege het transiënte karakter van de HPV-infectie⁷. Hiermee zou al een deel van de overbodige colposcopieën worden vermeden. Cytologie zou gebruikt kunnen worden voor triage van HPV-positieven^{1,2}. De optimale strategie wanneer een vrouw HPV-positief is, maar er geen cytologische afwijkingen zijn, is momenteel nog onderwerp van debat. Een afwachtende houding met controle na 1 jaar lijkt plausibel^{2,8}. Er worden volop pogingen ondernomen om HPV-testing specifiek te maken, dat wil zeggen om te differentiëren tussen persisterende en transiënte infecties. Voor klinische beslissingen kan men rekening houden met het gevonden HPV-type (type 16 is bv. meer persistent dan vele andere); verder worden markers van persisterende HPV-infectie onderzocht⁹. Ten slotte valt te verwachten dat cytologie aan belang zal verliezen bij de vrouwen die nu gevaccineerd worden. Minder celafwijkingen zullen klinisch relevant zijn omdat ze minder vaak met HPV geassocieerd zullen zijn. In deze omstandigheden kan primaire HPV-screening mogelijk een uitkomst bieden¹. De kans lijkt dus groot dat primaire HPV-screening aan belang zal winnen in de toekomst, maar op dit moment wordt gezocht naar optimale screeningsprotocollen.

Besluit Minerva

Deze studie besluit dat primaire HPV-screening méér invasieve kankerletsels voorkomt dan conventionele cytologie. Het gaat echter om kleine absolute aantallen en deze gezondheidswinst gaat ten koste van een verdrievoudiging van het aantal colposcopieën.

Voor de praktijk

Momenteel is HPV-detectie enkel aanbevolen (en terugbetaald) voor triage van afwijkende uitstrijkjes (met name ASCUS), en voor follow-up in het kader van behandeling¹⁰. Deze studie toont aan dat primaire HPV-screening tot een vroegere detectie van cervixkanker leidt, maar dit ten koste van een belangrijke toename van het aantal colposcopieën. De lage participatiegraad (ongeveer 40%) is het grootste probleem van ons huidig screeningssysteem. Het bereiken van deze groep is de grootste uitdaging als we onze screening efficiënter willen maken.

Referenties

1. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008;26(suppl 10):K29-4.
2. Agorastos T, Sotiriadis A, Chatzigeorgiou K. Can HPV testing replace the pap smear? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:51-6.
3. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, et al. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92:1800-2.
4. Baay M, Verhoeven V. HPV-opsparing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker? *Minerva* 2008;7(6):92-3.
5. Smeets F. Screening van cervixkanker: dunnelaag, HPV of PAP? *Minerva* 2004;3(4):55-7.
6. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1284.
7. Crott R. Kosten-batenanalyse van HPV-detectie in cervixkankerscreening. *Minerva* 2004;3(4):57-9.
8. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589-97.
9. Gravitt PE, Coutlée F, Iftner T, et al. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008;26(suppl 10):K42-52.
10. Smeets F, De Deken L, Baeten R, Govaerts F. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Cervixkankerscreening. *Huisarts Nu* 2002;31:275-95.

Bevacizumab als behandeling voor maculadegeneratie

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

Referentie: Tufail A, Patel P, Egan C, et al; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.

Klinische vraag

Zijn intravitreale injecties met bevacizumab werkzaam en veilig in vergelijking met de gangbare behandeling voor neovasculaire (natte), leeftijdsgebonden maculadegeneratie?

Achtergrond

Pegaptanib en ranibizumab, beiden inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor, zijn sedert 2007 beschikbaar als behandeling voor neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De werkzaamheid van bevacizumab, een derivaat van hetzelfde monoklonaal antilichaam als ranibizumab maar als intravitreale injectie veel goedkoper¹, was voor deze indicatie nog niet onderzocht in een RCT.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 131 vijftigplussers (gemiddelde leeftijd 81 jaar), 61% vrouwen, met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, duidelijk omschreven minimale en maximale omvang van het letsel bij inclusie, best gecorrigeerde gezichtsscherpte van 6/12 tot ongeveer 6/96 (Snellen) geëvalueerd op basis van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), inclusie van één oog per patiënt
- exclusiecriteria: patiënten met blijvend structureel letsel ter hoogte van de fovea centralis, vroegere behandeling van (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, voorgeschiedenis van cardiovasculaire accidenten of een cerebrovasculair accident in de voorbije zes maanden.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde **parallelgroepenstudie** met blinding van patiënten en onderzoekers
- standaardbehandeling vastgelegd voor alle deelnemers vóór randomisatie: fotodynamische behandeling met verteporfine of negen intravitreale injecties met pegaptanib (ranibizumab was bij de aanvang van deze studie nog niet geregistreerd)
- interventie: in functie van de evolutie minimum drie tot maximum negen intravitreale injecties met bevacizumab (1,25 mg in 0,05 ml per injectie) elke zes weken, eventueel aangevuld met shaminjecties (schijninjecties) om het totale aantal injecties van negen te bereiken (bevacizumabgroep, n=65), versus standaardbehandeling (controlegroep, n=66).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten dat minstens 15 letters méér ziet op de ETDRS-test voor gezichtsscherpte na 54 weken
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten met stabiele visus, gemiddelde verandering in gezichtsscherpte, ongewenste effecten
- **intention to treat analyse** (en **per protocol analyse** voor de primaire uitkomstmaat).

Resultaten

- stopzetten van de opvolging: één patiënt in de bevacizumabgroep (overlijden) en vier in de controlegroep (drie patiënten kozen een andere behandeling en één patiënt stopte omwille van pijn)
- geen pegaptanibinjecties bij 12 van de 66 patiënten in de controlegroep
- gemiddeld 7,1 (mediaan 7, range van 3 tot 9) intravitreale injecties met bevacizumab
- primaire uitkomstmaat:
 - ~ na intention to treat analyse 32% (**95% BI** van 22% tot 46%) in de bevacizumabgroep en 3% (95% BI van 0,4% tot 11%) in de controlegroep; OR 18,1 (95% BI van 3,6 tot 91,2) na correctie voor leeftijd, gezichtsscherpte, geslacht; **NNT** van 4 (95% BI van 3 tot 6)
 - ~ na per protocol analyse: gelijkaardige resultaten: gecorrigeerde OR 18,4 (95% BI van 3,6 tot 93,8)
- gezichtsscherpte (Snellen-test): significant meer patiënten met gezichtsscherpte van 6/12 of beter en significant minder patiënten met gezichtsscherpte van 6/60 of slechter in de bevacizumabgroep
- morfologische criteria (exploratief): in het voordeel van de bevacizumabgroep
- ongewenste effecten: bevacizumab veroorzaakte geen endofthalmitis, ernstige oogontstekingen of retinaloslatting.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een variabel aantal intravitreale injecties met 1,25 mg bevacizumab om de zes weken werkzamer is dan de standaardbehandeling (pegaptanib, verteporfine, shaminjecties) en gepaard gaat met weinig ernstige oculaire ongewenste effecten. Deze behandeling verbeterde de gezichtsscherpte na gemiddeld 54 weken.

Financiering van de studie: Moorfields Eye Hospital en Department of Health via het National Eye Research Centre Bristol; deze instanties zijn in geen enkel stadium van het onderzoek tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs: zeven van de dertien auteurs verklaren voor diverse redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's.

Methodologische beschouwingen

Niettegenstaande de complexiteit van het protocol, is deze RCT goed uitgewerkt en opgevolgd en voorzien van de noodzakelijke placebobehandelingen. Men gebruikte intravitreale shaminjecties (voorbereiding van de injectie, harde druk van spuit zonder naald op de conjunctiva om een echte injectie te maskeren) om de reeks van negen voorziene injecties in de bevacizumabgroep te beëindigen wanneer de actieve injecties niet meer nodig waren (dat gebeurde volgens welomschreven criteria, geblindeerd en door andere onderzoekers) en men gebruikte dextrose in plaats van verteporfine in de bevacizumabgroep (waarbij men de infusiepomp aan het zicht van de patiënt onttrok). De auteurs berekenden dat een steekproefgrootte van 130 patiënten een power van 82% zou hebben om een significant effect voor de primaire uitkomstmaat aan te tonen, rekening houdende met een uitval van 12% (wat met 5/131 niet het geval was). Bij aanvang van de studie waren de oculaire en morfologische kenmerken in beide behandelingsgroepen gelijklopend. Mogelijke ongewenste effecten, zowel lokale als systemische, werden goed geobserveerd en beschreven. De keuze van de standaardbehandeling was correct. De auteurs konden bevacizumab niet direct vergelijken met ranibizumab omdat ranibizumab op het ogenblik dat deze studie startte nog niet geregistreerd was.

Resultaten in perspectief

Dit is de eerste RCT over neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, waarbij de onderzoekers als primaire uitkomstmaat kiezen voor 'verbetering van visus' eerder dan voor stabilisatie. Zoals hierboven vermeld, gebruiken de auteurs de 'standaardbehandeling' als comparator voor bevacizumab: fototherapie met verteporfine of negen intravitreale injecties met pegaptanib. Beide actieve behandelingen waarmee men bevacizumab wil vergelijken zijn even effectief, zoals blijkt uit andere studies. De vroegere (talrijke) studies met bevacizumab waren niet meer dan patiëntenseries zonder vergelijkende behandeling. De werkzaamheid van pegaptanib en ranibizumab daarentegen is wel onderzocht in RCT's: vergelijking van verschillende doseringen pegaptanib versus shaminjecties en vergelijking van ranibizumab met intravitreale shaminjecties of versus fototherapie met verteporfine. In een systematisch literatuuroverzicht over de werkzaamheid en de kostenbatenverhouding van alle beschikbare medische technologie en geneesmiddelen, besluiten Colquitt et al. dat ranibizumab en pegaptanib superieur zijn aan de klassieke behandeling, maar tegen een hogere kostprijs². NICE daarentegen besluit dat de werkzaamheid van ranibizumab superieur is en dat de kostenbatenverhouding negatief uitvalt voor pegaptanib³. In de praktijk heeft bevacizumab het voordeel dat het slechts om de zes weken moet toegediend worden terwijl dat voor ranibizumab om de vier weken is.

Momenteel zijn er meerdere studies lopende die het effect van ranibizumab vergelijken met het effect van bevacizumab. Deze studies zullen misschien een duidelijker zicht geven op het respectievelijke nut van beide geneesmiddelen voor deze indicatie.

Ongewenste effecten

In de hier besproken studie overleed één patiënt aan een myocardinfarct en maakte één patiënt een niet-STEMI myocardinfarct door, beide in de bevacizumabgroep. Evaluaties bij grotere patiëntenaantallen zijn hier noodzakelijk, vooral omdat de ongewenste effecten van systemisch toegediend bevacizumab ernstig kunnen zijn: trombo-embolische en arteriële gebeurtenissen of verhoogde bloeddruk. Een betere evaluatie van het risico van deze ongewenste effecten bij intravitreale toediening is nodig.

Besluit Minerva

De resultaten van deze kwalitatief goede RCT tonen een verbetering aan van het zicht en de gezichtsscherpte door intravitreale injecties met bevacizumab bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie in vergelijking met de standaardbehandeling (zonder rekening te houden met ranibizumab dat op het ogenblik van deze studie niet geregistreerd was). Lopende studies zullen hopelijk beter de veiligheid en het voordeel van deze behandeling kunnen bepalen ten opzichte van het veel duurdere ranibizumab.

Voor de praktijk

In tegenstelling tot pegaptanib en ranibizumab is neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie geen officiële indicatie van bevacizumab. De richtlijn van Clinical Knowledge Summaries (CKS, U.K.)⁴ beveelt op basis van de NICE-publicaties³ aan om neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie te behandelen met intravitreale injecties met ranibizumab (één per maand) en niet met pegaptanib of bevacizumab (deze laatste niet geïndiceerd), laserfotocoagulatie (maar met littekens leidend tot permanent scotoma) of dynamische fototherapie met verteporfine. De resultaten van de hier besproken studie zouden aanleiding kunnen geven tot een wijziging van deze aanbevelingen.

Referenties

1. Pegaptanib en ranibizumab terugbetaald bij maculadegeneratie. Folia Pharmacotherapeutica. Goed om weten, december 2007.
2. Colquitt J, Jones J, Tan SC, et al. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12:1-222.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. NICE technology appraisal guidance 155, August 2008.
4. CKS. Macular degeneration - age-related. <http://cks.nhs.uk> (geraadpleegd 29 september 2010).

Productnamen

- bevacizumab: Avastin®
- ranibizumab: Lucentis®
- pegaptanib: Macugen®
- verteporfine: Visudyne®

Modified intention to treat analyse

P. Chevalier

In de rubriek 'EBM-begrippen' besprak Minerva in 2010 het principe van intention to treat analyse¹. Bij een intention to treat analyse (ITT) analyseert men de deelnemers volgens de groep waaraan ze oorspronkelijk werden toegewezen, ongeacht of ze de toegewezen behandeling volgden en ongeacht hun evolutie in de studie. Een ITT-analyse is niet hetzelfde als een per protocol analyse waarbij men alle patiënten die strikt genomen niet aan de in het protocol vastgelegde criteria beantwoorden, uit de analyse weert. De voorkeur gaat, op enkele uitzonderingen na, naar een ITT-analyse omdat deze analyse de oorspronkelijke verdeling van kenmerken bij de randomisatie behoudt en omdat ze ook het best het effect in de dagelijkse praktijk weerspiegelt, dus op het terrein waar de behandeling zal toegepast worden. Om 'attrition bias' te vermijden, is het nodig om bij de intention to treat analyse de ontbrekende gegevens te vervangen², zoals reeds eerder in Minerva uitgelegd¹.

In 2009 publiceerde Minerva de bespreking van een RCT over het nut van metformine bij zwangerschapsdiabetes^{3,4}. In deze RCT gebruikten de auteurs een modified intention to treat analyse (mITT). Ze excludeerden hierbij een aantal vrouwen van wie ze vermelden dat 'de gegevens niet beschikbaar waren na de randomisatie'. Is dat de enige aanleiding om een mITT-analyse uit te voeren? Is dit een correcte procedure en wordt ze frequent toegepast? De BMJ publiceerde in 2010 een systematisch literatuuroverzicht over het gebruik van mITT-analyses in RCT's die zijn opgenomen in talrijke databanken vanaf hun ontstaan tot december 2006⁵.

Mogelijke wijzigingen van een echte intention to treat analyse

Wijzigingen aanbrengen aan een strikte intention to treat analyse en deze classificeren als modified intention to treat analyse komt zeer vaak voor. Wijzigingen hebben betrekking op verschillende elementen van de klinische studie. De behandeling: alleen patiënten die minstens één dosis of zes! doses van het onderzochte geneesmiddel kregen. De initiële evaluatie: alleen inclusie van patiënten met basisgegevens. De beoogde aandoening: exclusie na randomisatie van patiënten die eigenlijk niet geïncludeerd hadden mogen worden omdat een specifieke aandoening of diagnose niet aanwezig was bij inclusie, m.a.w. het niet-respecteren van de inclusiecriteria. Evaluatie na de basismeting: alleen inclusie van patiënten met minstens één evaluatie bij opvolging terwijl meer evaluaties voorzien waren. De opvolging: exclusie van patiënten zonder opvolgingsbezoeken. De auteurs van deze review stellen vast dat het gebruik van mITT-analyses in belangrijke mate toeneemt en dat er soms meer dan één afwijking van het protocol aanwezig is: 40% van de studies bevatte twee afwijkingen, 14% drie en 1% vijf afwijkingen. De wijzigingen hebben meestal betrekking op de behandeling en in 70% van de gevallen is er tegelijkertijd ook een andere afwijking aanwezig.

Nadelige gevolgen

De auteurs menen dat de terminologie 'modified intention to treat' zeer verwarrend kan zijn. Als het gaat om exclusie van patiënten met ontbrekende gegevens, toont dit in feite aan dat de auteurs niet in staat zijn om de ontbrekende gegevens op een juiste manier te verwerken. We weten dat hiervoor technieken bestaan waardoor het mogelijk is om bij een ITT-analyse 'attrition bias' te vermijden⁶. Het probleem is dat het hier gaat om

verschillende soorten ontbrekende gegevens (basisgegevens, ontbrekende gegevens op het einde van de studie, stopzetting van de opvolging) die vaak niet goed beschreven zijn en waarbij ook dikwijls andere afwijkingen van de ITT-analyse voorkomen. Afwijkingen van het protocol kunnen inhouden dat de behandeling niet gestart of niet volledig afgewerkt werd, dat de inclusiecriteria niet gerespecteerd werden, dat patiënten overleden zijn of een uitkomstmaat doormaakten vóór inname van het geneesmiddel. Deze protocolafwijkingen zijn vaak met elkaar verbonden en voor de geëxcludeerde patiënten vermeldt men de resultaten van de uitkomstmaten niet. Als de frequentie en de redenen van exclusie verschillen naargelang de studie-arm, is de randomisatie niet meer correct vermits deze post hoc selectie gebaseerd is op observaties na de randomisatie. De patiënten wiens resultaten men analyseert komen niet meer overeen met de populatie vóór de randomisatie. De kenmerken van de randomisatie zijn dus niet meer van toepassing op deze geselecteerde subgroep².

In het algemeen is de exclusie van deelnemers niet compatibel met een intention to treat analyse. Studies met modified intention to treat analyse opnemen in een meta-analyse, zelfs als het gaat om een klein aantal geëxcludeerde deelnemers, kan de resultaten van de meta-analyse vertekenen, zowel in de ene als in de andere richting.

Referenties

1. Chevalier P. Intention to treat analyse. *Minerva* 2010;9(1):12.
2. Cucherat M. Le contrôle du biais d'attrition : analyse en intention de traiter et remplacement des données manquantes. <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/ITT%20remplacement%20onnee%20manquante.htm> (geraadpleegd 7 oktober 2010).
3. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiC Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
4. Van Pottelbergh I, Poelman T. Metformine bij zwangerschapsdiabetes? *Minerva* 2009;8(6):80-1.
5. Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ* 2010;340:c2697.
6. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.

95% betrouwbaarheidsinterval - BI (Eng: Confidence Interval - CI)

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Cluster randomisatie (Eng: cluster randomisation)

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

Cox proportional hazards model

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Wanneer voor sommige variabelen gegevens ontbreken bij sommige personen, kunnen de resultaten van een analyse die tracht te bepalen welke variabelen het meest de resultaten beïnvloeden, vertekend worden. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken: benaderingen gebaseerd op de likelihood ratio, gewogen schattingen of, meer gebruikt, 'multiple imputation'.

(zie ook: Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken...Minerva 2008;7(7):112.)

Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dat betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

NNT - Number needed to treat

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

Parallelgroepenstudie

De meeste RCT's hebben een parallelgroepenopzet. Dit wil zeggen dat elk van de onderzoeksgroepen slechts één van de onderzochte behandelingen krijgt.

Patient Assessment of Constipation (PAC)-QoL

Vragenlijst met 28 items die resulteert in een totaalscore en in 4 specifieke domeinscores (bezorgdheden en bekommernissen, fysiek ongemak, psychosociaal ongemak en tevredenheid).

Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol.

Rome-III-criteria

1. minstens 2 van de volgende criteria, continu of intermitterend, gedurende minimaal 25% van de tijd en gedurende minstens 3 maanden in de loop van de voorbije 6 maanden:

- ~ hard persen nodig tijdens de ontlasting
 - ~ harde of keutelige ontlasting
 - ~ gevoel van incomplete ontlasting
 - ~ gevoel van anorectale obstructie of blokkade
 - ~ manuele handelingen nodig om de ontlasting te verwijderen (evacuatie met behulp van de vingers, ondersteuning van het perineum)
 - ~ minder dan drie ontlasting per week
2. geen zachte ontlasting zonder laxativa
3. geen prikkelbaredarmsyndroom

Er moet voldaan worden aan alle bovenstaande criteria.

(Bron: Longstreth GF, Thompson WC, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480-91)

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.

SD - standaarddeviatie (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties. 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.

Statistische heterogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen wat betreft deze criteria. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets. De Q-toets of de Higgins I² worden hiervoor gebruikt.

Studie-uitval

Dit zijn personen die om welke reden ook uit een studie stappen vóór het einde van de studie. Het kunnen deelnemers zijn die de behandeling stopzetten of deelnemers waarvan men niet weet waarom ze stopten met de studie. Selectieve uitval kan de resultaten van een studie vertekenen.

Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Normaalwaarden van 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring** P. De Cort

Bespreking van: Head GL, Mihailidou AS, Duggan KA, et al; Ambulatory Blood Pressure Working Group of the High Blood Pressure Research Council of Australia. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c1104.

Besluit van Minerva: de 24-uurs ambulante bloeddrukmonitoring wordt niet gebruikt in de eerste lijn, ondermeer omdat de klinische meerwaarde in deze setting niet relevant is en omdat er onduidelijkheid bestaat over de normaalwaarden.

- **Geneesmiddelen voor de behandeling van kankergerelateerde vermoeidheid (vervolg)** P. Chevalier

Bespreking van: Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 7.

Besluit van Minerva: dit systematisch literatuuroverzicht van geneesmiddelen bij kankergerelateerde vermoeidheid wijzigt enigszins de vroegere besluiten: methylfenidaat heeft een beperkt effect en ondanks zijn doeltreffendheid is erythropoëetine niet meer aanbevolen omwille van de mogelijke ongewenste effecten bij patiënten met gevorderde kanker.

- **Is screening van abdominaal aneurysma nuttig op lange termijn?** P. Chevalier

Bespreking van: Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97:826-34.

Besluit van Minerva: de resultaten van deze Deense studie waarbij men over gemiddeld dertien jaar een cohorte mannen opvolgt tussen 64 en 73 jaar, bevestigt wat reeds eerder was vastgesteld: systematische screening van abdominale aneurysma door ultrasonografie vermindert in deze leeftijdsgroep wel de mortaliteit door abdominaal aneurysma, maar niet de totale mortaliteit. De plaats van een systematische of een meer gerichte screening (bv. in het geval van verhoogd cardiovasculair risico) moet nog onderzocht worden in het kader van ons nationaal en/of regionaal preventieprogramma.

- **De plaats van duloxetine en venlafaxine bij majeure depressie** P. Chevalier

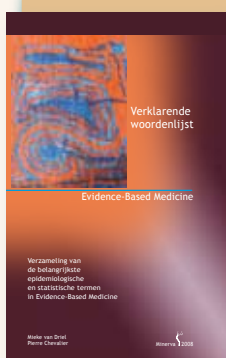
Bespreking van: Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2010, September 10 (Epub ahead of print).

Besluit van Minerva: dit grondig literatuuronderzoek bevestigt dat duloxetine geen doorslaggevend nut heeft voor de behandeling van majeure depressie en dat venlafaxine bij sommige patiënten een tweede keuze kan zijn na SSRI's en TCA. Deze vaststelling bevestigt de huidige aanbevelingen: indien een antidepressivum nodig is, kiezen we tussen een tricyclisch antidepressivum (amitriptyline is het best onderzocht) en een SSRI (sertraline is het meest doelmatige).

- **Intranasaal midazolam versus rectaal diazepam voor epileptische aanvallen bij kinderen?** P. Chevalier

Bespreking van: Holsti M, Dudley N, Schunk J, et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:747-53.

Besluit van Minerva: net zoals een orale toediening van midazolam, kan een intranasale toediening (nebulizer die momenteel niet beschikbaar is in België) bij kinderen interessanter zijn dan rectaal diazepam in het geval van een epileptische aanval die langer duurt dan vijf minuten (de werkzaamheid is even groot, maar de ouders zijn meer tevreden met een intranasale toediening). De evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van midazolam via intranasale toediening volstaat echter nog niet.



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer bevat de laatste bladzijde een lijst met uitleg over enkele statistische begrippen die in het betreffende nummer gebruikt worden. Al deze termen zijn gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

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

Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).