



### Publiciteit en geneesmiddelengebruik: een sterke band

Wie objectieve informatie over geneesmiddelen wil, kan die vinden. Naast Minerva is er bijvoorbeeld het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Als we steunen op het aantal abonnees, de opinie van de lezers en de belangstelling voor de websites kunnen we concluderen dat velen de weg naar deze bronnen gevonden hebben<sup>1</sup>. Evenals Minerva en het BCFI probeert de farmaceutische industrie haar (publicitaire) informatie te staven met referenties uit de internationale literatuur. Alles oogt dus wetenschappelijk (EBM). Maar, uit een recente studie bleek dat 69% van de publicitaire informatie over antihypertensiva niet correct onderbouwd was<sup>2,3</sup>. Welke vragen moeten we ons nu stellen bij het beoordelen van publicitaire informatie: In hoeverre hebben de geciteerde referenties betrekking op de geclaimde uitspraak? In welke mate stemt de opzet van de gerefereerde studie overeen met de vermelde eigenschappen en indicaties? Wat is de waarde van extrapolaties uit in vitro onderzoek? Hoe homogeen is de groep patiënten naar wie verwezen wordt? Het is belangrijk om niet zomaar te veralgemenen en waakzaam te blijven bij publiciteit die door literatuurverwijzingen wordt 'onderbouwd'.

Maar waar staat in dit verhaal de consument-patiënt? In België mag publiciteit naar het publiek enkel voor geneesmiddelen die vrij zijn van voorschrift. Een commissie van het Ministerie van Volksgezondheid beoordeelt elk ontwerp van tv-reclame. Reclame die rechtstreeks aan de patiënt is gericht ('Direct to Consumer Advertising') over geneesmiddelen op voorschrift is bij ons nog onbekend. In de Verenigde Staten leven patiënten al minstens tien jaar met dit gegeven. Voorwaarde om de publiciteit te mogen verspreiden is wel dat op een adequate wijze de belangrijkste risico's, nevenwerkingen, contra-indicaties en gegevens over klinische werkzaamheid worden vermeld. Er is echter discussie over hoe we 'adequaat' moeten interpreteren<sup>4</sup>. Tussen 1996 en 2000 steeg de financiële investering in 'Direct to Consumer Advertising' met 312% (van 791 tot 2 467 miljoen dollar). Het bedrag dat werd uitgegeven aan tv-reclame steeg met een factor 7 (van 220 tot 1 574 miljoen dollar). In de top vijf van in 2000 op deze wijze aangeprezen geneesmiddelen staan Vioxx® (161 miljoen dollar), de PPI Prilosec®, Claritine®, het anxiolyticum Paxil® en Zocor®. In hetzelfde jaar werd 13,24 miljard dollar uitgegeven aan publiciteit voor professionelen, een stijging met een factor 1,6 ten opzichte van 1996<sup>4</sup>.

#### Literatuur

1. Laekeman G, Billiet J, Bouffieux ML, Bogaert M. Folia en Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium: opinie lezers bemoedigt en verrast. *Tijdschr Geneeskunde* 2004 (in press).
2. Villanueva P, Peiro S, Librero J, Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet* 2003;361:27-32.
3. Editorial. Publicité pharmaceutiques: le trompe-l'oeil des références bibliographiques. *Revue Prescrire* 2003;23:701.
4. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, et al. Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med* 2002;346:498-505.
5. Mintzes B, Barer ML, Kravitz RL, et al. How does direct-to-consumer-advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA. *CMAJ* 2003;

In hoeverre loont al dat reclamegeweld? Canadese onderzoekers bestudeerden de invloed van tv-reclame op het gedrag van patiënten in twee staten die blootgesteld waren aan Amerikaanse tv-spots<sup>5</sup>. Zij concludeerden dat meer tv-spots gepaard ging met een significant hogere vraag naar geneesmiddelen (OR 2,0; 95% BI 1,3-3,1), waarbij de gepromote geneesmiddelen het beter deden. Zij stelden tevens vast dat patiënten gemakkelijker een voorschrift vroegen voor een geneesmiddel dat ze kenden via televisie (OR 2,8; 95% BI 1,6-4,9). Patiënten identificeerden hun klachten meer als te behandelen met het geadverteerde geneesmiddel (OR 4,6; 95% BI 2,5-8,5). Maar zij waren wel zo eerlijk om de tv-reclame ter sprake te brengen tijdens de consultatie (OR 3,9; 95% BI 2,2-7,0). Dat was ook het geval in de regio met minder tv-reclame (OR 4,1; 95% BI 1,3-13,6). Er is dus zeker een invloed van tv-spots op het gedrag van de patiënt. De investeringen worden terugbetaald: voor iedere dollar die aan tv-reclame wordt gespenseerd, keert er 1,69 dollar terug naar de firma<sup>6</sup>.

Verdedigers van 'Direct to Consumer Advertising' wijzen op de mogelijke educatieve waarde van de spots en de 'self-empowerment' van de patiënt. De educatieve uitdagingen blijven evenwel grotendeels onbenut en de informatie is gekleurd. De patiënt krijgt informatie over de voordelen, maar te weinig over de beperkte kans op succes<sup>7</sup>. Men argumenteert dat de arts nog steeds de centrale figuur is in het voorschrijfproces, waarbij het voorschrift totstandkomt na een grondig gesprek. Volgens hen wordt de arts-patiëntrelatie meer volwassen en zal de patiënt zijn medicatie ook trouwer innemen<sup>8</sup>. Patiënten worden in ieder geval op hun wenken bediend. De gemiddelde Amerikaanse tv-kijker ziet per dag negen tv-spots over voorschrijftichtige geneesmiddelen. In dergelijke omstandigheden is de overgang van 'a pill for every ill' naar 'an ill for every pill' steeds waarschijnlijker<sup>9</sup>. België heeft een relatief hoog geneesmiddelengebruik. Er bestaat in Vlaanderen bij adolescenten een rechtstreeks verband tussen tv-kijken en gebruik van voorschriftvrije analgetica. Dit verband blijft na correctie voor mogelijke andere factoren zoals computergebruik en surfen op het internet<sup>10</sup>. We kunnen dus zeker een invloed van tv-advertenties verwachten. Voorlopig houdt Europa de boot af.

G. Laekeman

169:405-12.

6. The Lancet. Europe on the brink of direct-to-consumer drug advertising. *Lancet* 2002;359:1709.
7. Wolfe SM. Direct-To-Consumer Advertising - Education or emotion promotion? *N Engl J Med* 2002;346:524-6.
8. Homer AF. Direct-To-Consumer Advertising - Strengthening our health care system. *N Engl J Med* 2002;346:526-8.
9. Mintzes B. Direct to consumer advertising is medicalising normal human experience. *BMJ* 2002;324:908-9.
10. Van Den Bulck J, Leemans L, Laekeman G. Television and adolescent use of over the counter analgesic agents. *Ann Pharmacother* (in press).

## Combinatietherapie van salmeterol en fluticason bij COPD

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.

Duiding: J. Buffels

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is de combinatie van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist (salmeterol) en een inhalatiecorticosteroid (fluticason) beter dan beide geneesmiddelen in monotherapie in de behandeling van patiënten met COPD?

#### Achtergrond

Verschillende studies hebben aangetoond dat na drie tot vier maanden gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten de mate van luchtwegobstructie, de symptomen en de gezondheidstoestand van COPD-patiënten verbeteren. Inhalatiecorticosteroiden zouden de éénsecondewaarde (FEV<sub>1</sub> of ESW) verhogen, het aantal exacerbaties verminderen en de afname van de gezondheidstoestand vertragen. Het effect op lange termijn van een combinatietherapie werd nog niet onderzocht.

#### Bestudeerde populatie

Uit 196 poliklinieken werden COPD-patiënten gerekruteerd die beantwoordden aan de volgende inclusiecriteria: voorspelde FEV<sub>1</sub> van 25-70% vóór bronchodilatatie met een stijging van <10% na bronchodilatatie, Tiffenau-index <70% vóór bronchodilatatie, voorgeschiedenis van roken ( $\geq 10$  pakjaren) en herhaaldelijke COPD-opstoten waarvoor antibiotica en orale corticosteroiden noodzakelijk waren (minstens één per jaar in de afgelopen drie jaar en minstens één in het jaar vóór aanvang van de studie). Exclusiecriteria waren: andere respiratoire aandoeningen, zuurstoftherapie, gebruik van systemische corticosteroiden, hoge dosissen inhalatiecorticosteroiden en antibiotica vier weken vóór aanvang van de studie. Uiteindelijk werden 1 465 COPD-patiënten van gemiddeld 63 jaar (ongeveer 73% man) in de studie opgenomen. Hun gemiddelde voorspelde FEV<sub>1</sub> bedroeg 44,2% (SD 13,7) tot 45,0% (SD 13,6). Er waren geen significante verschillen in basiskarakteristieken tussen de verschillende groepen.

#### Onderzoeksoepzet

De studie begon met een inlooffase van twee weken waarin het gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten en inhalatiecorticosteroiden gestopt werd. De deelnemers die gedurende deze periode klinisch stabiel bleven, werden dubbelblind gerandomiseerd over vier behandelgroepen: één groep werd behandeld met de combinatie van 50  $\mu$ g salmeterol en 500  $\mu$ g fluticason (n=358), één groep kreeg 50  $\mu$ g salmeterol (n=374),

één groep kreeg 500  $\mu$ g fluticason (n=372) en één groep kreeg placebo (n=361). De medicatie werd gedurende 52 weken tweemaal daags met een poederinhalator toegediend.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de FEV<sub>1</sub> na minstens zes uur onthouding van bronchodilatoren en twaalf uur onthouding van studiemedicatie. Andere spirometrietesten die men uitvoerde waren: ESW na bronchodilatatie en vitale capaciteit vóór en na bronchodilatatie. Daarnaast vergeleek men het optreden van acute exacerbaties, de algemene gezondheidstatus op de **St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)** en parameters die door de patiënt dagelijks opgetekend werden: ochtendpiekstroomwaarde, gebruik van noodmedicatie, nachtelijk ontwaken, symptomen zoals kortademigheid, hoest, hoeveelheid en kleur van het sputum.

#### Resultaten

Na 52 weken nam de FEV<sub>1</sub> vóór bronchodilatatie toe in de interventiegroepen en daalde in de placebogroep. De toename van de FEV<sub>1</sub> in de combinatiegroep was significant groter dan deze in de andere groepen (*zie tabel*). Na 52 weken was er een significante daling in het aantal exacerbaties in alle interventiegroepen vergeleken met de placebogroep, maar niet tussen de actieve behandelingen onderling. In de groep met combinatietherapie was er in vergelijking met de andere interventiegroepen significant meer verbetering van kortademigheid en reductie van noodmedicatie. Voor hoest, hoeveelheid en kleur van het sputum, SGRQ-score (salmeterolgroep) en nachtelijk ontwaken (fluticasongroep) was er geen significant verschil. Behalve voor orofaryngeale candidiasis (meer in de groepen die fluticason gebruikten) waren er geen verschillen in optreden van ongewenste effecten.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de combinatie van salmeterol en fluticason te verkiezen is boven monotherapie met salmeterol en fluticason, omdat deze de longfunctie en symptomen beter onder controle houdt, zonder toename van het aantal nevenwerkingen.

#### Financiering

GlaxoSmithKline



### Belangenvermenging

GlaxoSmithKline was betrokken bij de studieopzet, de verzameling en analyse van de gegevens en de

publicatie van het artikel. Twee auteurs zijn werknemer van GlaxoSmithKline en de zes andere ontvingen een studiebeurs van GlaxoSmithKline.

Tabel: FEV<sub>1</sub> vóór bronchodilatatie bij begin van de studie en na 52 weken.

	Placebo (n=361)	Salmeterol (n=372)	Fluticason (n=374)	Salmeterol + Fluticason (n=358)
FEV <sub>1</sub> bij begin studie (SD)	1 266 (467)	1 245 (452)	1 260 (449)	1 308 (532)
FEV <sub>1</sub> na 52 weken (SD) †	1 264 (11)	1 323 (11)	1 302 (11)	1 396 (11)
Verskil in FEV <sub>1</sub> t.o.v. salmeterol + fluticason na 52 weken (95% BI)	-133 (-161 tot -105)	-73 (-101 tot -46)	-95 (-122 tot -67)	0

† Gecorrigeerd voor basiskarakteristieken

## BESPREKING

### Methode van de TRISTAN-studie

De waarde van langwerkende  $\beta_2$ -agonisten ('long acting beta agonists' of LABA) in de behandeling van COPD is afdoende aangetoond<sup>1</sup>. De precieze plaats van inhalatiesteroiden blijft tot op heden controversieel. De huidige richtlijnen adviseren het gebruik ervan bij patiënten met ernstig COPD (GOLD-stadium III, zie kader volgende blz.) die frequente exacerbaties vertonen<sup>2</sup>. Er bestaan (vrij dure) combinatieproducten van beide klassen farmaca.

De TRISTAN-studie is een grote studie met een stevige methodologie: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, in verschillende centra en van vrij lange duur. De inclusiecriteria voor de diagnose van COPD zijn correct en vergelijkbaar met andere studies. Een toename met maximaal 10% van het geforceerde expiratoire volume in één seconde (FEV<sub>1</sub>) ten opzichte van de voorspelde waarde na toediening van  $\beta_2$ -mimetica, sluit de overgrote meerderheid van astmapatiënten uit. Een reversibiliteitstest met corticosteroiden werd evenwel niet uitgevoerd. Men dient rekening te houden met het feit dat de studiepopulatie vóór de behandeling een gemiddelde FEV<sub>1</sub> had van ongeveer 45% van de voorspelde waarde, hetgeen overeenkomt met ernstig COPD (GOLD-stadium III). De effecten van de behandeling waren ook duidelijker in de groep met ernstig COPD, dan in de groep met matig ernstig en mild COPD. De besluiten uit de studie kunnen dus niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar alle patiënten met COPD. Daarnaast was er een hoog percentage uitval (globaal 31%) en gebruikte men hoge dosissen fluticason (tweemaal 500  $\mu$ g per dag).

### Effect op FEV<sub>1</sub>?

De parameter met de beste correlatie voor de prognose ad vitam van patiënten met COPD is het verval van de FEV<sub>1</sub>. De keuze van de FEV<sub>1</sub> als primair eindpunt voor deze studie is dan ook verantwoord, hoewel tegenstrijdig. Enerzijds definieert men COPD als een aandoening met weinig reversibele luchtwegobstructie, anderzijds hanteert men net deze parameter als

maat van succes voor de therapie, eerder dan de klinische uitkomstmaten. Tot op heden bleef stoppen met roken de enige therapeutische interventie die het natuurlijke verloop van COPD gunstig kon beïnvloeden. De systematische reviews<sup>3-5</sup> over het effect van inhalatiesteroiden bij COPD toonden een gunstig effect op de FEV<sub>1</sub>-waarde tijdens de eerste drie tot zes maanden van de therapie. Nochtans werd het verval van de longfunctie daarna niet meer door de medicatie beïnvloed. De meest recente systematische review<sup>4</sup> vond een gunstig effect op de frequentie van de exacerbaties bij patiënten met ernstig COPD. Nevenwerkingen van langdurige inhalatie van corticosteroiden omvatten orofaryngeale candidiase en frequente ecchymosen. Eén grote RCT vond een verhoogde incidentie van osteopenie na inhalatietherapie met triamcinolon<sup>6</sup>.

De TRISTAN-studie is de eerste grootschalige RCT die aangeeft dat inhalatiesteroiden over een langere periode de achteruitgang van de FEV<sub>1</sub> kunnen vertragen bij patiënten met COPD. Dit is tegenstrijdig met de bevindingen van andere gelijkaardige trials<sup>6,7</sup>. De combinatie van LABA met inhalatiecorticosteroiden verbeterde de FEV<sub>1</sub> na 52 weken significant meer dan behandeling met salmeterol of fluticason afzonderlijk. Verdere studies zijn nodig om dit resultaat te bevestigen en om te tonen of deze verschillen niet alleen statistisch significant, maar ook klinisch relevant zijn; met andere woorden of de toediening van deze combinatiepreparaten het verloop van ernstig COPD gunstig kunnen beïnvloeden.

### Bewijs voor effect op symptoomcontrole?

Naast het effect op de prognose van COPD is ook de controle van symptomen en het effect op de globale levenskwaliteit van deze chronisch zieken van groot belang. Daarom zijn de secundaire eindpunten van de TRISTAN-studie zeker interessant. Wat was er voordien in dit verband aangetoond<sup>5</sup>? Bronchodilatoren vormen de hoeksteen in de symptomatische behandeling van stabiel COPD. Zowel anticholinergica als  $\beta_2$ -

mimetica verbeteren aantoonbaar de klachten en de FEV<sub>1</sub> op korte termijn. Van beide klassen bestaan inmiddels kortwerkende (ongeveer vier uur) en langwerkende (meer dan twaalf uur) farmaca. We vonden geen systematische review van studies die de effecten van anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica bij COPD vergelijken. De resultaten van verschillende RCT's hierover zijn niet consistent. Er bestaan weinig goede vergelijkende studies tussen kort- en langwerkende farmaca van dezelfde klasse. We kunnen veronderstellen dat voor de langwerkende producten in onderhoudsbehandeling de therapietrouw beter is. De werkzaamheid van LABA versus placebo is voldoende aangetoond<sup>1</sup>. De eerste grote studie met tiotropium, een langwerkend anticholinergicum, toont een verminderde frequentie van exacerbaties en ziekenhuisopnames na één jaar<sup>8</sup>. De nevenwerkingen van geïnhaleerde bronchodilatoren zijn verwaarloosbaar in alle grote RCT's. De werkzaamheid van theofyllines op de FEV<sub>1</sub> is duidelijk aangetoond, maar het gebruik van deze farmaca wordt beperkt door de frequente nevenwerkingen.

#### Levenskwaliteit

In de TRISTAN-studie scoorde voor de klacht dyspnoe elke actieve behandeling (LABA, inhalatiecorti-

costeroïden, combinatie) beter dan placebo. Het combinatieproduct was daarbij significant beter dan elke component afzonderlijk. Dit is consistent met de gemiddelde stijging van de FEV<sub>1</sub> van 133 ml na 52 weken voor het combinatieproduct, waar de grens voor waarneembare beterschap bij COPD-patiënten geschat wordt op 112 ml<sup>9</sup>. Het combinatieproduct was echter niet beter dan salmeterol voor de symptoomscore 'hoest', en niet beter dan fluticason voor de symptoomscore 'nachtelijk ontwaken'. Elke actieve behandeling deed het aantal exacerbaties dalen en er werd daarin geen voordeel aangetoond voor het combinatieproduct.

De St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is een complexe, maar algemeen aanvaarde schaal voor het meten van de levenskwaliteit bij patiënten met chronische aandoeningen van de luchtwegen. Een verbetering met vier punten wordt beschouwd als klinisch significant. De auteurs stellen terecht dat het combinatieproduct als enige therapie een verbetering meebracht van meer dan vier punten. Zij laten het echter na te vermelden dat met placebo een verbetering van meer dan twee punten werd bereikt. De klinische relevantie van de actieve behandeling op dit vlak kan dus in vraag worden gesteld.

GOLD-criteria			
Medicatie bij	GOLD-klasse	FEV <sub>1</sub> (% voorspelde waarde)	Toevoegen aan de behandeling
Mild COPD	I	FEV <sub>1</sub> >80% (en FEV <sub>1</sub> /FVC<70%)	Kortwerkende bronchodilatator, wanneer nodig
Matig ernstig COPD	II (vroeger IIa)	50%<FEV <sub>1</sub> <80% (en FEV <sub>1</sub> /FVC<70%)	+ Langwerkende bronchodilatator
Ernstig COPD	III (vroeger IIb)	30%<FEV <sub>1</sub> <50% (en FEV <sub>1</sub> /FVC<70%)	+ Inhalatiesteroïden, indien herhaalde exacerbaties
Zeer ernstig COPD	IV (vroeger III)	FEV <sub>1</sub> <30% (en FEV <sub>1</sub> /FVC<70%)	+ Chronische O <sub>2</sub> toediening, indien respiratoir falen

## BESLUIT



Deze studie toont als eerste een mogelijke positieve invloed van een combinatie van een langwerkende  $\beta_2$ -agonist met een inhalatiecorticosteroid op het ziektebeloop van patiënten met ernstig COPD (een FEV<sub>1</sub> van minder dan 50% van de voorspelde waarde). Verdere studies dienen dit nog te bevestigen. Het voordeel van de combinatie therapie op symptomen en levenskwaliteit van de patiënten is minder duidelijk. De internationale richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van stabiel COPD (GOLD) werden in 2003 na publicatie van deze studie aangepast en behouden de restrictie voor het voorschrijven van inhalatiesteroïden tot patiënten met ernstig COPD en frequente exacerbaties.

## Literatuur

1. Appleton S, Smith B, Veale A, et al. Long-acting beta-2 adrenoceptor agonists in stable chronic obstructive airways disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
2. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Executive Summary Update 2004: p.12 at [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. van Grunsven PM, van Schayck CP, Derenne JP, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.

4. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
5. Kerstjens H, Postma D, ten Hacken J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Evidence* 2004;11:2003-30.
6. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
8. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
9. Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996;109:1163-8.

## Ambulante behandeling van COPD-exacerbaties met oraal prednison

Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.

Duiding: K. Elinck



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Leidt het ambulante gebruik van orale corticosteroiden bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie tot een daling van het aantal recidieven?

#### Achtergrond

In twee RCT's met gehospitaliseerde patiënten kwam men tot het besluit dat systemische corticosteroiden de kans op herval na een acute COPD-exacerbatie verminderen<sup>1,2</sup>. In een recente Cochrane Review echter, concludeerde men dat verder onderzoek naar de juiste plaats van systemische corticosteroiden in de ambulante behandeling van acute COPD-exacerbaties nog nodig is<sup>3</sup>.

#### Bestudeerde populatie

In tien spoedgevallendiensten selecteerde men 202 patiënten met een acute exacerbatie van COPD. Minstens twee van de volgende criteria waren aanwezig: een recente toename van dyspnoe of van sputumvolume of sputumpurulentie. Alle geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met COPD of hadden gedurende minstens één jaar last van chronische dyspnoe of productieve hoest. Gemiddeld waren de deelnemers ongeveer 69 jaar oud (SD 11) en hadden ze ongeveer 50 pakjaren gerookt (SD 28). Er was bewezen irreversibele luchtwegobstructie, de gemiddelde FEV<sub>1</sub> op het moment van de exacerbatie bedroeg 38% (SD 14) van de voorspelde waarde en de gemiddelde Tiffenau-index was 50 (SD 12). In beide groepen gebruikte ruim 50% inhalatiecorticosteroiden. Patiënten met astma, atopie, radiologische tekenen van pneumonie of congestief hartfalen, sterk ontregelde diabetes, nier-, lever- of hartfalen of patiënten die de afgelopen dertig dagen systemische

corticosteroiden hadden gebruikt, werden geëxcludeerd.

#### Onderzoeksopzet

De 147 patiënten die bereid waren om deel te nemen aan deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden verdeeld over twee groepen: een groep (n=74) nam gedurende tien dagen éénmaal daags een capsule met 40 mg prednison, de andere groep (n=72) kreeg dezelfde capsules met placebo. Alle patiënten namen daarnaast gedurende tien dagen tweemaal daags per os 160 mg trimethoprim met 800 mg sulfamethoxazol (of tweemaal daags 100 mg doxycycline in geval van allergie) en gedurende dertig dagen viermaal daags 200 µg salbutamol met 60 µg ipratropiumbromide via inhalatie met voorzetskamer.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een onaangekondigd bezoek bij de huisarts of terugkeer naar de spoedgevallendienst omwille van toenemende dyspnoe binnen de dertig dagen na randomisering. De secundaire uitkomsten waren de verandering van FEV<sub>1</sub> (na bronchodilatatie), van ernst van dyspnoe en van levenskwaliteit. Analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

De primaire uitkomstmaat kon voor zeven patiënten niet worden geanalyseerd (drie patiënten waren uit de studie gestapt, één was uit het zicht verdwenen en drie werden gehospitaliseerd voor een andere pathologie). De compliantie bedroeg 92% in de placebo-groep en 96% in de prednison-groep. In de prednison-groep recidiveerde 27%, vergeleken met 43% in de

4. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
5. Kerstjens H, Postma D, ten Hacken J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Evidence* 2004;11:2003-30.
6. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
7. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
8. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
9. Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996;109:1163-8.

## Ambulante behandeling van COPD-exacerbaties met oraal prednison

Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348:2618-25.

Duiding: K. Elinck



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Leidt het ambulante gebruik van orale corticosteroiden bij patiënten met een acute COPD-exacerbatie tot een daling van het aantal recidieven?

#### Achtergrond

In twee RCT's met gehospitaliseerde patiënten kwam men tot het besluit dat systemische corticosteroiden de kans op herval na een acute COPD-exacerbatie verminderen<sup>1,2</sup>. In een recente Cochrane Review echter, concludeerde men dat verder onderzoek naar de juiste plaats van systemische corticosteroiden in de ambulante behandeling van acute COPD-exacerbaties nog nodig is<sup>3</sup>.

#### Bestudeerde populatie

In tien spoedgevallendiensten selecteerde men 202 patiënten met een acute exacerbatie van COPD. Minstens twee van de volgende criteria waren aanwezig: een recente toename van dyspnoe of van sputumvolume of sputumpurulentie. Alle geïncludeerde patiënten waren gediagnosticeerd met COPD of hadden gedurende minstens één jaar last van chronische dyspnoe of productieve hoest. Gemiddeld waren de deelnemers ongeveer 69 jaar oud (SD 11) en hadden ze ongeveer 50 pakjaren gerookt (SD 28). Er was bewezen irreversibele luchtwegobstructie, de gemiddelde FEV<sub>1</sub> op het moment van de exacerbatie bedroeg 38% (SD 14) van de voorspelde waarde en de gemiddelde Tiffenau-index was 50 (SD 12). In beide groepen gebruikte ruim 50% inhalatiecorticosteroiden. Patiënten met astma, atopie, radiologische tekenen van pneumonie of congestief hartfalen, sterk ontregelde diabetes, nier-, lever- of hartfalen of patiënten die de afgelopen dertig dagen systemische

corticosteroiden hadden gebruikt, werden geëxcludeerd.

#### Onderzoeksopzet

De 147 patiënten die bereid waren om deel te nemen aan deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden verdeeld over twee groepen: een groep (n=74) nam gedurende tien dagen éénmaal daags een capsule met 40 mg prednison, de andere groep (n=72) kreeg dezelfde capsules met placebo. Alle patiënten namen daarnaast gedurende tien dagen tweemaal daags per os 160 mg trimethoprim met 800 mg sulfamethoxazol (of tweemaal daags 100 mg doxycycline in geval van allergie) en gedurende dertig dagen viermaal daags 200 µg salbutamol met 60 µg ipratropiumbromide via inhalatie met voorzetskamer.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was een onaangekondigd bezoek bij de huisarts of terugkeer naar de spoedgevallendienst omwille van toenemende dyspnoe binnen de dertig dagen na randomisering. De secundaire uitkomsten waren de verandering van FEV<sub>1</sub> (na bronchodilatatie), van ernst van dyspnoe en van levenskwaliteit. Analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

De primaire uitkomstmaat kon voor zeven patiënten niet worden geanalyseerd (drie patiënten waren uit de studie gestapt, één was uit het zicht verdwenen en drie werden gehospitaliseerd voor een andere pathologie). De compliantie bedroeg 92% in de placebo-groep en 96% in de prednison-groep. In de prednison-groep recidiveerde 27%, vergeleken met 43% in de

placebogroep ( $p=0,05$ ). Het relatieve risico van herval binnen dertig dagen na een prednisonkuur bedroeg 0,63 (95% BI 0,40 tot 1,01). Een kwart van de deelnemers herviel binnen de 23 dagen in de prednison-groep, vergeleken met zeven dagen in de placebo-groep ( $HR=0,56$ ; 95% BI 0,32 tot 0,99;  $p=0,04$ ). Na tien dagen scoorden longfunctie ( $FEV_1$ ) en dyspnoe statistisch significant beter in de prednison-groep (respectievelijk  $p=0,07$  en  $p=0,04$ ). De globale ziektespecifieke levenskwaliteit daarentegen scoorde niet significant beter in de prednison-groep ( $p=0,14$ ). Er was geen significant verschil in aantal hospitalisaties ( $p=0,18$ ). Er was significant meer eetlust, gewichtstoename en slapeloosheid in de prednison-groep.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat ambulante behandeling met orale corticosteroiden van patiënten die zich met

een COPD-exacerbatie op de spoedgevallendienst aanmelden, een gering voordeel heeft ten opzichte van placebo.

### Financiering

Deze studie werd gefinancierd door de 'Canadian Institutes of Health Research', 'Ontario Ministry of Health', 'Emergency Health Services Research Advisory Committee', 'Ontario Thoracic Society' en het 'Canadian Institute of Health Research 21st Century Chairs Program'.

### Belangenvermenging

De auteurs ontvingen financiële giften van diverse farmaceutische firma's: GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Medigas, Vitalaire en Abbott.

## BESPREKING

### Criteria voor exacerbatie en herval verwarrend

Deze studie vertrekt van een onderzoeksvraag die voor de huisarts relevant is, hoewel voor sommigen het verschil tussen opstarten of opdrijven van bronchodilatatie versus corticosteroidengebruik interessanter is. De resultaten van de primaire uitkomst, herval binnen de dertig dagen, zijn niet significant verschillend voor de prednison- en de placebogroep. Het is mogelijk dat wanneer men dit onderzoek zou herhalen bij een grotere groep patiënten, er geen verschil meer is tussen behandeling met placebo en prednison. Opvallend is dat zelfs in de prednison-groep binnen een periode van één maand ruim een kwart van de patiënten opnieuw een arts raadpleegt omwille van toenemende dyspnoe (herval). Het is merkwaardig dat men voor 'exacerbatie' en 'herval van een exacerbatie' andere criteria gebruikt. Een 'exacerbatie' definieerde men wanneer twee criteria aanwezig waren (toename van dyspnoe of van sputumvolume of sputumpurulentie). Terwijl voor 'herval' enkel het criterium dyspnoe werd gehanteerd. Hierdoor kan men geen éénduidig besluit vormen. Men ziet wel dat patiënten significant sneller van hun dyspnoe verlost zijn, hetgeen nog eens bevestigd wordt met de longfunctieparameters ( $FEV_1$ ). Dit resultaat is consistent met de conclusie van de GOLD-richtlijn en eerder onderzoek<sup>4,5</sup>. Een toename van de  $FEV_1$  met 34% in de prednison-groep vergeleken met een toename van 15% in de placebogroep kan zelfs een klinisch relevant verschil zijn wanneer men vertrekt van een gemiddelde basismetting van 38%. Op de globale ziektespecifieke levenskwaliteit had prednison dan weer geen significant positief effect.

Er staat niets vermeld over de gebruikte dosis en het soort inhalatiecorticosteroid en evenmin over de verdeling over beide onderzoeksgroepen. In deze studie kregen alle patiënten een antibioticumkuur. Bij een

gemiddelde  $FEV_1$  van 38% als uitgangspositie wordt een antibioticumkuur in de meeste internationale (expert)richtlijnen geadviseerd. A fortiori wordt dit geadviseerd wanneer het sputum purulent is of bij koorts<sup>5,6</sup>. Dit advies is echter slecht onderbouwd. In deze studiepopulatie had 25% koorts en 40% purulent sputum.

### Relevantie voor de huisartspraktijk?

Besprekt dit artikel wel de grootste groep van de door de huisarts ambulant behandelde COPD-patiënten? In de huisartspraktijk ziet men vooral veel patiënten met een mildere exacerbatie van COPD. De studie is moeilijk te extrapoleren naar de Belgische context, waar patiënten ofwel door de eerste lijn worden gevolgd, ofwel worden doorverwezen naar een spoeddienst, waar voor deze pathologie zelden onmiddellijk ontslag volgt zonder een opname. Deze studie geeft ons geen bijkomende argumenten om bij een exacerbatie van COPD systemische corticosteroiden toe te voegen aan een optimale bronchodilatatie. Het stappenplan blijft van toepassing. Dit houdt in dat men eerst een adequate bronchodilatatie verzekert. Hierbij is het van groot belang dat de inhalatiemedicatie goed terechtkomt. Voor de hand liggende oorzaken van een exacerbatie, zoals een lege doseeraërosol of een voorzetkamer met slechtwerkende klep, moeten eerst uitgesloten worden. De inhalatietechniek moet op het moment van een exacerbatie zeker worden gecontroleerd<sup>7,8</sup>. De inhalatiemedicatie wordt bij voorkeur toegediend met een doseeraërosol met voorzetkamer. Een vernevelaar kan nuttig zijn in specifieke gevallen, maar blijkt niet beter te zijn dan een doseeraërosol met voorzetkamer<sup>9</sup>. Poederinhalatoren zijn op dat moment minder geschikt, aangezien zij een grotere inspiratoire kracht vereisen<sup>10</sup>. Wanneer deze aanpak onvoldoende is, kunnen systemische corticosteroiden worden toegevoegd<sup>11</sup>. Bij patiënten met een basis  $FEV_1$  lager dan 50% wordt

een kuur met 40 mg prednison (equivalent aan 32 mg methylprednisolon) gedurende tien dagen geadviseerd<sup>5</sup>. Het al dan niet voorschrijven van systemische corticosteroiden kan men ook correleren aan een eventuele gunstige respons bij vroeger doorgemaakte

exacerbaties<sup>12</sup>. Bij diabetespatiënten of patiënten met psychiatrische antecedenten moet men de eventuele voordelen van systemische corticosteroiden afwegen tegen de nadelen. Antibiotica worden voorbehouden voor ernstig zieke patiënten.

## BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat behandeling met corticosteroiden per os (prednison) bij COPD-patiënten met een acute exacerbatie de kans op herval binnen de maand doet verminderen. Dit besluit kan echter niet worden geëxtrapoleerd naar de huisartspraktijk. In deze studie inclueerde men patiënten die zich aanmeldde op een (Canadese) spoeddienst en die systematisch ook antibiotica voorgeschreven kregen. Verder onderzoek in de eerste lijn is noodzakelijk.

## Literatuur

1. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
2. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
3. Wood-Baker RW, Walters EH, Gibson PG. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd..
4. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
5. The GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive Summary. Updated 2004: <http://www.goldcopd.com>
6. PRODIGY Guidance - Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised July 2004: [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=COPD#Acute\\_Exacerbation\\_Of\\_COPD](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=COPD#Acute_Exacerbation_Of_COPD)
7. Dreessen RCJJ, Muris JVV. Van inhalatietragiek tot inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1997;40:48-50.
8. van Grunsven PM, Dompeling E, van Schayck CP, et al. De lange adem van de CARA-patiënt. Een observatie van de inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1994;37:14-6.
9. van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspnoe bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.
10. Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassene met obstructieve longaandoeningen: poeder of aerosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
11. Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.
12. Anonymous. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guideline Group of the Standard of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.

## Topiramaat ter preventie van migraine?

Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA* 2004;291:965-73.

Duiding: I. Umbach



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van verschillende doseringen topiramaat ter preventie van migraine?

### Achtergrond

Wanneer men met een aanvalsbehandeling de symptomen van migraine onvoldoende onder controle krijgt, kan een onderhoudsbehandeling worden toegevoegd. Dat kan de frequentie van aanvallen met 50%

reduceren bij ongeveer twee derde van de patiënten<sup>1</sup>. Verschillende medicamenten hebben hun werkzaamheid voor deze indicatie bewezen:  $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympaticomimetische activiteit (metoprolol, propranolol, bisoprolol, nadolol), natriumvalproaat (hoewel niet geregistreerd voor migraine in België), serotonineantagonisten (pizotifeen, mezthysergide), enkele calciumantagonisten (flunarizine)<sup>2</sup> en amitryptiline<sup>1,3</sup>. Andere medicatie, in het bijzonder de nieu-



een kuur met 40 mg prednison (equivalent aan 32 mg methylprednisolon) gedurende tien dagen geadviseerd<sup>5</sup>. Het al dan niet voorschrijven van systemische corticosteroiden kan men ook correleren aan een eventuele gunstige respons bij vroeger doorgemaakte

exacerbaties<sup>12</sup>. Bij diabetespatiënten of patiënten met psychiatrische antecedenten moet men de eventuele voordelen van systemische corticosteroiden afwegen tegen de nadelen. Antibiotica worden voorbehouden voor ernstig zieke patiënten.

## BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat behandeling met corticosteroiden per os (prednison) bij COPD-patiënten met een acute exacerbatie de kans op herval binnen de maand doet verminderen. Dit besluit kan echter niet worden geëxtrapoleerd naar de huisartspraktijk. In deze studie inclueerde men patiënten die zich aanmeldde op een (Canadese) spoeddienst en die systematisch ook antibiotica voorgeschreven kregen. Verder onderzoek in de eerste lijn is noodzakelijk.

## Literatuur

1. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
2. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
3. Wood-Baker RW, Walters EH, Gibson PG. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd..
4. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
5. The GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive Summary. Updated 2004: <http://www.goldcopd.com>
6. PRODIGY Guidance - Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised July 2004: [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=COPD#Acute\\_Exacerbation\\_Of\\_COPD](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=COPD#Acute_Exacerbation_Of_COPD)
7. Dreessen RCJJ, Muris JVV. Van inhalatietragiek tot inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1997;40:48-50.
8. van Grunsven PM, Dompeling E, van Schayck CP, et al. De lange adem van de CARA-patiënt. Een observatie van de inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1994;37:14-6.
9. van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspnoe bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.
10. Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassene met obstructieve longaandoeningen: poeder of aerosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
11. Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44:207-19.
12. Anonymous. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guideline Group of the Standard of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.

## Topiramaat ter preventie van migraine?

Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA* 2004;291:965-73.

Duiding: I. Umbach



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van verschillende doseringen topiramaat ter preventie van migraine?

### Achtergrond

Wanneer men met een aanvalsbehandeling de symptomen van migraine onvoldoende onder controle krijgt, kan een onderhoudsbehandeling worden toegevoegd. Dat kan de frequentie van aanvallen met 50%

reduceren bij ongeveer twee derde van de patiënten<sup>1</sup>. Verschillende medicamenten hebben hun werkzaamheid voor deze indicatie bewezen:  $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympaticomimetische activiteit (metoprolol, propranolol, bisoprolol, nadolol), natriumvalproaat (hoewel niet geregistreerd voor migraine in België), serotonineantagonisten (pizotifeen, mezthysergide), enkele calciumantagonisten (flunarizine)<sup>2</sup> en amitryptiline<sup>1,3</sup>. Andere medicatie, in het bijzonder de nieu-

were anti-epileptica, werd eveneens onderzocht als preventieve behandeling bij migraine.

### Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 483 patiënten (mannen en vrouwen), tussen 12 en 65 jaar oud, die minstens zes maanden eerder waren gediagnosticeerd met migraine op basis van de criteria van de **International Headache Society (IHS)**. De patiënten moesten tijdens de inloophase van 28 dagen tussen de drie en twaalf aanvallen van migraine hebben gehad, maar niet meer dan vijftien hoofdpijndagen in totaal. De exclusiecriteria waren talrijk, waaronder abusief gebruik van analgetica of specifieke antimigraineuze middelen, therapieresistentie voor twee preventieve behandelingen en chronische behandeling met een reeks medicamenten en fytotherapeutische producten.

### Studieopzet

Deze placebogecontroleerde, dubbelblinde gerandomiseerde studie duurde 26 weken. Na een twee weken durende ontwenningfase van alle preventieve behandelingen, werden gedurende 28 dagen alle episodes van hoofdpijn en de benodigde behandelingen genoteerd. Alle patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria ( $n=483$ ) werden na deze fase gerandomiseerd in één van de vier behandelingsgroepen: placebo ( $n=120$ ), topiramaat 50 mg/dag ( $n=120$ ), 100 mg/dag ( $n=122$ ) of 200 mg/dag ( $n=121$ ). Na een titratiefase van acht weken volgden achttien weken behandeling. De tweemaal daags toegediende dosis mocht in geval van intolerantie maximaal verminderd worden naar tweemaal 25 mg in de loop van de studie. De patiënten die de studie beëindigden of die ze voortijdig verlieten omwille van gebrek aan effect hadden de mogelijkheid om deel te nemen aan een **open-label** fase.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de reductie van de gemiddelde maandelijkse (28 dagen) frequentie van migraine vanaf de inclusie en de gehele duur van de dubbelblinde fase. Op basis van een patiëntendagboek werd de frequentie van migraine geëvalueerd: het aantal migraine-episodes, gedefinieerd als een plotse migraineuze hoofdpijn die ophoudt of recidiveert binnen de 24 uur. Een hoofdpijn die meer dan 24 uur aanhield werd beschouwd als een nieuwe episode van

migraine. De secundaire eindpunten van de studie waren: het percentage responders (gedefinieerd als het vertonen van een reductie van de maandelijkse frequentie van migraine van minstens 50%), de gemiddelde verandering van het aantal migrainedagen per maand, van de ernst en de duur, alsook de verandering van het aantal dagen per maand dat noodmedicatie nodig was.

### Resultaten

De studie-uitval was groot en vergelijkbaar tussen de vier groepen (van 42 tot 51%). De gemiddelde maandelijkse migraine frequentie was meer verminderd met topiramaat dan met placebo: voor topiramaat 50 mg/dag van 5,4 (SD 2,4) bij inclusie tot 4,1 (SD 3,6) tijdens de interventie, voor topiramaat 100 mg/dag van 5,8 (SD 2,6) tot 3,5 (SD 3,5), voor topiramaat 200 mg/dag van 5,1 (SD 2,2) tot 3,0 (SD 2,2) tijdens de interventie en voor placebo van 5,6 (SD 2,2) tot 4,5 (SD 2,9) tijdens de interventie. Het verschil tussen topiramaat en placebo was significant vanaf de eerste maand van de studie voor 100 mg/dag ( $p=0,008$ ) en 200 mg/dag ( $p<0,001$ ), maar niet voor 50 mg/dag ( $p=0,48$ ). Het percentage responders was hoger in de topiramaatgroepen dan in de placebogroep. Voor de andere secundaire uitkomstmaten waren de resultaten versus placebo op wisselende wijze statistisch significant, naargelang de doseringen van topiramaat.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat topiramaat werkzaam is als preventieve behandeling van migraine vanaf de eerste maand van de behandeling en dat dit effect gedurende de gehele studieduur behouden bleef.

### Financiering

De studie werd gefinancierd door de firma Johnson & Johnson die naast financiële en materiële steun ook de monitoring, verzameling, analyse en interpretatie van de gegevens heeft uitgevoerd.

### Belangenvermenging

Vier van de auteurs zijn medewerkers van de firma Johnson & Johnson. Alle andere auteurs kregen financiële ondersteuning (giften, honoraria voor presentaties en consultancies) van verschillende farmaceutische firma's.

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van de studie is adequaat en de presentatie van de gegevens is conform de CONSORT-richtlijnen. Er bestaat echter een tegenstrijdigheid tussen de resultaten van de primaire analyse in de tekst en in het abstract: het effect op de maandelijkse migraine frequentie voor topiramaat 100 mg/dag en 200 mg/dag is in het abstract omgewisseld. De bestudeerde populatie werd geïncludeerd op basis van goed opgestelde diagnostische criteria (IHS-criteria), maar de verschillende exclusiecriteria hebben

een deel van de patiënten uitgesloten die voordeel zouden kunnen hebben bij een onderhoudsbehandeling, waaronder de moeilijkere gevallen. Merk ook op dat er in deze studie een belangrijke inmenging was van de producerende firma.

### Klinische respons is variabel en beperkt

Een belangrijk deel van de geïncludeerde patiënten heeft de studie niet beëindigd: 48% in de placebogroep, 51% in de 50 mg/dag topiramaatgroep, 48% in de 100 mg/dag topiramaatgroep en 42% in de 200 mg/dag topiramaatgroep. Hierdoor is slechts in één van de vier

groepen (100 mg/dag topiramaat) het aantal benodigde patiënten (122) voor een statistische analyse met voldoende **power** bereikt. De belangrijkste reden voor vroegtijdig stoppen met de studie was het gebrek aan effect met placebo (18%, vergeleken met respectievelijk 13%, 9% en 10% voor de 50, 100, 200 mg/dag topiramaatgroepen), naast het optreden van ongewenste effecten met topiramaat (respectievelijk 17%, 27% en 21% in de 50, 100 en 200 mg/dag topiramaatgroepen, vergeleken met 12% in de placebogroep). De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat, zodat de patiënten die de studie hadden verlaten ook (als 'geen effect') in de analyse opgenomen werden.

Alhoewel de reductie in gemiddelde frequentie van migraineaanvallen met 100 mg/dag en 200 mg/dag topiramaat significant groter is dan deze met placebo, vertegenwoordigt het verschil slechts één vermeden aanval op een gemiddeld aantal van ongeveer 5,5 aanvallen per maand. Daarbij is de standaarddeviatie belangrijk, die erop wijst dat er een belangrijke spreiding bestaat van de resultaten in de verschillende groepen. Het percentage responders is significant hoger in de drie groepen met topiramaat (39% bij 50 mg/dag, 49% bij 100 mg/dag en 47% bij 200 mg/dag) vergeleken

met de placebogroep (23%). Maar opvallend is dat in de placebogroep bij ongeveer één patiënt op vier de gemiddelde migraine frequentie met minstens 50% daalde, vergeleken met ongeveer één patiënt op twee in de 100 mg/dag en 200 mg/dag topiramaatgroepen.

#### Vergelijking met andere producten ontbreekt

Er zijn geen studies gepubliceerd die het effect van topiramaat vergelijken met een andere onderhoudsbehandeling van migraine. De mogelijkheden om een indirecte vergelijking te maken met de verschillende migrainebehandelingen zijn beperkt door de verschillen in methodologie en uitkomstmaten tussen de beschikbare studies. Er bestaan slechts weinig vergelijkende studies van migrainebehandelingen en geen enkele met topiramaat.

De contra-indicaties en de belangrijkste voorzorgen die aanbevolen worden in de wetenschappelijke bijsluiter van topiramaat verschillen van die van andere onderhoudsmedicatie voor migraine. Dat betekent dat topiramaat voor sommige patiënten bij wie andere migrainebehandelingen tegenaangewezen zijn, een bijkomend alternatief kan zijn in de preventie van migraine.

## BESLUIT



Deze placebogecontroleerde studie toont aan dat topiramaat vergeleken met placebo werkzaam is ter preventie van migraineaanvallen. Aangezien er geen studies zijn die topiramaat vergelijken met andere preventieve behandelingen, is nog niet duidelijk welke plaats topiramaat heeft in de onderhoudsbehandeling van migraine.

## Literatuur

1. Goadsby P, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine - Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
2. Flunarizine et traitement de fond de la migraine. *Revue Prescrire* 1993;13:446-8.
3. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la mi-

graine chez l'adulte et chez l'enfant. Aspects cliniques et économiques. Tome 1: prise en charge diagnostique. ANAES, octobre 2002.

<http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTFUH?OpenDocument&Default=y&>

## Alendronaat: tien jaar ervaring

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Duiding: B. Michiels



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect (tien jaar) van alendronaat in de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen?

### Achtergrond

Verscheidene RCT's en cohortstudies toonden aan dat behandeling met alendronaat gedurende zeven jaar het risico van wervelfracturen en andere fractu-

groepen (100 mg/dag topiramaat) het aantal benodigde patiënten (122) voor een statistische analyse met voldoende power bereikt. De belangrijkste reden voor vroegtijdig stoppen met de studie was het gebrek aan effect met placebo (18%, vergeleken met respectievelijk 13%, 9% en 10% voor de 50, 100, 200 mg/dag topiramaatgroepen), naast het optreden van ongewenste effecten met topiramaat (respectievelijk 17%, 27% en 21% in de 50, 100 en 200 mg/dag topiramaatgroepen, vergeleken met 12% in de placebogroep). De analyses werden uitgevoerd volgens intention-to-treat, zodat de patiënten die de studie hadden verlaten ook (als 'geen effect') in de analyse opgenomen werden.

Alhoewel de reductie in gemiddelde frequentie van migraineaanvallen met 100 mg/dag en 200 mg/dag topiramaat significant groter is dan deze met placebo, vertegenwoordigt het verschil slechts één vermeden aanval op een gemiddeld aantal van ongeveer 5,5 aanvallen per maand. Daarbij is de standaarddeviatie belangrijk, die erop wijst dat er een belangrijke spreiding bestaat van de resultaten in de verschillende groepen. Het percentage responders is significant hoger in de drie groepen met topiramaat (39% bij 50 mg/dag, 49% bij 100 mg/dag en 47% bij 200 mg/dag) vergeleken

met de placebogroep (23%). Maar opvallend is dat in de placebogroep bij ongeveer één patiënt op vier de gemiddelde migraine frequentie met minstens 50% daalde, vergeleken met ongeveer één patiënt op twee in de 100 mg/dag en 200 mg/dag topiramaatgroepen.

#### Vergelijking met andere producten ontbreekt

Er zijn geen studies gepubliceerd die het effect van topiramaat vergelijken met een andere onderhoudsbehandeling van migraine. De mogelijkheden om een indirecte vergelijking te maken met de verschillende migrainebehandelingen zijn beperkt door de verschillen in methodologie en uitkomstmaten tussen de beschikbare studies. Er bestaan slechts weinig vergelijkende studies van migrainebehandelingen en geen enkele met topiramaat.

De contra-indicaties en de belangrijkste voorzorgen die aanbevolen worden in de wetenschappelijke bijsluiter van topiramaat verschillen van die van andere onderhoudsmedicatie voor migraine. Dat betekent dat topiramaat voor sommige patiënten bij wie andere migrainebehandelingen tegenaangewezen zijn, een bijkomend alternatief kan zijn in de preventie van migraine.

## BESLUIT



Deze placebogecontroleerde studie toont aan dat topiramaat vergeleken met placebo werkzaam is ter preventie van migraineaanvallen. Aangezien er geen studies zijn die topiramaat vergelijken met andere preventieve behandelingen, is nog niet duidelijk welke plaats topiramaat heeft in de onderhoudsbehandeling van migraine.

## Literatuur

1. Goadsby P, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine - Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
2. Flunarizine et traitement de fond de la migraine. *Revue Prescrire* 1993;13:446-8.
3. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la mi-

graine chez l'adulte et chez l'enfant. Aspects cliniques et économiques. Tome 1: prise en charge diagnostique. ANAES, octobre 2002.

<http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTFUH?OpenDocument&Default=y&>

## Alendronaat: tien jaar ervaring

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Duiding: B. Michiels



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect (tien jaar) van alendronaat in de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen?

### Achtergrond

Verscheidene RCT's en cohortstudies toonden aan dat behandeling met alendronaat gedurende zeven jaar het risico van wervelfracturen en andere fractu-

ren bij vrouwen met osteoporose vermindert <sup>1-4</sup>.

### Bestudeerde populatie

In de twee originele RCT's werden in totaal 994 postmenopauzale vrouwen geïnccludeerd met osteoporose op basis van een T-score  $\leq -2,5$  bij botdensitometrie van de lumbale wervelzuil. De vrouwen waren gemiddeld 63 jaar (SD 7,0) oud en waren reeds zestien jaar (SD 8,2) in de menopauze. Excluseria waren: osteoporose veroorzaakt door glucocorticoiden, ziekte van Paget, vitamine D-deficiëntie, hyperparathyreoïdie, maagulcera, gestoorde lever- en/of nierfunctie, abnormaliteiten van de lumbale wervelzuil, voorgeschiedenis van heupfractuur, behandeling met bisfosfonaten, oestrogenen en progestagenen, calcitonine, fluoride of anabole steroïden <sup>3</sup>.

### Onderzoeksopzet

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter studies die liepen over een periode van drie jaar werden tot tien jaar verlengd. De groepen die gedurende drie jaar 5 en 10 mg alendronaat toegediend kregen, zetten dezelfde therapie verder (n=78 en n=86). De groep die initieel 20 mg alendronaat nam, schakelde na twee jaar over naar 5 mg en nam van jaar zes tot en met jaar tien placebo (n=83). De originele placebogroep (n=397) werd vanaf jaar zes niet meer opgevolgd.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat was de verandering in botdensiteit van de lumbale wervelzuil, gemeten met een 'dual-energy x-ray absorptiometry' met geblindeerde interpretatie. Analyse van dit eindpunt gebeurde volgens intention-to-treat. Secundaire uitkomstmaten waren: veranderingen in botdensiteit van de femurhals, trochanter, totale proximale femur, totale lichaam en

voorarmen en verandering in biochemische markers voor botresorptie en botopbouw. Morfometrisch gedetecteerde wervelfracturen en lichaamslengte werden als veiligheidsparameters vergeleken tussen de groepen.

### Resultaten

In de groep die 5 mg alendronaat bleef nemen en in de groep die een behandeling met 20 mg alendronaat na zes jaar staakte, zag men na tien jaar een gemiddelde toename in botdensiteit van de lumbale wervelzuil met 9,3% (95% BI 7,5 tot 11,2). In de groep die gedurende tien jaar 10 mg alendronaat innam zag men een toename van 13,7% (95% BI 12,0 tot 15,5) ter hoogte van de lumbale wervelzuil. Tussen jaar zes en tien was de botdensiteit in femurhals, totale heup en voorarmen niet significant gewijzigd in de 5 mg en 10 mg groep, maar deze daalde significant in de groep die de behandeling onderbrak. De biochemische parameters bleven in deze periode ongewijzigd in de 5 mg en 10 mg groep. De fractuurincidentie van jaar zes tot tien was niet verschillend tussen de drie groepen. Veiligheidsparameters waren van jaar acht tot tien niet verschillend tussen de groepen.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de therapeutische effecten en de veiligheid van alendronaat na tien jaar toediening behouden blijven. Het stopzetten van de behandeling na vijf jaar geeft een langzame afname van het effect op de botdensiteit.

### Financiering

Merck Research Laboratories

### Belangenvermenging

Alle auteurs hebben financiële banden met farmaceutische firma's, waaronder Merck Research Laboratories.

## BESPREKING

### Bedenkingen bij de methodologie

Fracturen bij postmenopauzale vrouwen treden meestal op ten gevolge van een trauma. Het risico bedraagt ongeveer 20% voor een wervelfractuur, 15% voor een polsfractuur en 18% voor een heupfractuur. Bij 50% van de 80-plussers is de T-score kleiner dan  $-2,5$ . Twee derde van de wervelfracturen verloopt asymptomatisch <sup>5,6</sup>. Alendronaat is het eerste geneesmiddel waarvan een statistisch significant effect kon worden aangetoond op de reductie van fracturen bij vrouwen na de menopauze <sup>6</sup> en bij langdurig gebruik van corticosteroiden na drie jaar behandeling <sup>7</sup>. Deze primaire preventiestudie, die een extensie is van vorige studies met alendronaat <sup>1-4</sup>, wil vooral aantonen dat het relatief veilig is om alendronaat 5 of 10 mg per dag in te nemen gedurende tien jaar. Er ontbreekt een echte controlegroep – de gebruikte controlegroep heeft eerst twee jaar alendronaat in hoge dosis (20 mg) toegediend gekregen, gevolgd door gedurende drie jaar 5 mg. Het verlies aan deel-

nemers in de follow-up is groot: in deze studie werden slechts gegevens van gemiddeld 51% van de oorspronkelijke onderzoeksgroep gebruikt. Dit maakt het moeilijk om juiste uitspraken te doen over het nut van alendronaattoediening gedurende tien jaar. Bovendien werd enkel de botdensiteit als belangrijkste inclusiecriteria en uitkomstmaat gebruikt en hiervan is geweten dat dit niet de enige factor is die een fractuurrisico bepaalt. De combinatie van verschillende risicofactoren zoals leeftijd, gewicht, roken, beperkte lichaamsbeweging, atraumatische fracturen en een heupfractuur bij de moeder geven een betere voorspelling van fracturen dan botdensiteit alleen <sup>5</sup>. De fractuurincidentie (al of niet traumatisch, al of niet klinisch symptomatisch) werd niet uniform opgevolgd in deze studie. Hierdoor is er geen harde uitkomstmeting om de klinische relevantie van een behandeling gedurende tien jaar met alendronaat aan te tonen en kan er evenmin met zekerheid iets gezegd worden over de veiligheid.

### Waarde van uitkomst botdensiteit

Opvallend is ook dat de controlegroep – gestopt met alendronaat van jaar zes tot jaar tien – even goede resultaten toont op de toename van de botdensiteit als de 5 mg alendronaatgroep. Er is slechts een trage afname van botdensiteit na stopzetting van alendronaat. Het klinische belang hiervan is onduidelijk. Verder onderzoek moet bepalen hoe lang een behandeling met alendronaat moet duren om een optimaal kosten-batenprofiel op te leveren.

De NHG-Standaard<sup>8</sup> en de NICE guidance<sup>9</sup> over osteoporose geven allebei aan dat een botdensiteitsmeting alleen moet gebeuren bij vrouwen met een osteoporotische fractuur of bij langdurige corticosteroïdegebruikers. Alendronaat kan dan gegeven worden aan patiënten jonger dan 70 jaar, met een T-score lager dan -2,5 of aan patiënten ouder dan 70 met een Z-score lager dan -0,1 en dit slechts gedurende drie jaar.

## BESLUIT



Deze analyse van twee voortgezette studies besluit dat alendronaat continu gegeven gedurende tien jaar aan postmenopauzale vrouwen met osteoporose (T-score <-2,5) goed verdragen wordt. Door het ontbreken van harde eindpunten in deze studies is de fractuurincidentie niet juist in te schatten en de klinische meerwaarde van een langdurige behandeling (>5 jaar) onduidelijk. Valpreventie blijft de belangrijkste preventieve maatregel bij osteoporose.

## Literatuur

1. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
2. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18:141-50.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
4. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-15.
5. Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):88-93.
6. Bruyere O, Edwards J, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2004;11: 1450-67.
7. Homik JE, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999, Issue 1. Art. No.: CD001347. DOI: 10.1002/14651858. CD001347.
8. Elders P, Van Keimpema JC, Petri H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 1999;42:115-28.
9. Appraisal Consultation Document: Technologies for the prevention and treatment of osteoporosis and the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. National Institute for Clinical Excellence 2003. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=97559>.

## Oefentherapie en ondersteuning van mantelzorgers bij Alzheimer

Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003;290:2015-22.

Duiding: M. De Jonghe, M. Roland



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Leidt een oefenprogramma voor Alzheimerpatiënten gecombineerd met een opleiding in aanpak van gedragsproblemen voor hun mantelzorgers tot een verbetering van de mentale en fysieke gezondheid en tot uitstel van plaatsing in een instelling?

### Achtergrond

De ziekte van Alzheimer treft 85 000 personen in België. De huisarts wordt dikwijls aangesproken om een coördinerende rol te spelen tussen de verschillende hulpverleners en om de verschillende behandelingswijzen, medicamenteus en niet-medicamenteus

### Waarde van uitkomst botdensiteit

Opvallend is ook dat de controlegroep – gestopt met alendronaat van jaar zes tot jaar tien – even goede resultaten toont op de toename van de botdensiteit als de 5 mg alendronaatgroep. Er is slechts een trage afname van botdensiteit na stopzetting van alendronaat. Het klinische belang hiervan is onduidelijk. Verder onderzoek moet bepalen hoe lang een behandeling met alendronaat moet duren om een optimaal kosten-batenprofiel op te leveren.

De NHG-Standaard<sup>8</sup> en de NICE guidance<sup>9</sup> over osteoporose geven allebei aan dat een botdensiteitsmeting alleen moet gebeuren bij vrouwen met een osteoporotische fractuur of bij langdurige corticosteroïdegebruikers. Alendronaat kan dan gegeven worden aan patiënten jonger dan 70 jaar, met een T-score lager dan -2,5 of aan patiënten ouder dan 70 met een Z-score lager dan -0,1 en dit slechts gedurende drie jaar.

## BESLUIT



Deze analyse van twee voortgezette studies besluit dat alendronaat continu gegeven gedurende tien jaar aan postmenopauzale vrouwen met osteoporose (T-score <-2,5) goed verdragen wordt. Door het ontbreken van harde eindpunten in deze studies is de fractuurincidentie niet juist in te schatten en de klinische meerwaarde van een langdurige behandeling (>5 jaar) onduidelijk. Valpreventie blijft de belangrijkste preventieve maatregel bij osteoporose.

## Literatuur

1. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
2. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18:141-50.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
4. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-15.
5. Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):88-93.
6. Bruyere O, Edwards J, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2004;11: 1450-67.
7. Homik JE, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1999, Issue 1. Art. No.: CD001347. DOI: 10.1002/14651858. CD001347.
8. Elders P, Van Keimpema JC, Petri H, et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 1999;42:115-28.
9. Appraisal Consultation Document: Technologies for the prevention and treatment of osteoporosis and the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. National Institute for Clinical Excellence 2003. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=97559>.

## Oefentherapie en ondersteuning van mantelzorgers bij Alzheimer

Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003;290:2015-22.

Duiding: M. De Jonghe, M. Roland



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Leidt een oefenprogramma voor Alzheimerpatiënten gecombineerd met een opleiding in aanpak van gedragsproblemen voor hun mantelzorgers tot een verbetering van de mentale en fysieke gezondheid en tot uitstel van plaatsing in een instelling?

### Achtergrond

De ziekte van Alzheimer treft 85 000 personen in België. De huisarts wordt dikwijls aangesproken om een coördinerende rol te spelen tussen de verschillende hulpverleners en om de verschillende behandelingswijzen, medicamenteus en niet-medicamenteus

te beheren<sup>1</sup>. De ziekte van Alzheimer tast bij de patiënt de emotionele, cognitieve en gedragsfuncties als ook de fysieke mogelijkheden aan<sup>2</sup>. Het lijkt dus gepast om het geheel van gedragingen gericht op de kwaliteit van leven te evalueren. Talrijke studies werden uitgevoerd om de effectiviteit van medicamenteuze behandelingen te beoordelen, maar er bestaan weinig studies die de niet-medicamenteuze behandelingen evalueren.

### Bestudeerde populatie

Honderddrieënvijftig (153) personen met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar (55-93), van wie 41% vrouwen en 89% blanken, met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer (gemiddelde MMSE-score 16,8) namen deel aan de studie. Zij hadden allen een mantelzorger, in veel gevallen een familielid (80% de partner), die minstens vier uur per dag doorbracht in het huis van de zieke.

### Onderzoeksofzet

Deze gecontroleerde gerandomiseerde studie had twee groepen: een groep die de 'gebruikelijke zorg' (n=76) kreeg en een groep die een oefenprogramma (RDAD 'Reducing Disability in Alzheimer Disease') aangeboden kreeg (n=77). Dit door een gezondheidsprofessional gegeven programma duurde drie maanden en had als doel om ten minste dertig minuten per dag matig-intensieve oefeningen te bevorderen. Daarnaast kreeg de mantelzorger een vorming over dementie, werd hij getraind om gedragsstoornissen te herkennen en op te lossen en aangemoedigd om fysieke activiteiten aan te reiken en sociale activiteiten te initiëren. De 'gebruikelijke zorg' bestond uit een klassieke medische opvolging en behandeling van crisissen door een gezondheidsprofessional. De patiënten werden vóór de randomisatie klinisch geëvalueerd. Tijdens de verdere evaluaties wisten de artsen niet tot welke behandelingsgroep de patiënten behoorden. Deze opvolgstudie van twee jaar vond plaats van juni 1994 tot april 1999 in Seattle in de V.S..

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaten waren: evaluatie van de fysieke gezondheid en beperkingen te wijten aan de

fysieke toestand (twee subschalen van de SF-36 vragenlijst), evaluatie van de mobiliteit (drie subschalen van het Sickness Impact Profile, SIP) en van de wekelijks doorgemaakte tijd om oefeningen te doen (percentage patiënten dat meer dan zestig minuten per week oefeningen uitvoerde). De secundaire uitkomstmaten waren: metingen van fysieke gezondheid en functioneren (wandelsnelheid, evenwicht, functioneel bereik, aantal minuten wandelen of uitvoeren van andere aërobe activiteiten tijdens de laatste week), aantal dagen met beperking in activiteiten en aantal dagen bedlegerigheid tijdens de laatste twee weken, vallen of verlies van evenwicht tijdens de laatste maand. Alle patiënten werden vijfmaal geëvalueerd tijdens het verloop van de studie (3, 6, 12, 18 en 24 maanden). De resultaten werden geanalyseerd volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Van de 76 patiënten in de initiële RDAD-groep, beëindigden er 45 de studie, tegenover 44/77 in de groep die de gebruikelijke zorg kreeg. Alle beoordelingscriteria waren na drie maanden voor de groep met oefen therapie (RDAD) beter, maar na 24 maanden waren nog enkel de fysieke gezondheid, het functioneren en de mobiliteit (SIP) significant beter, terwijl men geen verschil meer observeerde voor depressie (CSDD) noch voor de tijd die per week werd besteed aan oefeningen (p=0,13). De verschillen tussen de twee groepen voor de plaatsing in een instelling waren niet significant (zie tabel).

### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer, het stimuleren van dagelijkse matig-intensieve oefeningen gecombineerd met een gedragsbenadering door de mantelzorger evengoed de fysieke gezondheid en depressie van deze patiënten verbeteren.

### Financiering

National Institute on Ageing (V.S.)

### Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel: Gemiddelde waarden (met standaarddeviatie) van de primaire eindpunten.

	SF-36		SIP		CSDD	
	RDAD	Controle	RDAD	Controle	RDAD	Controle
Start	62,2 (36,6)	67,9 (35,1)	16,3 (19,2)	14,2 (13,8)	5,7 (3,9)	5,8 (4,5)
Score na 24 maanden	60,0 (41,1)	57,4 (40,2)	18,9 (17,1)	21,0 (18,8)	6,4 (4,5)	7,4 (5,0)
Longitudinale waarde* van p op 24 maanden, start vs einde therapie	p=0,003		p=0,02		p=0,10	
Vergelijking tussen de groepen op 24 maanden (95% BI)	Gemiddeld verschil 10,89 (3,62 tot 18,16)		RR 1,27 (1,03 tot 1,56)		Niet berekend	

\*De longitudinale analyse gebruikte alle vijf bezoeken tijdens de follow-up.



## BESPREKING

### *Methodologische opmerkingen*

Deze studie is methodologisch goed opgezet: de twee groepen zijn homogeen; de inclusiecriteria, de zorgprocedures en de procedures voor evaluatie zijn goed beschreven. De resultaten worden juist geanalyseerd en voorgesteld. Het is jammer dat informatie over de exclusiecriteria ontbreekt. In het artikel is niet te achterhalen of de randomisatie verborgen is gebleven voor de evaluerende artsen tijdens de twee opvolgjaar. Dit zou verbazingwekkend zijn aangezien er informatie moet zijn uitgewisseld tijdens de verschillende consultaties.

Er is veel studie-uitval: 31/76 in de RDAD-groep en 33/77 in de controlegroep. Respectievelijk 68% en 67% verliet de studie wegens institutionalisering. De redenen hiervoor verschillen echter tussen de twee groepen: vier patiënten voor gedragsproblemen in de RDAD-groep tegenover elf in de controlegroep; acht voor ziekte of overlijden van de mantelzorger in de RDAD-groep tegenover één in de controlegroep. Deze verschillen zouden de resultaten kunnen hebben vertekend. Andere studies zijn daarom nodig om deze resultaten voor de preventie van institutionalisering te ontcrachten of te bevestigen.

### *Betrekken van de mantelzorger*

Familieleden betrekken in een zorgproject voor patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer is reeds goed onderzocht<sup>3</sup>. De resultaten zijn bevredigend. Deze benadering is positief voor de hulpverleners vanuit een psychologisch standpunt. Andere studies hebben aangetoond dat dit de institutionalisering kan vertragen. Deze projecten blijken des te

effectiever wanneer patiënten en familieleden sterker worden betrokken<sup>4</sup>. De auteurs van deze studies concluderen desondanks dat verdere onderzoeken zich meer moeten toespitsen op het uitwerken van een goed omlijnd programma voor fysieke activiteit, aangezien dit zelden op een begrijpelijke en systematische manier beschikbaar is. Deze studie ontsnapt evenmin aan deze kritiek.

### *Welk element is effectief?*

Het is moeilijk om te weten welk element van de interventie het belangrijkste is geweest om de positieve resultaten te verklaren. De auteurs zelf erkennen dit probleem, maar maken ook duidelijk dat het de globale aanpak was die hen interesseerde. Zij stellen voor om in de toekomst de verschillende onderdelen apart te onderzoeken, maar merken op dat een meer globale aanpak 'altijd' een beter resultaat zal opleveren. Zij vestigen tevens de aandacht op het feit dat wanneer men hen de middelen geeft, het mogelijk is om de mantelzorgers erbij te betrekken: uitleg over de ziekte, instrumenten om met een gedragsstoornis van hun naaste om te gaan, aanmoediging om fysieke activiteiten aan te reiken en sociale activiteiten te initiëren. Ze denken dat de mantelzorgers hieruit voordeel hebben gehaald, maar dit werd niet geobjectiveerd.

Ten slotte lijkt het belangrijk om bij deze aanpak te kunnen beschikken over gegevens met betrekking tot de sociaal-economische status van de patiënt en zijn mantelzorgers. Zo kan beter worden ingeschat of zij in staat zijn om de gezondheidsadviezen te begrijpen en de risicofactoren te wijzigen<sup>5</sup>.

## BESLUIT



Deze goed opgezette en correct geanalyseerde studie toont aan dat de vorming en ondersteuning van mantelzorgers binnen het kader van een globale benadering van patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer positief is, zowel vanuit fysiek als mentaal oogpunt. Deze studie laat, in tegenstelling tot andere, niet toe om te evalueren of deze benadering de tijd tot institutionalisering vertraagt. De uitvoerbaarheid van een dergelijke interventie in onze gezondheidszorg moet nog worden aangetoond.

### Literatuur

1. Redactie Minerva. Kernboodschappen. Themanummer dementie. *Minerva* 2002;1:14.
2. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2004;140:501-9.
3. Roland M. Niet-medicamenteuze benadering. Themanummer dementie. *Minerva* 2002;1:9-11.
4. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:657-64.
5. Aldrich R, Kemp L, Williams JS, et al. Using socioeconomic evidence in clinical practice guidelines. *BMJ* 2003; 327:1283-5.

## Atorvastatine bij claudicatio intermittens

Mohler III ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-6.

Duiding: M. Lemiengre

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Verbetert atorvastatine de loopafstand bij patiënten met claudicatio intermittens?

#### Achtergrond

Verschillende studies<sup>1,2</sup> hebben aangetoond dat statinen een stabiliserend effect hebben op de ontwikkeling van cholesterolplaten in de intima van de arteriën. Dit zou moeten resulteren in een betere arteriële doorbloeding.

#### Bestudeerde populatie

Men includeerde 364 patiënten ouder dan 25 jaar met stabiele, langer dan zes maanden bestaande claudicatio intermittens. Inclusiecriteria waren: Enkel-Arm-Index (EAI) in rust <0,9, die met 20% daalde één minuut na het beëindigen van een gestandaardiseerde loopbandtest en een LDL-cholesterolwaarde <160 mg/dl (4,14 mmol/L). Patiënten die binnen een periode van zes maanden vóór de start van de studie een hartinfarct, CVA of TIA hadden, een coronaire of perifere revascularisatieprocedure ondergingen of binnen een periode van drie maanden een periode van onstabiele angor of DVT doormaakten, werden uitgesloten. Ook patiënten die een revalidatieprogramma volgden, werden geëxcludeerd. Tussen de patiënten van de verschillende studiearmen waren er geen verschillen in cardiovasculaire risicofactoren, gebruik van anti-aggregantia, anticoagulantia, anti-hypertensiva en vasodilatoren. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was ongeveer 68 jaar, tussen de 35 en 46% rookte en tussen de 15 en 19% had diabetes. De maximale staptijd schommelde tussen 174±18 en 266±16 seconden en de pijnvrije staptijd tussen 121±9 en 137±10 seconden. De EAI schommelde tussen 0,59±0,01 en 0,62±0,002.

#### Onderzoeksopzet

In dit multicenter gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek werden de patiënten verdeeld over een groep die werd behandeld met 10 mg atorvastatine (n=120), één met 80 mg atorvastatine (n=120) en een placebogroep (n=114). De studie liep over een periode van één jaar.

#### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de verandering in maximale staptijd na twaalf maanden. Secundaire eindpunten waren: verandering in pijnvrije staptijd, func-

tionele status gemeten met verschillende schalen (SF-36, WIQ, LOPAR), EAI en incidentie van acute perifere vasculaire incidenten (toenemende claudicatio, ischemie in rust, perifere revascularisatie, lidmaatamputatie) en cardiovasculaire incidenten (myocardinfarct, CVA en vasculaire sterfte). De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Door te vroege afsluiting van de studie in één centrum gingen de gegevens van tien patiënten verloren. Gegevens van 354 patiënten kwamen in aanmerking voor analyse. Na één jaar behandelen was er geen statistisch significant verschil in maximale staptijd tussen de verschillende groepen (toename met 90±18 seconden in de atorvastatinegroepen versus 50±12 seconden in de placebogroep; p=0,37). De pijnvrije staptijd nam toe met 810±15 seconden (toename van 63%) in de 80 mg atorvastatinegroep vergeleken met 39±8 seconden (38% toename) in de placebogroep (verschil van 39±8 seconden; p=0,025). Tussen de 10 mg atorvastatinegroep en de placebogroep was er geen significant verschil. De EAI bleef gelijk. Enkel op de LOPAR-schaal kon men een toename vaststellen van fysieke activiteit in de atorvastatinegroep. Vijf patiënten overleden in de atorvastatinegroepen tegenover één in de placebogroep. Er waren vijf majeure cardiovasculaire incidenten in de 10 mg atorvastatinegroep, vier in de 80 mg atorvastatinegroep en drie in de placebogroep. In alle atorvastatinegroepen tezamen waren er drie perifere vasculaire incidenten, vergeleken met negen in de placebogroep (RRR 66%; p=0,003; NNT 16).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat atorvastatine de pijnvrije staptijd en fysieke activiteit bij patiënten met claudicatio intermittens verbetert. Deze patiënten zouden naast de winst met betrekking tot hun cardiovasculaire risico ook winnen aan levenskwaliteit.

#### Financiering

Pfizer, Inc.

#### Belangenvermenging

De sponsor was betrokken bij de goedkeuring van het protocol, de monitoring, de verzameling en analyse van de gegevens en de publicatie van het artikel.



## BESPREKING

### Achtergrond

In het Amsterdamse 'Transitie-project' was de incidentie van claudicatio intermittens 2,8 gevallen per duizend patiënten per jaar: 2,7 bij mannen en 3 bij vrouwen. De incidentie was 0,5 per duizend per jaar voor de leeftijdscategorie van 25-44, maar liep op tot 12,6 per duizend per jaar voor de leeftijdscategorie boven de 75 jaar<sup>3</sup>. Deze ziekte is progressief. Zo heeft iemand met een EAI van 0,5 dertien keer meer kans om zich nog nauwelijks te kunnen verplaatsen na twee jaar, in vergelijking met iemand met een normale EAI<sup>4</sup>. In de HPS-studie stelde men in de groep met perifeer arterieel vaatlijden zonder coronaire hartziekte een RRR vast van 19% (NNT 18) voor het samengestelde eindpunt<sup>5</sup>.

### Klinische betekenis

De studieopzet, randomisering, blinding, de keuze van betrouwbare meetinstrumenten en de statistische analyse voldoen aan de kwaliteitsnormen. Toch spreken de resultaten elkaar tegen. Zo is de maximale staptijd statistisch niet significant veranderd in tegenstelling tot de pijnvrije staptijd, die in de 80 mg atorvastatinegroep significant was toegenomen. Wanneer we kijken naar de betekenis van de winst, stellen we vast dat een winst in pijnvrije staptijd misschien de drempel haalt van de statistische significan-

tie. Nochtans kan men moeilijk verdedigen dat een winst van 42 seconden klinisch relevant is. Een analoge studie met simvastatine scoorde met 95 seconden winst ( $p < 0,0001$ ) statistisch zelfs beter<sup>6</sup>, maar voor de patiënt blijft de kruidenier of de slager of de volgende bank in het park even moeilijk bereikbaar.

Voor de secundaire eindpunten, de incidentie van perifeer en cardiaal vasculair lijden, beschikte de studie over onvoldoende power om iets te kunnen aantonen. Men vermeldt wel de p-waarden voor het verschil tussen de groepen. Deze zijn statistisch significant, maar men rapporteert geen relatief risico met betrouwbaarheidsinterval. Een truc om de minder kritische lezers op het verkeerde been te zetten? Zeker omdat de instrumenten die peilen naar levenskwaliteit eveneens tegengestelde resultaten geven, is de conclusie van de auteurs op zijn minst voortvarend.

Twee niet-medicamenteuze interventies blijven zinvol. Rookstop zou vooral effect hebben op de progressie van de ziekte en resulteren in een daling van het aantal ingrepen. Nochtans kon een meta-analyse door de heterogeniteit van de uitkomsten geen toename aantonen van de loopafstand<sup>7,8</sup>. Bewegen zou een verlenging van de loopafstand met 150% en een toename van de looptijd met zes minuten tot gevolg kunnen hebben<sup>9</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie besluit dat behandeling gedurende een jaar met atorvastatine 80 mg per dag bij patiënten met perifeer obstructief arterieel vaatlijden, de pijnvrije staptijd doet toenemen. Deze toename is echter zo gering (42 seconden) dat de klinische relevantie ervan in twijfel getrokken moet worden. Er is evidentie voor het nut van twee niet-medicamenteuze interventies bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden: bewegen en stoppen met roken. Daarnaast dient men bij deze patiënten de verschillende cardiovasculaire risico's te behandelen zoals de aanbevelingen aangeven.

*De redactie*

### Literatuur

1. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
2. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicenter Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633-8. Erratum in *Lancet* 1994;344:762.
3. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
4. McDermott MM, Liu K, Greenland P, et al. Functional decline in peripheral arterial disease. Associations with ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 2004; 292:453-61.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003;92:711-2.
7. Smith I, Franks PJ, Greenhalgh RM, et al. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:402-8.
8. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline or nafronyl. *Arch Intern Med* 1999;159:337-45.
9. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd..

Naar aanleiding van de wereldwijde terugtrekking van rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, VioxxDolor<sup>®</sup>) werd het volgende persbericht opgesteld en verspreid door:

- het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)
- Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé (GRAS)
- Projekt Farmaka vzw
- Werkgroep RVT-Formularium
- Minerva

Dit bericht is ook te lezen op de websites van deze organisaties

Op 30 september 2004 werd bekendgemaakt dat de specialiteiten op basis van het COX-2-selectief niet-steroidaal anti-inflammatoir middel (NSAID) rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, VioxxDolor<sup>®</sup>) wereldwijd van de markt werden teruggetrokken, en dit op initiatief van het producerende bedrijf MSD. Deze beslissing volgt op het bekend worden van de tussentijdse resultaten van de APPROVe-studie (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), een placebogecontroleerde studie naar het effect van rofecoxib (25 mg/dag) op het risico van heroptreden van colonpoliepen bij patiënten met antecedenten van colorectale adenomen. Het ging om patiënten met een laag cardiovasculair risico. Bij de tussentijdse analyse na achttien maanden werd in de rofecoxibgroep een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire accidenten (met inbegrip van myocardinfarct en cerebrovasculair accident) gezien. In de rofecoxibgroep trad over achttien maanden bij 3,5% van de patiënten een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident op, versus bij 1,9 % in de placebo-groep ( $p < 0,001$ ). Dit betekent dat per 1 000 patiënten er zestien incidenten meer optraden met rofecoxib dan met placebo.

Reeds in 2001 was de mogelijkheid van een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten met rofecoxib naar voor geschoven op basis van de VIGOR-studie, een vergelijkende studie tussen rofecoxib en naproxen. Het bleef toen echter bij een vermoeden, gezien er onduidelijkheid was of het werkelijk ging om een nefast effect van rofecoxib, of om een cardioprotectief effect van naproxen. Inderdaad heeft, in tegenstelling tot naproxen, rofecoxib geen anti-aggregerend effect.

Met de terugtrekking van rofecoxib rijst de vraag of er ook voor de andere COX-2-selectieve NSAID's [celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>), etoricoxib (Arcoxia<sup>®</sup>), valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>)] een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten bestaat. Met andere woorden, gaat het om een klasse-effect? Hoewel het op dit ogenblik onmogelijk is hierop een eenduidig antwoord te geven, kunnen wel een aantal opmerkingen gemaakt worden.

- De COX-2-selectieve NSAID's beïnvloeden de plaatjesaggregatie niet, maar inhiberen wel (zoals ten andere ook de niet-selectieve NSAID's) de vasculaire prostacyclinesynthese. Dit zou een argument kunnen zijn voor het bestaan van een klasse-effect.
- Met rofecoxib werd het risico duidelijk in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, en dit na achttien maanden. Gegevens op lange termijn voor de andere COX-2-selectieve NSAID's zijn beperkt.

Wat betekent dit nu voor het gebruik van de andere COX-2-selectieve NSAID's?

In afwachting van meer gegevens, is het zinvol de COX-2-selectieve NSAID's enkel te gebruiken wanneer een NSAID werkelijk nodig is bij een patiënt bij wie men een hoog risico van gastro-intestinale verwikkelingen vermoedt. Men mag daarbij echter niet vergeten dat de COX-2-selectieve NSAID's misschien wel wat minder risico geven van gastro-intestinale verwikkelingen, maar zeker op dat gebied niet veilig zijn. Bij patiënten die in aanmerking komen voor cardiovasculaire protectie, dient de inname van acetylsalicylzuur zeker te worden voortgezet tijdens behandeling met een COX-2-selectief NSAID. Acetylsalicylzuur verhoogt hierbij het risico van gastro-intestinale problemen en hierdoor valt het voordeel van een grotere gastro-intestinale veiligheid van een COX-2-selectief NSAID weg. Een voorgeschiedenis van of een hoog risico voor cardiovasculaire incidenten is echter een contra-indicatie voor hun gebruik.

Dit incident met rofecoxib toont nogmaals aan hoe belangrijk het is de ongewenste effecten van geneesmiddelen en hun risico-batenverhouding, op een systematische manier (onder andere in gecontroleerde studies) te blijven volgen na registratie en commercialisering. Inderdaad kunnen risico's en baten slechts goed geëvalueerd worden wanneer, na commercialisering, de middelen gebruikt worden gedurende lange tijd bij een groot aantal niet-geselecteerde mensen.

## **International Headache Society Criteria**

Deze schaal kent vijf categorieën van hoofdpijn.

A: Minstens vijf aanvallen, die voldoen aan de criteria beschreven bij B, C, D en E.

B: Aanvallen van hoofdpijn die 4 tot 72 uur duren, indien niet behandeld of inadequaet behandeld wordt.

C: Hoofdpijn met minstens twee van de volgende karakteristieken: unilateraal, pulserend, middelmatige tot ernstige intensiteit, toenemend bij trappenlopen of routineactiviteiten.

D: Tijdens de aanvallen komt minstens één van de volgende symptomen voor: nausea of braken of beide, fotofobie of fonofobie.

E: Afwezigheid van een andere organische ziekte.

## **Low Level Physical Activity Recall (LOPAR)**

Vragenlijst waarmee men bepaalt hoeveel energie per week de patiënt besteedt aan werk en vrijetijdsactiviteiten.

## **Open (label) onderzoek**

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling.

## **Power**

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

## **SF-36**

De Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey (SF-36) is een gevalideerde vragenlijst met 36 vragen. Met behulp van de SF-36 meet men acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijk en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit. Scores van 0 (slechtste) tot 100 (beste) zijn mogelijk op elk van de acht aspecten van de vragenlijst.

## **Sickness Impact Profile (SIP)**

Dit instrument meet de door ziekte geïnduceerde gedragsveranderingen van een persoon. De vragenlijst bestaat uit 136 vragen en is ingedeeld in twaalf categorieën van dagelijkse activiteiten: emotioneel gedrag, lichaam en beweging, sociaal gedrag, rust en slaap, huishouden, mobiliteit, werk, recreatie, wandelen, alertheid, communicatie en eten. Deze lijst wordt door de patiënt zelf ingevuld.

## **St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)**

Deze vragenlijst bestaat uit 76 vragen en is ingedeeld in drie categorieën: aanwezigheid van respiratoire symptomen, beperking van activiteiten door dyspnoe en impact op het dagelijkse leven van de ziekte. De score varieert van 0 tot 100%.

## **T-score**

Dit is de botdichtheid uitgedrukt in het aantal standaarddeviaties dat deze afwijkt van de gemiddelde piekbotmassa die op jongvolwassen leeftijd wordt bereikt. Voor mannen en vrouwen gelden verschillende piekbotmassa's. Bij ouderen is de T-score meestal een negatief getal dat negatiever wordt naarmate men ouder wordt.

## **Walking Impairment Questionnaire (WIQ)**

Deze schaal meet de wandelafstand, wandelsnelheid, ernst van de claudicatio en de mogelijkheid om trappen te lopen.

## **Z-score**

De Z-score geeft aan hoeveel standaarddeviaties de gevonden waarde afwijkt van de gemiddelde waarde van de eigen leeftijdsgroep. Deze term wordt onder andere gebruikt bij weergave van continue variabelen zoals lengte, gewicht, maar ook botdensiteit.