

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van de Werkgroep RVT Formularium
Jaargang 13 • nr 1 • februari 2006

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 5 x per jaar (februari, april, juni, september, november)

Inleiding

In deze Geneesmiddelenbrief laat de redactie u een kijkje nemen in de manier waarop het RVT-formularium tot stand komt. Waarom genieten bepaalde publicaties de voorkeur, hoe sporen we deze systematisch op en hoe beoordelen we de waarde ervan? Hoe vatten we alle gegevens samen en hoe komen we tot de uiteindelijke selectie? Diverse voorbeelden uit vorige nummers van de Geneesmiddelenbrief dienen hierbij als illustratie. We willen ook klaarheid scheppen in vaak gebruikte statistische begrippen die voor sommige artsen, apothekers, verpleegkundigen en andere gezondheidswerkers minder gebruikelijk zijn. Deze Geneesmiddelenbrief is geen omstandige cursus, waarbij alle karakteristieken van de verschillende soorten studies worden uiteengezet, maar het verhaal van een selectieproces en dit aan de hand van verscheidene voorbeelden.

Inhoudsopgave

- Methodologie bij het opstellen van het RVT-formularium 1
- Methodologie bij het opstellen van de geneesmiddelenfiches 8
- Atypische neuroleptica en sterfterisico 9
- Oude en nieuwe neuroleptica en sterfterisico 9
- Hypnotica bij 60-plussers 10
- Vroegtijdig stopzetten van studies 10
- Het pneumokokkenvaccin: niets nieuws 11
- Therapietrouw aan placebo: gunstiger dan candesartan bij patiënten met hartfalen! 11
- Behandelen met ijzer: "less is more" 12

Methodologie bij het opstellen van het RVT-formularium

Inleiding: Uitgangspunten van het RVT-formularium

De redactionele ploeg van het RVT-formularium stelt zich als doel om van dit farmacotherapeutisch formularium een betrouwbaar, wetenschappelijk referentiewerk te maken. Bij elke besproken aandoening gaan we op zoek naar het reële nut van een behandeling. De selectie van een behandeling gebeurt niet toevallig, maar op basis van strikte wetenschappelijke criteria, in functie van de beschikbare gegevens. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat, op het einde van de zoektocht, op basis van de beschikbare gegevens soms geen behandeling kan worden voorgesteld. Voor de redactie is het systematisch opzoeken van gepubliceerde onderzoeken dus een basiswerk. Dit onderzoekwerk gebeurt volgens een welbepaalde methode die we hier verder in deze Geneesmiddelenbrief uitleggen. De redactie evalueert de gevonden studies op basis van hun methodologie, statistische waarde en klinische relevantie. Vervolgens worden de bruikbare gegevens samengevat en op hun juiste waarde beoordeeld, met als leidraad het niveau van bewijskracht van de verschillende bronnen.

Het RVT-formularium gaat over de eerstelijns geneeskunde voor ouderen die in een RVT verblijven, maar bij uitbreiding ook voor

De behandelingen in het formularium zijn gekozen op basis van de beste beschikbare gegevens voor RVT-bewoners.

ouderen die in een rusthuis of thuis wonen. De meest frequente aandoeningen binnen het kader van de huisarts geneeskunde komen in de verschillende hoofdstukken aan bod. Waar het gaat om meer

specialistische behandelingen, vermelden we dit telkens expliciet. Het RVT-formularium omvat verschillende hoofdstukken waarvan de indeling, volgens lichaamsstelsel, in grote lijnen overeenkomt met deze van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Aan deze indeling voegden we 2 hoofdstukken toe: geneesmiddelen voor gebruik in de palliatieve zorg en voor het samenstellen van een urgentietrouse.

Het RVT-Formularium heeft eveneens aandacht voor niet-medicamenteuze behandelingen, die even belangrijk zijn als de medicamenteuze benadering. De principes voor de evaluatie van een niet-medicamenteuze behandeling zijn dezelfde als deze voor de beoordeling van de medicamenteuze behandelingen.

De keuze van de behandelingen gebeurt in functie van de specifieke doelgroep, in dit geval RVT-bewoners.

1. Waarom baseren we ons op studies? Is dit wel nodig?

Elke practicus (arts, verpleegkundige, kinesitherapeut, ...) heeft ervaring met welslagen of falen van bepaalde al dan niet medicamenteuze behandelingen. Deze persoonlijke ervaring, net zoals de verwachtingen, hoop en angsten van de betrokken patiënt, moet één van de elementen blijven die de therapeutische keuze mee helpen bepalen. Maar deze ervaringen moeten getoetst worden aan de resultaten van studies met grote patiëntenaantallen. Hierdoor bestaat meer garantie dat we alle factoren die het effect van een behandeling kunnen beïnvloeden, leren kennen. Zo kan iedereen zijn persoonlijke ervaringen in een juist perspectief plaatsen.

Voorbeeld:

Verpleegkundigen gebruik(t)en suiker voor de behandeling van ulcera van de onderbenen, en dit soms met succes. Is dit nu de beste behandeling voor deze aandoening? Is ze vergeleken met andere behandelingen? Zijn er risico's aan verbonden? In het belang van onze patiënten is een zoektocht naar studies over dit onderwerp onontbeerlijk om een antwoord op deze vragen te kunnen geven.

2. Welke soort studie laat toe om op de meest betrouwbare manier een verantwoord selectie te doen?

Sommige studies beperken zich tot het beschrijven van een toestand, zoals een onderzoek binnen een bepaalde populatie ("beschrijvende of descriptieve studie"). Andere studies proberen het effect van een behandeling te analyseren ("analytische studie").

Deze analytische studies kunnen **experimenteel** of **observatief** zijn.

▪ Observatieve studies

Observatieve studies kunnen "cohortstudies" of "case-controlstudies" zijn.

In een cohortstudie is een grote groep personen opgenomen, die gedurende langere tijd wordt gevolgd. De selectie van deze personen gebeurt echter volgens bepaalde criteria, waardoor de onderzoeksgroep niet noodzakelijk representatief is voor de gehele populatie.

Voorbeeld:

In een observationele studie met duizenden Amerikaanse vrouwen is er een gunstig effect vastgesteld van hormonale substitutietherapie (HST) bij menopauze in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Deze vrouwen hadden minder cardiovasculaire voorvallen dan andere Amerikaanse vrouwen die geen HST kregen. Een grondige analyse wijst uit dat de behandelde vrouwen uit een gunstiger sociocultureel milieu afkomstig waren en initieel een geringer risico van myocardinfarct liepen.

Case-controlstudies vergelijken een aantal personen ("cases") met een meestal even groot aantal andere personen, gekozen uit een

zo'n vergelijkbaar mogelijke populatie. Initieel, dus bij de start van een case-controlstudie, is een aantal belangrijke patiëntenkenmerken niet gekend (dit is eigen aan "retrospectief" onderzoek). Hierdoor is het onzeker dat alle factoren die de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden, in beide opgevolgde groepen gelijk zijn.

Voorbeeld:

In een case-controlstudie is er een verhoogd cardiovasculair risico bij gebruik van COX-2-selectieve middelen in vergelijking met klassieke NSAID's. Een heranalyse wijst uit dat de met elkaar vergeleken groepen verschilden op vlak van: rookgewoontes, inname van acetylsalicylzuur, onderwijsniveau of financiële toestand. Nochtans moet men met deze factoren rekening houden, omdat ze het risico van myocardinfarct beïnvloeden.

Deze observationele studies kunnen dus verschillende bronnen van vertekening of "bias" geven, die de interpretatie van de resultaten bemoeilijken.

▪ Experimentele studies

Experimentele studies evalueren de impact (werkzaamheid, veiligheid, kost) van een interventie, bijvoorbeeld van een nieuw geneesmiddel. De meest betrouwbare experimentele studies zijn deze met de geringste bias of vertekening. "Bias" is een systematische fout die onjuiste resultaten kan veroorzaken of een correcte interpretatie ervan kan bemoeilijken. Het studietype dat het minste risico van bias inhoudt, is de **RCT** of "Randomised Controlled Trial" (of gerandomiseerde, gecontroleerde studie).

Gerandomiseerd houdt in dat de onderzoekspopulatie op een toevallige of aselechte ("at random") wijze wordt toegewezen aan een interventie. **Gecontroleerd** wil zeggen dat één groep (of studie-arm) het te onderzoeken middel krijgt toegediend, terwijl één of verscheidene andere groepen (=controle) een andere behandeling krijgen (bijvoorbeeld de referentiebehandeling van de onderzochte aandoening of een behandeling met placebo). In een goed uitgevoerde RCT moeten zich bovendien in elke onderzoeksgroep evenveel personen bevinden met dezelfde karakteristieken voor die elementen die het resultaat van het onderzoek zouden kunnen beïnvloeden. Het verschil tussen de studiegroepen mag dus enkel liggen in de toegepaste interventie.

Het type studie met de geringste kans op vertekening of 'bias' is het gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek of RCT, liefst dubbelblind uitgevoerd.

Het verschil tussen de studiegroepen mag dus enkel liggen in de toegepaste interventie.

Voorbeeld:

Uit de resultaten van een RCT blijkt dat, in vergelijking met placebo, een nieuw geneesmiddel de urinaire klachten bij mannen met goedaardige prostaathypertrofie vermindert. Een grondige analyse van deze studie toont aan dat de mannen in de behandelde groep jonger waren dan de mannen in de placebogroep. Het is gekend dat bij jongere mannen vaker een spontane, gunstige evolutie van prostaathypertrofieklachten optreedt. Hierdoor zijn de resultaten van deze studie als dusdanig onbetrouwbaar.

RCT's zijn eveneens "prospectieve" studies: de karakteristieken van de opgenomen personen zijn van bij het begin duidelijk

bepaald en de duur van de studie (bijvoorbeeld drie jaar) is vooraf vastgelegd. Dit staat in tegenstelling tot een "retrospectieve" studie, waarbij de onderzoekers in het verleden opgetekende gegevens gebruiken voor analyse en de kenmerken van de opgenomen personen niet vooraf vastleggen. Meestal heeft dit voor gevolg dat gekende en ongekende factoren een grote invloed kunnen hebben op de resultaten, waardoor het interpreteren ervan moeilijk is.

Voorbeeld:

Eerder hebben we het voorbeeld gegeven van een retrospectieve studie, met name een case-controlstudie. Vanaf het ogenblik dat zich bij een patiënt een cardiovasculair voorval voordoet (bijvoorbeeld een ziekenhuisopname naar aanleiding van een myocardinfarct), gaan de onderzoekers in de voorgeschiedenis van deze patiënt na of hij een anti-inflammatoir middel heeft ingenomen in de weken die dit accident voorafgingen. Veel andere factoren die eveneens een invloed kunnen hebben op het optreden van dit cardiovasculair accident ontsnappen op die manier aan de aandacht van de onderzoekers. Hierdoor zijn de resultaten van het onderzoek vertekend. Een prospectief onderzoek, waar bij het begin van het onderzoek met de karakteristieken van de ingesloten personen is rekening gehouden, zal hier toelaten om meer betrouwbare besluiten te trekken. Volgende kenmerken kunnen belangrijk zijn: aan- of afwezigheid van bijkomende aandoeningen, het uitsluiten van andere specifieke behandelingen, duidelijk vastgelegde dosering van de medicatie.

Onze voorkeur gaat uit naar RCT's met een bijkomend kwaliteitscriterium, nl. een **dubbelblinde** uitvoering. Bij een dubbelblinde RCT zijn noch de onderzoekers, noch de artsen of andere zorgverstrekkers, noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm (bijvoorbeeld een actief middel dan wel placebo). Dit staat in tegenstelling met een "open" (of "open label") nl. niet-geblindeerd onderzoek, waarbij de betrokkenen weten welke behandeling wordt toegediend, wat in belangrijke mate de resultaten van de studie kan beïnvloeden.

Voorbeeld:

In een Australische studie bij ouderen met hoge bloeddruk, vergelijken de onderzoekers het effect van een diureticum met dat van een ACE-inhibitor. Zij komen tot de conclusie dat het effect van een ACE-inhibitor superieur is, maar alleen bij mannen. Het feit dat dit een open studie is, waarbij zowel behandelaars als behandelde het toegediende geneesmiddel kenden (een gecommmercialiseerde specialiteit en niet een speciaal voor deze studie geproduceerd middel met hetzelfde uitzicht als het middel waarmee het werd vergeleken) laat niet toe om betrouwbare conclusies te trekken. Indien de patiënt weet dat hij een placebo inneemt ofwel een middel dat hij reeds eerder zonder succes innam ofwel een nieuw middel waarvan de werkzaamheid bekend is, kan dit zijn oordeel over de werkzaamheid zeer sterk beïnvloeden. Dit is meermaals waargenomen bij studies over pijnstillers. Indien men deze studies dubbelblind zou uitvoeren, kunnen de resultaten totaal anders zijn. Zo is ook bij dubbelblind onderzoek placebo soms zeer werkzaam gebleken, zelfs in vergelijking met sterke pijnstillers (zie eveneens Kort Nieuws over placebo-effect p. 11).

RCT's worden meestal in gezaghebbende tijdschriften gepubliceerd (zie punt 6, pag. 7). Het zijn dan ook deze gezaghebbende tijdschriften die de redactie systematisch opvolgt.

Lezen wij dan zelf alle RCT's?

Er worden zeer veel RCT's gepubliceerd. Met onze kleine groep medewerkers zijn we niet bij machte alle gepubliceerde RCT's te

Het is onmogelijk om alle studies na te lezen.

De Cochrane Collaboration en Clinical Evidence zijn onmisbare bijkomende bronnen van informatie.

lezen (en achteraf zelf te evalueren, zie punt 3, pag 5). Daarom raadplegen we ook bronnen die dit systematisch onderzoek verrichten en hiervan eveneens een analyse maken. Dit zijn vooral de Cochrane Collaboration en

Clinical Evidence. Hieruit kunnen we veel interessante eerste gegevens putten.

▪ De Cochrane Collaboration en Clinical Evidence

De Cochrane Collaboration is een internationale organisatie die bestaat uit groepen en personen die een strikte methode voor evaluatie van onderzoeken hebben ontwikkeld en op basis hiervan systematische literatuuroverzichten en meta-analyses (zie volgende paragraaf) maken. Clinical Evidence is een tweejaarlijkse uitgave van de BMJ Publishing Group en draagt als ondertitel "The international source of best available evidence for effective healthcare". Clinical Evidence maakt eveneens syntheses van alle RCT's, van de literatuuroverzichten en van de meta-analyses over een specifiek onderwerp en geeft ons onmisbare informatie over het actuele nut van bepaalde behandelingen.

▪ Systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van de resultaten

Het is niet altijd mogelijk om duidelijke conclusies te trekken op basis van één of meerdere studies (zelfs als ze goed uitgevoerd zijn). Zo zijn bijvoorbeeld soms de patiëntenaantallen te klein of kan de ene studie een positief effect en de andere een negatief effect aantonen, of kan de ene studie geen effect ten opzichte van placebo aantonen en een andere dan weer wel. In dit geval kan men de resultaten van verschillende studies samenvoegen. De termen die we hiervoor gebruiken in de Geneesmiddelenbrief zijn "systematisch literatuuroverzicht" en "meta-analyses".

Wat betekenen deze termen?

Om zich een beeld te kunnen vormen over het nut van een welbepaalde behandeling, kan men alle onderzoeken erover verzamelen. Dit is het doel van een **systematisch literatuuroverzicht** ("systematic review"): door gebruik te maken van specifieke hulpmiddelen wordt op systematische wijze de literatuur, via meerdere databanken, onderzocht. Een systematisch literatuuroverzicht dat uitsluitend RCT's bevat, zal steeds waardevoller zijn. Dergelijk systematisch literatuuroverzicht is trouwens noodzakelijk om een meta-analyse te kunnen uitvoeren.

In een "**meta-analyse**" gaat men de resultaten van de diverse vergelijkbare onderzoeken optellen en herberekenen en dus cijfermatig weergeven. Bij deze techniek houdt men onder meer rekening met het "relatieve gewicht" van de onderzoeken: een studie die méér personen includeert "weegt zwaarder" dan een

studie met weinig personen en een studie waarvan de bekomen resultaten minder spreiding vertonen en hierdoor preciezer is, weegt eveneens "zwaarder" dan een studie met sterk gespreide resultaten.

Voorbeeld:

Een meta-analyse over het effect van bepaalde geneesmiddelen op urinaire incontinentie bij vrouwen, bevat studies waarbij het aantal opgenomen vrouwen varieert van 17 tot 61. De studie met 17 onderzochte vrouwen zal dus "lichter wegen" in het totaal van de resultaten dan een studie met 49 vrouwen. De studie met 61 vrouwen zou nog "zwaarder wegen" ware het niet dat de resultaten een grote spreiding vertoonden (bijvoorbeeld cijfers van 5 tot 95 op een schaal van 100). Deze resultaten zijn dus minder precies en binnen de meta-analyse zal aan deze studie slechts een gering gewicht worden toegekend t.o.v. studies met preciezere resultaten.

Meta-analyses = de absolute waarheid?

Ook het interpreteren van meta-analyses moet voorzichtig gebeuren.

Een meta-analyse van kleine studies kan minder betrouwbaar blijken dan één RCT met een groot aantal onderzochte personen. Er zijn nog redenen die de waarde van een meta-analyse beïnvloeden. Het gaat hier vooral om methodologische beperkingen. Sommige studies zijn niet in een meta-analyse opgenomen, omdat ze pas werden gepubliceerd nadat het literatuuronderzoek van de meta-analyse was afgelopen. Dit is een illustratie van de noodzaak om niet alleen de meta-analyses onder de loupe te nemen, maar ook om uit te kijken naar de RCT's die nadien verschenen... in afwachting van een nieuwe meta-analyse die dan alle studies, de meest recente inbegrepen, kan omvatten.

Elke publicatie, meta-analyse of niet, moet in een breder perspectief bekeken worden.

Voorbeeld:

De auteurs van een meta-analyse kwamen tot het besluit dat het gebruik van mucolytica het aantal exacerbaties bij chronische obstructieve longaandoeningen kan verminderen. Bij deze meta-analyse stellen we echter meerdere methodologische onzorgvuldigheden vast: in de meeste studies is het patiëntenaantal klein en worden patiënten opgenomen met onduidelijk gedefinieerde "chronische bronchitis", er was een niet-dubbelblinde studie opgenomen, er werden verschillende geneesmiddelen gebruikt, het eindresultaat was klinisch nauwelijks relevant te noemen (zie Geneesmiddelenbrief december 2001). Toch werden de resultaten van deze meta-analyse gebruikt om bepaalde richtlijnen op te stellen en om de terugbetaling van N-acetylcysteïne te verantwoorden! Een recente, grote RCT, waarbij een strikte methodologie werd gehanteerd, toont aan dat N-acetylcysteïne geen plaats heeft bij COPD.

Het is dus van belang de datum van een publicatie en van een systematisch literatuuronderzoek te verifiëren. In onze uitgaven vermelden we dan ook vanaf 2006 steeds de einddatum van elk literatuuronderzoek.

Welke is de relatieve plaats van deze publicaties?

We beschreven verschillende soorten onderzoeken met een betrouwbaar protocol die ons betrouwbare gegevens moeten opleveren: RCT, systematisch literatuuroverzicht, meta-analyse. Welke plaats kunnen we toebedelen aan al deze soorten onderzoek? Praktijkrichtlijnen geven hierop vaak een antwoord (in België: "Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering", "guideline" voor de Angelsaksers): zij verrichten nl. een volledige literatuurstudie (dus systematische literatuuroverzichten, meta-analyses, RCT's) over een specifiek onderwerp. Om deze bronnen op hun betrouwbaarheid te evalueren, wordt in de aanbevelingen een niveau van bewijskracht aan elk onderzoeksresultaat toegekend. Zo zal een goed uitgevoerde meta-analyse meer gewicht in de schaal werpen dan het resultaat van één enkele RCT. Het doel van praktijkrichtlijnen is het formuleren van aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Voor veel domeinen van de geneeskunde bestaan echter (nog) onvoldoende betrouwbare onderzoeken (RCT's) die ons harde bewijzen kunnen geven over het nut van één of andere behandeling. Bij gebrek aan kwaliteitsvol onderzoek moeten we ons vaak behelpen met andere onderzoeken en met op ervaring gebaseerde adviezen van

Om te weten hoe betrouwbaar een publicatie is, worden hieraan vaak niveaus van bewijskracht toegekend. Dit gebeurt bijvoorbeeld in praktijkrichtlijnen.

experten ("expert opinion"). In het kader van het niveau van bewijskracht zal het advies van een expert minder belangrijk zijn dan de gegevens uit een meta-analyse. In een praktijkrichtlijn moet het niveau van bewijskracht in de literatuur vermeld staan. Een praktijkrichtlijn verschilt dus sterk van een consensus tussen experts, waarvan het resultaat afhankelijk is van de geraadpleegde experts en van de gebruikte methodologie. Sommige organisaties verlenen een "kwaliteitslabel" aan hun richtlijnen, in functie van de mate waarin ze een strikte methodologie respecteren.

Bij het opstellen van het RVT-formularium raadplegen we steeds gevalideerde richtlijnen. In het geval we slechts over zwakker bewijs beschikken, bijvoorbeeld adviezen van experts, vermelden we dit steeds (dit is onder meer het geval in het hoofdstuk "Palliatieve Zorg").

Zijn er uitzonderingen bij deze selectie van studies?

Zeldzame **ongewenste effecten** hebben tijdens de duur van een onderzoek (RCT) slechts een geringe statistische kans om aan het licht te komen, het vaak kleine aantal ingesloten personen in acht genomen. Indien we willen vermijden dat onze patiënten worden blootgesteld aan zeldzame maar soms ernstige ongewenste effecten, is het daardoor gerechtvaardigd om raadzaam te wachten tot over een geneesmiddel voldoende gegevens beschikbaar zijn, uit op grote schaal uitgevoerd onderzoek.

Om de ongewenste effecten van geneesmiddelen te leren kennen, zijn er andere bronnen dan RCT's noodzakelijk.

Het verzamelen van gegevens uit (observationale) onderzoeken of het melden ervan door de artsen aan de diensten van **farmacovigilantie**, zal de noodzakelijke inlichtingen opleveren over eerder zeldzame ongewenste effecten. De tijdschriften aangesloten bij de International Society of Drug Bulletins (ISDB) brengen hierover ook informatie die anders bijzonder moeilijk te achterhalen zou zijn. ISDB is een internationale organisatie van tijdschriften voor onafhankelijke geneesmiddeleninformatie. In België maken de Folia Pharmacotherapeutica, la Lettre du GRAS en de Geneesmiddelenbrief er deel van uit. Ook Geneesmiddelenbulletin (Nederland), La Revue Prescrire (Frankrijk) en Drug and Therapeutics Bulletin (Verenigd Koninkrijk) zijn ISDB-bronnen die we geregeld raadplegen om ons te helpen de precieze waarde van een onderzoek in te schatten.

Voorbeeld:

Waarschuwingen over een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen bij het gebruik van COX-2-selectieve NSAID's (bijvoorbeeld rofecoxib) verschenen reeds zeer snel in de ISDB-pers, lang vooraleer ook de internationale medische vakliteratuur hierover artikels publiceerde.

In functie van het signaleren van ongewenste effecten, volgt de redactie systematisch de inhoud van de ISDB-tijdschriften. Ook andere studies (niet-RCT's) komen hiervoor in aanmerking.

3. Hoe bronnen en resultaten valideren?

Het valideren van de methodologische kwaliteit

De redactie analyseert de validiteit van elke publicatie die in aanmerking komt. Zo verifiëren we o.m. of de in het protocol van de studie vermelde methodologie rigoureus werd toegepast gedurende het studieverloop. Het bijvoorbeeld niet respecteren van het dubbelblinde karakter, waarbij noch onderzoeker, noch onderzochte weet heeft van de werkelijk toegepaste behandeling, kan tot bias leiden. We

De redactie valideert de methodologische kwaliteit van de publicaties.

evalueren eveneens de praktijkrichtlijnen op basis van hun methodologie, in het bijzonder wat betreft de niveaus

van bewijskracht en het niveau van de aanbevelingen. Er bestaan scoresystemen om de kwaliteit van onderzoeken en richtlijnen te beoordelen. Deze werden opgesteld door ervaren lezersgroepen (o.m. door het project Farmaka dat een dergelijk scoresysteem ontwikkelde naar aanleiding van literatuuronderzoek in voorbereiding van de consensusconferenties van het RIZIV). De resultaten van deze werkzaamheden verschijnen o.m. in de bij ISDB aangesloten tijdschriften.

Het analyseren van de statistische significantie

De redactie bekijkt de resultaten van de studies zorgvuldig: zijn deze op een correcte en zinvolle manier weergegeven? Ook statistische fouten proberen we op te sporen (de p-waarde; het betrouwbaarheidsinterval). Het cijfermateriaal moet worden

De redactie verifieert de validiteit van de statistische becijfering.

geanalyseerd, ook de absolute waarden (bijvoorbeeld bij hoeveel patiënten werd een aandoening vermeden?). De resultaten worden op die

manier nagekeken op hun statistische significantie. Verder kunnen we het praktisch, klinisch belang van de resultaten inschatten door het berekenen van het aantal personen dat moet worden behandeld om één bijkomend voorval te vermijden (de "Number Needed to Treat" of "NNT") (bijvoorbeeld: hoeveel van de patiënten die zich bij mij aanbieden moet ik op één of andere manier behandelen om op een periode van 5 jaar bij één patiënt extra een myocardinfarct te vermijden?). Ook op dit gebied bieden de publicaties van ISDB een onmisbare hulp, naast ook andere tijdschriften die zich toeleggen op de plaatsbepaling van studieresultaten (zoals Minerva en Evidence-Based Medicine).

Voorbeeld:

Volgens een recente meta-analyse zou tijdens hormonale substitutietherapie bij vrouwen ouder dan 60 jaar de totale mortaliteit dalen. Deze resultaten blijken echter statistisch niet significant voor sterfte ten gevolge van cardiovasculair lijden, noch voor kankersterfte, of voor sterfte wegens andere redenen. Een attente kritiek op deze meta-analyse, verschenen in Evidence-Based Medicine, wijst op methodologische fouten, waardoor de conclusies op toeval konden berusten.

4. Zijn de resultaten relevant voor de praktijk?

Naast de vraagstelling rond statistische significantie, is het onontbeerlijk om zich ook vragen te stellen over de klinische relevantie van studieresultaten. Hoe groot is de kans dat een bepaald geneesmiddel ook werkelijk baat brengt aan de persoon aan wie het wordt voorgeschreven?

Klinische relevantie blijkt in de eerste plaats uit de gebruikte beoordelingscriteria ("eindpunten") van de studie.

Voorbeeld:

Bij het beoordelen van de werkzaamheid van een hypolipemierend geneesmiddel is het effect op de incidentie van acuut myocardinfarct (een "sterk" eindpunt) een belangrijk criterium en niet alleen het effect op de cholesterolconcentratie (een "intermediair" eindpunt).

Vervolgens ligt de klinische relevantie ook in de resultaten zelf

Statistische significantie zonder klinische pertinentie volstaat niet.

van de studie: deze resultaten kunnen weliswaar statistisch significant zijn, maar zijn ze ook klinisch relevant?

Voorbeeld:

Er is aangetoond dat anticholinergica een statistisch significant effect hebben op de symptomen van hyperactiviteit van de blaas, met of zonder incontinentie. De klinische relevantie hiervan is echter niet zo vanzelfsprekend: 1 onvrijwillige mictie minder op 48 uren, bij vrouwen bij wie dit 8 tot 10 keer per 24 uren

optreedt. In een systematisch literatuuronderzoek stellen de auteurs vast dat placebo werkzaam is bij 45% van de vrouwen en dat anticholinergica vaak ongewenste effecten veroorzaken.

5. Zijn er beperkingen bij het zoeken naar en het evalueren van onderzoeksresultaten?

Er zijn verschillende beperkingen bij het opzoeken en beoordelen van studies.

Een belangrijke beperking is de **publicatie-bias**. Een studie die gunstige effecten van een geneesmiddel kan aantonen, heeft veel meer kans om gepubliceerd te worden (en dit vaak onder verschillende vormen!). Deze vorm van vertekening of bias komt nog eens bij het gegeven dat de grote meerderheid van de studies door de farmaceutische industrie zijn besteld en gefinancierd (tot en met gerealiseerd), vermits dit de eerste stap is naar registratie (en promotie) van een nieuwe molecule. Op die manier “vergeet” men wel eens de oude behandelingen in de nieuwe studies te vermelden (bijvoorbeeld de diuretica in de studies over hypertensie met sartanen). Deze publicatie-bias kan en moet worden opgespoord om een goede meta-analyse te maken. Het vaststellen van een publicatie-bias laat echter niet toe om deze bias ook te kunnen corrigeren.

Er bestaat geen wettelijke verplichting om elk uitgevoerd onderzoek ook te publiceren. Sommige tijdschriften nemen zich nochtans voor om slechts deze studies te publiceren waarvan het protocol geregistreerd is.

Voorbeeld:

In een meta-analyse tonen de auteurs aan dat topische NSAID's op korte termijn werkzaam zijn bij de symptomatische behandeling van artrose. Een kritische analyse van deze meta-analyse (in Minerva) wijst op een publicatie-bias, nl. studies met ongunstige resultaten zijn niet vertegenwoordigd, terwijl deze met een gunstig resultaat oververtegenwoordigd zijn. We moeten dus de besluiten van deze meta-analyse in twijfel trekken. Er is geen enkel bewijs dat het chronisch gebruik van topische NSAID's voor artrose rechtvaardigt.

Indien de resultaten van een onderzoek waardevol en interessant blijken vanuit klinisch oogpunt, moeten we ook nog de **externe validiteit** van deze studie bekijken. Bij het opzetten van studies selecteren de onderzoekers hun patiënten op een rigoureuze manier: bijvoorbeeld patiënten met artrose van de knie, maar zonder andere bijkomende aandoening, jonger dan 65 jaar, zonder medicatiegebruik, enz... Hoe gunstig de resultaten van

deze studie ook mogen zijn, toch bestaat er geen garantie dat deze even gunstig zullen zijn bij iemand met diabetes, of met hart- of nierinsufficiëntie, of bij iemand die corticosteroiden inneemt, enz... Dit probleem stelt zich in het bijzonder voor ouderen, die nauwelijks of niet in studies zijn opgenomen. Bij het niet includeren van ouderen in een studie, kunnen we de besluiten van deze studie niet zomaar doortrekken naar deze leeftijdsgroep

Een belangrijke beperking voor onze doelgroep is dat er weinig studies bij ouderen beschikbaar zijn.

deze studie ook mogen zijn, toch bestaat er geen garantie dat deze even gunstig zullen zijn bij iemand met diabetes, of met hart- of nierinsufficiëntie, of bij iemand die corticosteroiden inneemt, enz... Dit probleem stelt zich in het bijzonder voor ouderen, die nauwelijks of niet in studies zijn opgenomen. Bij het niet includeren van ouderen in een studie, kunnen we de besluiten van deze studie niet zomaar doortrekken naar deze leeftijdsgroep

Voorbeeld:

COX-2-selectieve niet-steroidale ontstekingswerende middelen zijn nauwelijks onderzocht bij ouderen, vermits deze leeftijdsgroep niet werd opgenomen in de meeste studies. Over de veiligheid van deze geneesmiddelen bij ouderen is dus weinig gekend. Sommige auteurs, en wij ook, menen daarom dat het niet raadzaam is bij ouderen het gebruik van COX-2-selectieve middelen aan te bevelen in plaats van de conventionele NSAID's.

Addendum: De wetenschappelijke bijsluiter van de geneesmiddelen en economische aspecten

De wetenschappelijke bijsluiter (een document met een officiële wettelijke betekenis) fungeert eveneens als selectiecriteria voor een geneesmiddel in een specifieke indicatie. Soms kan onze keuze hiervan afwijken. Dit vermelden we dan ook duidelijk in de tekst.

Voorbeeld:

NSAID's worden algemeen aanzien als middelen die een pijnstillend effect hebben bij een acute jichtopstoot. De huidige studies geven aan deze middelen echter geen bijzondere plaats. Ibuprofen is in dit geval toch een selectie, hoewel hiervoor geen officiële indicatie staat vermeld in de Belgische bijsluiter. Het is voor deze indicatie eveneens eerste keuze in de NHG-Standaard Jicht.

Ook economische aspecten komen in aanmerking bij de keuzes in het RVT-formularium. Indien er geen bewijs is dat een specifieke al dan niet medicamenteuze behandeling op geen enkel vlak (therapeutische werkzaamheid, veiligheid en/of gebruiksgemak) een meerwaarde biedt ten opzichte van een andere, kan prijs de bepalende factor zijn in de keuze. In dit geval gaat de voorkeur naar de goedkoopste behandeling.

Voorbeeld:

Inzake het gebruiksgemak van een geneesmiddel houden we rekening met onder meer het aantal innames per dag en de verschillende presentatievormen. Zo is er gekozen voor lorazepam in de palliatieve zorgbehandeling en neurologie, omwille van de diversiteit in toedieningsvormen: comprimés, smelttabletten en een inspuitsbare vorm.

Wat betreft de prijs: bij allergische reactie op NKO-gebied stellen we een anti-allergicum voor. Verschillende antihistaminica zijn werkzaam: cetirizine, ebastine, fexofenadine, loratadine, desloratadine en mizolastine. Uit vergelijkend onderzoek blijkt geen verschil in werkzaamheid. In dit geval valt onze keuze op het product dat actueel het goedkoopste is, nl. cetirizine.

6. Onze werkwijze bij het verzamelen van gegevens

Onze methode van literatuuronderzoek steunt op de bijdrage die de hoger vermelde literatuurbronnen kunnen leveren. We baseren ons op en volgen van nabij wat verschijnt in:

1. Praktijkrichtlijnen (guidelines) of aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Dit gebeurt via de link van het EBM-portaal op de website van Project Farmaka*. In het bij-

- zonder volgen we de richtlijnen op met een “gelabelde” methodologie. Internationaal zijn dit vooral: SIGN*, NICE*, Prodigy*, ANAES*, NHG-Standaarden*,... Voor België raadplegen we de aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering van BAPCOC*, WVVH* en SSMG*.
2. Publicaties die gebruikmaken van gegevens uit systematisch literatuuronderzoek, meta-analyses en oorspronkelijke studies, en hierop bovendien commentaren geven: Clinical Evidence, Transparantiefiches*, Minerva*, Evidence-Based Medicine Evidence-Based Mental Health, Journal Watch, ...
 3. De Cochrane Collaboration* met zijn verschillende databases, maar vooral met zijn vele systematische literatuuronderzoeken en meta-analyses.
 4. Oorspronkelijke RCT's in gezaghebbende internationale tijdschriften: o.a. British Medical Journal, Annals of Internal Medicine, New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA, Archives of Internal Medicine, ...; ook belangrijke geriatrische tijdschriften (o.a. Journal of the American Geriatrics Society) worden systematisch opgevolgd.
 5. De ISDB-tijdschriften: Folia Pharmacotherapeutica (België)*, La Revue Prescrire (Frankrijk)*, Geneesmiddelenbulletin (Nederland)*, Drug & Therapeutics Bulletin (Verenigd Koninkrijk) als voornaamste, maar ook Australian Prescriber (Australië)*, Arzneimittelbrief en Arznei-Telegramm (Duitsland), Therapeutics Initiative (Canada)*,...
 6. Websites die onafhankelijke farmacotherapeutische informatie bevatten over recente publicaties, met commentaren hierop: o.a. InfoPOEMs, National Prescribing Centre (NHS – U.K.),...
 7. Standaardwerken over farmacologie, formularia, nationale en buitenlandse repertoria: Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs, Farmacotherapeutisch Kompas*, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium*, Geriatric Dosage Handbook, Managing Clinically Important Drug Interactions, British National Formulary*, Drug Information AHFS,...

8. De besluiten van de RIZIV-consensusvergaderingen* en meer specifiek het voorbereidend literatuuronderzoek*.
9. De wetenschappelijke geneesmiddelenbijijsluiters*.

* vrij toegankelijk op het web (de links naar de respectievelijke websites staan vermeld in de elektronische versie van de Geneesmiddelenbrief op onze website www.formularium.be/nl/geneesmiddelenbrief.html).

7. Hoe gebeurt de redactie van het RVT-formularium?

Per hoofdstuk is er een vaste werkgroep werkzaam. Elke werkgroep heeft een verantwoordelijke en een redacteur, die één van de twee eindredacteuren van het RVT-Formularium is. De werkgroep zelf is, afhankelijk van het hoofdstuk, samengesteld uit een wisselend aantal huisartsen, specialisten, apothekers en/of verpleegkundigen en volgt de wetenschappelijke literatuur van het betreffende hoofdstuk op de voet. Het redactiewerk is een dynamisch proces: een eerste voorstel van opstellen of herwerken van een hoofdstuk wordt aan de gehele medewerkersploeg voorgesteld.

Naast dit groepswork zijn er nog verscheidene artsen en apothekers, aangesloten bij wetenschappelijke verenigingen, universiteiten of beroepsorganisaties die de teksten en selecties reviseren en van opmerkingen voorzien. Het redactiecomité bespreekt nadien deze commentaren. Elk jaar verschijnt een volledig herwerkte versie (geactualiseerd tot op de aangeduide datum) van het formularium in drukvorm.

Een eveneens jaarlijks geactualiseerde elektronische versie van het RVT-formularium kan u raadplegen op onze website.

Om het gebruik van het formularium te vergemakkelijken publiceren we ook jaarlijks een afzonderlijke index. Hierin zijn alle geselecteerde geneesmiddelen opgenomen, gerangschikt volgens hoofdstuk en indicatie, met vermelding van stofnaam en de namen van alle eraan verbonden specialiteiten.

Methodologie bij het opstellen van de geneesmiddelenfiches

Naast het opstellen van teksten voor elk hoofdstuk van het RVT-Formularium, wordt ook, voor elk geneesmiddel dat voor dit formularium is geselecteerd, een fiche opgemaakt

Welke bronnen gebruiken we bij het opstellen van de geneesmiddelenfiches?

Uiteraard is een eerste bron van informatie de begeleidende tekst van elk hoofdstuk. Hoger beschreven we welke informatiebronnen we gebruiken om deze tekst op te stellen en de geneesmiddelenkeuze te verantwoorden. Diezelfde bronnen gebruiken we ook bij de opmaak van de geneesmiddelenfiches. We raadplegen eveneens bijkomende informatiebronnen. Deze laten ons toe om de ongewenste effecten beter te omschrijven, alsook hun incidentie, indien die al bepaald is. Ook leert dit ons medicamenteuze of andere interacties kennen.

Voor wat het magistraal voorschrijven aangaat, in het bijzonder op het domein van de dermatologie, zijn er de specifieke bronnen zoals het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF) of de Medisch Farmaceutische Kwaliteitszorg (MFK)*.

Op farmacotherapeutisch gebied raadplegen we de laatste editie van het referentiewerk "Martindale". Dit boek dat regelmatig geactualiseerd wordt, bevat zeer veel referenties en is in het bijzonder nuttig als inventaris van ongewenste effecten en hun frequentie van voorkomen.

Bijkomende inlichtingen, meer in het bijzonder over de aanbevolen posologie van geneesmiddelen voor ouderen, halen we uit Europese formularia en repertoria (British National Formulary*, Farmacotherapeutisch Kompas*).

Posologie van geneesmiddelen bij ouderen

Het is soms moeilijk de dosis van een geneesmiddel voor ouderen te bepalen. De informatiebronnen geven hierover vaak verschillende adviezen, waarbij de voorgestelde posologie niet op referenties van studies is gesteund of waarvoor niveaus van bewijskracht ontbreken. Als richtlijn voor de practicus maken we gebruik van wat in de wetenschappelijke bijsluiters staat, van gegevens uit sommige Europese formularia en repertoria (zie hoger), uit "Martindale" en ook uit "Geriatric Dosage Handbook".

Van dit alles wordt een synthese gemaakt en een posologie voor ouderen wordt voorgesteld op basis van de meest pertinente argumenten uit deze verschillende bronnen.

Ongewenste effecten

We hebben ervoor gekozen om in de fiches geen volledige lijst van ongewenste effecten weer te geven, maar alleen de meest frequente en ernstige te vermelden. Geen enkele geneesmiddelenfiche bevat dus wat dit betreft een exhaustieve lijst. Hierbij blijft het raadplegen van de wetenschappelijke bijsluiters zeer belangrijk. Door de aandacht van de zorgverstrekkers (in het bijzonder van het verplegend personeel) te vestigen op sommige mogelijke ongewenste effecten, hopen we bij te dragen tot een grotere waakzaamheid inzake de veiligheid van voorgeschreven behandelingen. Hierdoor zullen misschien vaker ongewenste effecten die mogelijk het gevolg zijn van het gebruik van één of ander geneesmiddel, worden gemeld aan de diensten van far-

macovigilantie. Deze farmacovigilantie is van essentieel belang voor het verspreiden van informatie over mogelijke risico's verbonden aan het gebruik van sommige geneesmiddelen. We beschikken ook, meestal via publicatie in ISDB-tijdschriften, over rapporten van ongewenste effecten die aan de Belgische en buitenlandse diensten van farmacovigilantie zijn gemeld en die (nog) niet in de wetenschappelijke bijsluiters van een bepaald geneesmiddel zijn opgenomen.

Medicamenteuze interacties

De wetenschappelijke bijsluiters van een geneesmiddel vermeldt de gekende, al dan niet medicamenteuze interacties. Hiervan nemen we het meest essentiële op in de geneesmiddelenfiche. Elk jaar komen nieuwe interacties aan het licht. Deze vinden weerklank in de ISDB-pers. Deze tijdschriften lezen we dan ook geregeld na (inbegrepen de databank met meest recente gegevens van La Revue Prescrire*). Hieruit destilleren we de belangrijkste gegevens voor onze doelgroep. Ook op dit gebied is het British National Formulary* een zeer nuttig referentiewerk. Medicamenteuze interacties worden er beschreven en geactualiseerd. De belangrijkste worden telkens duidelijk aangegeven.

Bewaringsmodaliteiten

Indien bepaalde specialiteiten bijzondere bewaringsmodaliteiten vereisen, worden deze vermeld. De gegevens hierover komen hoofdzakelijk uit de wetenschappelijke bijsluiters.

Delen en pletten van geneesmiddelen

Meestal vermeldt de wetenschappelijke bijsluiters of een geneesmiddel deelbaar is of niet. Zelden echter is er melding van de mogelijkheid tot pletten van een geneesmiddel zonder dat hierdoor de karakteristieken (werkzaamheid, ongewenste effecten) veranderen. Het vereist soms tijdrovend onderzoek om hierover precieze en duidelijke informatie terug te vinden. We nemen deel aan onderzoekswerk dat hierover wordt verricht door een groep van ziekenhuisapothekers. Alle beschikbare informatie hierover staat in de geneesmiddelenfiche vermeld, voor zover deze gekend is op het moment van publicatie van het RVT-Formularium.

Voor veel geneesmiddelen zijn vaak geen of onvoldoende betrouwbare technische gegevens (over bewaren, delen en pletten) terug te vinden. Apothekers, waaronder professoren in de galeniek, zijn ons hierbij dan behulpzaam.

Redactie van de geneesmiddelenfiches

Op basis van alle hoger vermelde gegevens wordt voor elk geselecteerd geneesmiddel een geneesmiddelenfiche opgesteld. Deze fiches worden binnen de redactie bediscussieerd en vervolgens voorgesteld aan revisoren (huisartsen, apothekers). Opmerkingen van hun kant worden opnieuw door de redactie besproken om nadien een definitieve fiche op te stellen.

* vrij toegankelijk op het web (de links naar de respectievelijke websites staan vermeld in de elektronische versie van de Geneesmiddelenbrief op onze website www.formularium.be/nl/geneesmiddelenbrief.html).

▪ Atypische neuroleptica en sterfterisico

Neuroleptica worden vaak voorgeschreven voor de behandeling van agitatie en agressie bij ouderen met dementie. Omwille van hun zogezegde betere veiligheidsprofiel gaat de voorkeur meer en meer naar "atypische" neuroleptica.

De JAMA publiceerde een meta-analyse waaruit blijkt dat bij ouderen met dementie, het risico van sterfte met atypische neuroleptica hoger is dan met placebo: OR 1,54 (95% BI van 1,06 tot 2,23)¹. Het gaat hierbij om 6 gepubliceerde RCT's en 9 niet-gepubliceerde RCT's met in totaal 3.353 patiënten (gemiddelde leeftijd: 81 jaar). Het absolute sterftecijfer bedraagt 3,5% met atypische neuroleptica (3 studies met het in België niet beschikbare aripiprazol, 5 met olanzapine, 3 met quetiapine en 5 met risperidon) en 2,3% met placebo. Er is geen verschil in risico tussen de moleculen onderling.

De duur van de studies is kort (8 tot 12 weken) en de auteurs vragen zich af of het risico groter wordt bij langer gebruik (proportioneel zou het risico over 1 jaar kunnen stijgen tot 4 à 5%). Dit alles blijft echter hypothetisch, gezien studies op deze lange termijn ontbreken. Deze gegevens benadrukken wel de noodzaak aan een betere initiële evaluatie van de risico's van nieuwe geneesmiddelen en een strenge bewaking na de commercialisatie ervan².

De auteurs proberen eveneens het klinisch belang in te schatten door de NNT ("Number Needed to Treat") te plaatsen tegenover de NNH ("Number Needed to Harm"). Zij berekenen dat voor iedere 9 tot 25 patiënten die voordeel hebben met de atypische neuroleptica, er mogelijks 1 sterfgeval kan optreden door deze behandeling.

Nvdr: Deze meta-analyse bevestigt de eerdere waarschuwingen, onder meer door de FDA en eveneens overgenomen in het hoofdstuk "Zenuwstelsel" van het RVT-Formularium: "gezien het verhoogde sterfterisico door atypische neuroleptica (1,6 tot 1,7 maal hoger) bij ouderen met dementie, herinnert de FDA eraan dat in de VS deze geneesmiddelen niet geregistreerd zijn voor de behandeling van gedragsproblemen³". Een gelijkaardig risico met de conventionele neuroleptica kan niet uitgesloten worden, het effect hiervan werd immers nog niet onderzocht bij ouderen met dementie. Voorschrijven van een atypisch neurolepticum eerder dan een conventioneel (haloperidol) biedt echter niet méér garantie op vlak van sterfterisico, uitgelokt door het geneesmiddel.

1. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294:1934-43.
2. Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia. What should be made of the risks? *JAMA* 2005;294:1963-5.
3. FDA Issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients? April 11, 2005. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01350.html>

▪ Oude en nieuwe neuroleptica en sterfterisico

Het risico van sterfte door om het even welke oorzaak bij het gebruik van neuroleptica, is onderwerp van een observationele studie, verschenen in de *New England Journal of Medicine*¹. De auteurs volgen een groot aantal patiënten op (22.890, leeftijd minstens 65 jaar) gedurende 180 dagen vanaf de start van een behandeling met ofwel conventionele ofwel atypische neuroleptica. Deze retrospectieve studie vond plaats in de V.S. bij eerder behoeftige personen. Het sterfterisico is hoger met conventionele neuroleptica dan met atypische: het relatieve risico (RR) is 1,36 (95% BI van 1,27 tot 1,49). Het verschil is groter tijdens de eerste 40 dagen van de behandeling en bij gebruik van hogere doses conventionele neuroleptica. De auteurs concluderen dat bij ouderen de conventionele neuroleptica een minstens even hoog sterfterisico inhouden dan de atypische.

Nvdr: We hebben hier dus te maken met een studie die gegevens registreert op een retrospectieve wijze. Deze methode van gegevensverzameling houdt meer risico in van vertekening of "bias" (zie ook hoofdartikel, punt 2, pag. 2) dan een RCT². Toch deden de auteurs een grote inspanning om deze, in observationeel onderzoek vaak voorkomende vertekening, te vermijden: zij registreerden tal van patiëntkenmerken (demografisch, al of niet dementie, verblijf in een rusthuis, co-morbiditeit, gebruik van medische zorg, gelijktijdige andere behandelingen) en van artsenkenmerken (geneigdheid eerder atypische neuroleptica voor te schrijven dan conventionele, of omgekeerd). De analyse van de gegevens gebeurt in functie van deze verschillende kenmerken. De auteurs includeren eveneens enkel deze patiënten die voor de eerste maal starten met neuroleptica. Op die manier kunnen ze talrijke mogelijkheden van vertekening vermijden. Echter, een aantal vormen van vertekening kunnen in observationeel onderzoek gewoonweg niet vermeden worden en dat geven de auteurs ook grif toe: de voorschrijver kan een voorkeur hebben voor de ene of de andere molecule (de reden hiervoor blijft onbekend voor de onderzoekers), patiënten kunnen in de loop van het onderzoek overschakelen van een conventioneel naar een atypisch neurolepticum, er is niets geweten over de mate van therapietrouw, sommige overlijdens werden eventueel niet geregistreerd, de doodsoorzaak is niet bekend. Het gebruik van neuroleptica (6 atypische en 14 conventionele) is hoog in beide groepen. Van sommige neuroleptica staat vast dat de toxiciteit meer voorkomt (bv. thioridazine). Daarom is veralgemening naar alle neuroleptica van dezelfde klasse niet aangewezen.

Al deze bedenkingen wijzen op de grote zwaktes van observationeel onderzoek. Om te kunnen bepalen welke zorgverlening optimaal is voor onze patiënten, blijft er dus de noodzaak aan goed uitgevoerde prospectieve studies (bij voorkeur RCT's).

1. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
2. Ray WA. Observational studies of drugs and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2319-21.

▪ Hypnotica bij 60-plussers

Een meta-analyse kwantificeert en vergelijkt de mogelijke voordelen en risico's verbonden aan kortstondig gebruik van sederende hypnotica bij ouderen met slaapmoeilijkheden¹.

De auteurs van deze meta-analyse verzamelden RCT's waarbij personen ouder dan 60 jaar, die gedurende minstens 5 opeenvolgende dagen last hadden van slapeloosheid, waren opgenomen en met een geneesmiddel werden behandeld. Ze vonden 24 studies met in totaal 2.417 patiënten.

De slaapkwaliteit verbetert statistisch significant. Op basis van een beperkt aantal studies (totaal 1.072 patiënten) kon men berekenen dat de NNT (Number Needed to Treat) om bij 1 extra patiënt de slaapkwaliteit te verbeteren 13 is. In studies (met een totaal van 719 patiënten) die een gelijkaardig protocol hanteerden is er sprake van een gemiddelde verbetering van 0,11 op een schaal van 7 door gebruik van om het even welk sedativum in vergelijking met placebo. In andere studies, die alleen benzodiazepines vergelijken met placebo (277 patiënten), is dit 0,46 op een vijf-punten schaal. De slaapduur bij gebruik van om het even welk sedativum is 25,2 minuten langer dan bij placebogebruik (601 patiënten). Bij het vergelijken van benzodiazepines met placebo (524 patiënten) is de slaapduur 34,2 minuten langer.

Op basis van alle gemelde ongewenste effecten (2.220 patiënten) is de NNH (Number Needed to Harm) 6. Dit betekent dat indien men 6 patiënten behandelt met een sederend hypnoticum er 1 patiënt een ongewenst effect zal ondervinden. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn: sufheid of vermoeidheid, hoofdpijn, nachtmerries, nausea en gastro-intestinale ongemakken. Cognitieve stoornissen treden significant meer op dan met placebo (bij 712 patiënten). Psychomotorische stoornissen zoals duizeligheid of evenwichtsverlies komen meer voor (bij 1.016 patiënten), maar dit is statistisch niet significant. Vermoeidheid overdag en moeilijkheden om 's morgens de dagtaak aan te vatten komen significant meer voor na gebruik van sederende geneesmiddelen. Studies waarbij benzodiazepines met recentere hypnotica zoals zaleplon, zolpidem of zopiclon worden vergeleken, tonen wat dit betreft geen verschillen.

De auteurs van deze meta-analyse wijzen ook op een mogelijke publicatie-bias, waarbij vooral studies die gunstige resultaten gaven voor slaapkwaliteit en slaapduur werden gepubliceerd.

Nvdr: Zoals vaker het geval is, blijkt ook uit deze meta-analyse dat statistische significantie niet noodzakelijk leidt naar klinisch significant voordeel. De winst gemaakt in slaapkwaliteit en slaapduur door gebruik van sederende hypnotica kan nauwelijks relevant genoemd worden. Hier komt nog bij dat deze zeer bescheiden winst gepaard gaat met ongewenste effecten die voor deze doelgroep (zestigplussers), die al een hoger risico lopen van cognitieve stoornissen en vallen, als belangrijk kunnen aanzien worden. Er is aangetoond dat cognitieve gedragstherapie bij ouderen even werkzaam is als een medicamenteuze behandeling². We bevelen deze niet-medicamenteuze aanpak dan ook aan in het RVT-Formularium.

1. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331:1169-75.
2. Anonymous. *Insomnie. Les traitements cognitifs et comportementaux, alternatives aux médicaments. La Revue Prescrire* 1998;18:133-5.

▪ Vroegtijdig stopzetten van studies

RCT's kunnen voortijdig worden afgesloten om twee redenen: ofwel omdat uit tussentijdse resultaten blijkt dat het effect van de actieve behandeling te veel schade met zich mee brengt, ofwel omdat de resultaten veel gunstiger blijken dan werd verwacht en dat de behandelde groep een zodanig grote klinische winst maakt dat het onverantwoord zou zijn om aan de niet-behandelde groep deze behandeling te ontfemen.

RCT's die omwille van onverwacht gunstige tussentijdse resultaten vroeger worden afgesloten dan voorzien, krijgen vaak veel aandacht in de (medische) pers en hebben een uitgesproken invloed op het klinisch handelen met als gevolg dat deze behandelingen in een gunstig daglicht terechtkomen, sneller algemene goedkeuring wegdragen en dus sneller zullen toegepast worden.

Het is voor de clinicus echter moeilijk om de resultaten van dergelijke voortijdig onderbroken studie te interpreteren. We moeten immers niet alleen, zoals bij het beoordelen van elke studie, rekening houden met de gebruikelijke risico's van bias, maar ook met de redenen waarom deze studie werd stopgezet.

In een literatuuroverzicht brengen Montori en medewerkers een kritisch verslag over dit fenomeen en over de kwaliteit van deze vroegtijdig beëindigde onderzoeken¹. Ze identificeerden, op 190.343 RCT's in MEDLINE geïndexeerd en gepubliceerd over een tijdspanne van 30 jaar, 143 RCT's die vroegtijdig werden stopgezet wegens onverwacht gunstige resultaten bij de actief behandelde groep. Vooral de laatste tien jaar worden RCT's om deze reden gestopt (112 van de 143 geïdentificeerde RCT's). Dit is 1 op 1.000 RCT's, terwijl dit in de zeventiger jaren van vorige eeuw slechts bij 1 op 10.000 RCT's het geval was. De meeste (92) van deze RCT's verschenen in belangrijke, invloedrijke medische tijdschriften (*New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine*, *BMJ*). Van de 117 die hun financiering vermelden, blijken er 64 gesponsord door de farmaceutische industrie.

Nvdr: Er bestaan aanbevelingen die omschrijven hoe op een correcte manier een RCT vroegtijdig mag worden stopgezet (de zgn. CONSORT richtlijnen). Hierbij moet men rekening houden met de vermoedelijke grootte van het effect van de behandeling, met de vooraf geplande studiegrootte, met het aantal vooraf geplande tussentijdse analyses en met de aangewende statistische methodiek.

Houden de onderzoekers altijd rekening met deze regels? Dit blijkt vaak niet het geval te zijn. Een "Data and Safety Monitoring Board" (DSMB), een onafhankelijke persoon of groep van personen die als enige de tussentijdse gegevens mogen inkijken, en daarbij de blindering mag verbreken, wordt als essentieel aanzien om een grote RCT correct te laten verlopen. Het is deze DSMB die kan aanbevelen een RCT voortijdig te onderbreken, maar het is meestal het uitvoerend comité, of de onderzoeker van de RCT die over stoppen beslist. In een grote minderheid van de 143 stopgezette RCT's was er echter geen begeleiding door een DSMB. Ook blijkt, eveneens weer bij een grote minderheid van deze RCT's, dat het aantal tussentijdse analyses bij de start van de studie niet was aangegeven, net zo min als de regels die men in acht wou nemen om de studie voortijdig te stoppen. Slechts enkele (acht) van de 143 RCT's voldeden aan alle zorgvuldigheidsvoorwaarden om op een onberispelijke manier voortijdig een RCT stop te zetten.

Een risico inherent aan het vroegtijdig stoppen van een RCT is dat de beschreven gunstige effecten worden overschat, omdat er zich nog te weinig "events", dit wil zeggen voorvallen waarbij het eindpunt van de studie werd bereikt, hebben voorgedaan. Hoe meer "events", hoe groter de kans dat het bekomen gunstige effect ook later bevestigd wordt. Jammer genoeg wacht men vaak niet tot er zich voldoende voorvallen voordoen, waardoor de echte therapeutische winst in de praktijk overschat wordt. Het gebeurt meer en meer dat studies vroegtijdig worden stopgezet. Zelden is het motief van dit stopzetten duidelijk aangegeven. Deze studies tonen soms indrukwekkende resultaten, vooral wanneer het aantal "events" gering is. In aansluiting met de auteurs van dit systematisch overzicht, raden we de lezers aan dergelijke studies met de nodige sceptis te bekijken.

1. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.

▪ Het pneumokokkenvaccin: niets nieuws ...

In een retrospectieve cohortstudie werd de doeltreffendheid uitgetest van het 23-valent pneumokokkenvaccin bij 11.241 Spaanse 65-plussers¹. De auteurs concluderen dat vaccinatie geen invloed heeft op het risico van hospitalisatie en van pneumonie, maar wel significant het aantal sterfgevallen door pneumonie vermindert (HR 0,28; 95% BI van 0,09 tot 0,83).

Nvdr: De Cochrane Collaboration voerde in 2003 een meta-analyse uit naar het effect van het polysaccharidevaccin tegen pneumokokken bij volwassenen². Hun meta-analyse van gerandomiseerde studies kon geen preventief effect aantonen tegen pneumonie (odds ratio - OR van 0,77; 95% BI van 0,58 tot 1,02) of tegen sterfte (OR van 0,90; 95% BI van 0,76 tot 1,07). Wanneer de auteurs enkel de resultaten van de case-controlstudies samenvoegen, stellen ze een vermindering vast van het aantal invasieve infecties (OR van 0,47; 95% BI van 0,37 tot 0,59), wat overeenkomt met 53% werkzaamheid.

Zoals in het hoofdartikel van deze Geneesmiddelenbrief gesteld, zijn case-controlstudies minder betrouwbaar (zie punt 2, pag. 2). In 2005 publiceerde ook Clinical Evidence een literatuuroverzicht over de werkzaamheid van het pneumokokkenvaccin (zoekdatum tot april 2004)³. Deze auteurs concluderen dat er geen bewijs is voor een preventief effect op pneumonie en voor een daling van de totale mortaliteit, zeker niet bij ouderen.

Deze observationele studie bevestigt gedeeltelijk de resultaten van RCT's. Het eventuele voordeel wat betreft mortaliteit blijft wel zwak: groot betrouwbaarheidsinterval voor deze uitkomst, 18 sterfgevallen door pneumonie op 11.241 personen, m.a.w. een incidentie van 0,16%. Deze studie heeft dus een gebrek aan "power" voor het eindpunt "sterfte". Zoals de auteurs zelf melden, zijn verschillende versturende factoren mogelijk: vertekening in de selectie, sterfte door andere pneumokokkeninfectie dan pneumonie, sterfte wegens een complicatie veroorzaakt door de pneumonie.

Deze bedenkingen illustreren terug het feit dat gerandomiseerde prospectieve studies andere resultaten kunnen geven dan observationele onderzoeken. Bij de gerandomiseerde prospectieve studies dient men het exacte aantal personen in te sluiten dat nodig is om een uitkomst op een betrouwbare manier te kun-

nen evalueren. Bij het observationeel onderzoek van een cohorte is er geen controle op de kenmerken van de gevolgde personen en zijn de resultaten dus veel meer afhankelijk van het toeval.

1. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Lior C et al. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J* 2005;26:1086-91.
2. Dear KB G, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.
3. Loeb M. Community acquired pneumonia. *Clin Evid* 2005;14:1822-32.

▪ Therapietrouw aan placebo: gunstiger dan candesartan bij patiënten met hartfalen!

Hartfalen is een chronische aandoening waarbij het probleem van therapietrouw goed is onderzocht. Het is niet altijd eenvoudig om de mate van therapietrouw te beoordelen. De auteurs van de CHARM-studie, waarbij het effect van candesartan op mortaliteit bij hartfalen werd geëvalueerd, hebben hun studie herbekeken vanuit het oogpunt van de therapietrouw¹.

In de CHARM-studie heeft de candesartangroep 10% minder risico om te sterven dan placebogebruikers (p=0,032). De therapietrouw is echter niet dezelfde bij alle patiënten. Indien we de groep patiënten met een hoge therapietrouw (dit betekent therapietrouw gedurende meer dan 80% van de studieduur) vergelijken met de minder therapietrouwe patiëntengroep, blijkt de mortaliteit bij de eerste groep patiënten 35% lager... of ze nu candesartan dan wel placebo kregen! Bij trouwe inname van placebo is het effect van dit placebo op mortaliteitsreductie dus 3,5 maal hoger dan het effect op mortaliteit bij alle candesartangebruikers.

Nvdr: Het voornaamste besluit uit dit alles is het belang van de therapietrouw, welke de voorgeschreven behandeling ook moge zijn. Zo zou 64% van de heropnames in ziekenhuizen wegens hartfalen te wijten zijn aan een geringe of geen therapietrouw. De therapietrouw aan een medicamenteuze behandeling is meestal ook een uiting van het belang dat een patiënt hecht aan algemene maatregelen van levensstijl.

Deze publicatie wijst ons op het grote placebo-effect en op de noodzaak om in de dagelijkse praktijk regelmatig de therapietrouw te evalueren. Verschillende factoren beïnvloeden de therapietrouw² en het is aan de practicus om er oog voor te hebben. De meest effectieve maatregelen om de therapietrouw te vergroten, zijn meestal complex³, vooral bij chronische aandoeningen. Het placebo-effect van een behandeling waarvan de patiënt van oordeel is dat deze belangrijk is voor zijn gezondheid en/of de therapietrouw aan deze placebobehandeling, zou in bepaalde gevallen meer effect kunnen hebben dan de "farmacologische" werkzaamheid van een geneesmiddel. Het vanuit deze optiek herinterpreteren van de resultaten van sommige studies zou zeer interessante perspectieven kunnen openen.

Dit onderzoek zet ook aan om te zoeken naar alle middelen die de therapietrouw kunnen bevorderen, en dit bij voorkeur in multidisciplinair verband. Nog meer fundamentele bedenkingen dringen zich op. Meestal wordt het begrip therapietrouw benaderd vanuit het standpunt van de zorgverstreker: volgt de

patiënt wel trouw de gekregen adviezen, neemt hij op tijd en stond zijn geneesmiddelen in, enz...? Een ander standpunt is echter even belangrijk: hoe beleeft de patiënt zijn gezondheid, hoe beleeft hij zijn "ziekte", hoe zit het met zijn verwachtingen naar en zijn geloof in een behandeling, met in het achterhoofd de hiermee reeds opgedane ervaringen en zijn huidige levensomstandigheden? Door deze vragen te negeren en zich blind te staren op ons standpunt van zorgverstrekker (nl. hoe kunnen we "onze" informatie beter overbrengen?) zien we een belangrijk aspect van de therapietrouwproblematiek over het hoofd. Rekening houden met de "wijsheid" van de patiënt is een onmisbaar element om de trouw aan een therapeutische aanpak te bevorderen.

1. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, for the CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005;366:2005-11.
2. White HD. Adherence and outcomes: it's more than taking pills. (Comment) *Lancet* 2005;366:1989-91.
3. Haynes RB, Yao X, Degani A et al. Interventions to enhance medication adherence. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2005, Issue 4. Art. No :CD000011.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2.

▪ Behandelen met ijzer: "less is more"...

Voor de behandeling van een ferriprive anemie wordt een dagelijkse dosis van 150 mg tot 200 mg elementair ijzer aangeraden. De hoeveelheid ijzer die in de maag-darm-tractus wordt

opgenomen kan variëren van 1% tot 50% van de aangeboden dosis. De absorptie neemt toe naarmate de beschikbare voorraad ijzer kleiner is. Hoge doses ijzer worden soms slecht gastro-intestinaal verdragen. Om de therapietrouw te verhogen is het toedienen van lage doses ijzer interessant, op voorwaarde dat deze ook voldoende werkzaam zijn.

In Israël onderzochten Rimon en medewerkers¹ bij 90 personen ouder dan 80 jaar met een ferriprive anemie, de werkzaamheid van dagelijkse doses elementair ijzer van 15 mg, 50 mg of 150 mg. Na twee maanden behandeling bleken zowel het hemoglobinegehalte als de ferritineconcentratie in de drie groepen op vergelijkbare wijze te zijn verhoogd. Zo steeg bijvoorbeeld het hemoglobinegehalte van 10,0 g/dl naar 11,3 g/dl met 15 mg ijzer per dag en van 10,2 g/dl naar 11,6 g/dl met 150 mg ijzer per dag. Ongewenste effecten, zoals ongemakken in de buik, nauzea, braken en melena, werden vaker gemeld bij het gebruik van hogere doses ijzer.

Nvdr: Studies bij (hoog)bejaarde personen zijn zeldzaam, en hierdoor des te interessanter om ons te helpen bij het behandelen van personen in deze leeftijdscategorie. Het besluit van deze studie kan er ons toe aanzetten om lagere doses ijzer voor te schrijven dan we tot nu toe deden. De verschillende exclusiecriteria in deze studie (uitsluiting van patiënten met infecties, kanker, nierinsufficiëntie of een ernstige systeemaandoening) moeten ons echter tot voorzichtigheid aanzetten, waarbij we het therapeutisch effect van deze lage doses strikt moeten opvolgen.

1. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005;118:1142-7.

Eindredactie: Jean Pierre Sturtewagen (Nederlandstalige uitgave), Pierre Chevalier (Franstalige uitgave)

Redactie: D. Boudry, F. Chapelle, T. Christiaens, A. Courtens, J. Lannoy, D. Schrans, K. Soenen, J. Van Elsen, A. Van Ermen, K. Verhofstadt

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/231 76 17

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Jubileumlaan 227, 9000 Gent; tel 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.