

IS ORAAL SUMATRIPTAN IN LAGE DOSIS EVEN EFFECTIEF ALS DE STANDAARDDOSIS IN DE BEHANDELING VAN MIGRAINE?

De systematische review onder de loep

A. VAN DEN BRUEL, F. COOLS, E. VERMEIRE, F. BUNTINX, B. AERTGEERTS

In dit vijfde artikel van onze PICO-reeks belichten de auteurs de systematische review. Hoe komt zo'n systematische review tot stand, aan welke criteria moet deze voldoen en hoe kunnen we de kwaliteit ervan beoordelen? De auteurs evalueren bij wijze van voorbeeld één specifieke systematische review waarin ze een afdoend antwoord trachten te vinden op de vraag of oraal sumatriptan 25 mg even effectief is als 100 mg bij migraine.

C a s u s

Jan B. is 38 jaar en heeft een verantwoordelijke functie in een groot bedrijf. Jan lijdt aan migraine. De eerste jaren had hij ongeveer drie keer per jaar een aanval, maar de laatste

tijd bijna één keer per maand. Na zo'n migraineaanval is hij, omwille van de hoofdpijn en de bijkomende symptomen, zoals braken en duizeligheid, gedurende één of soms twee dagen niet in staat om te werken. *"Ik kan het mij echt niet permitteren om zoveel afwezig te zijn op het werk. Vroeger ging ik dan slapen tot het over was, maar dat gaat nu niet meer. Ik kreeg van een collega ooit een tablet sumatriptan 25 mg. Daar ging mijn hoofdpijn na een tijd wel mee over, misschien is dat de oplossing?"*

We hebben in het verleden al sumatriptan voorgeschreven, overigens met een goed resultaat, maar het betrof altijd de standaarddosering van 100 mg. Zou een vierde van de dosis wel even effectief zijn?

De systematische review

Hoewel er reviews over allerlei soorten onderzoek (diagnostisch, kwalitatief,...) worden gemaakt, belichten we hier het archetype van de review, namelijk die van interventieonderzoek. Eerst bespreken we hoe zo'n systematische review tot stand komt en verklaren we de bijbehorende begrippen. Daarna geven we in een uitgewerkt voorbeeld met betrekking tot de casus aan hoe we de resultaten van een systematische review kritisch kunnen beoordelen.

Hoe komt een systematische review tot stand?

Een 'traditionele' verhalende review heeft meestal een brede vraagstelling, bijvoorbeeld: "Wat is de actuele behandeling van migraine?" De wijze waarop de literatuur wordt opgezocht en geselecteerd, is doorgaans onduidelijk en de conclusies zijn meestal beschrijvend en gekleurd door de opinie van de reviewer.

Een systematische review tracht daarentegen een antwoord te geven op een *duidelijke klinische vraag*, zoals: "Wat is de waarde van SSRI's in de preventie van migraine en spanningshoofdpijn?" Hierbij worden de aandoening of patiënt, interventie, uitkomst en eventueel follow-up duur expliciet vermeld.

Er gebeurt een uitgebreide *zoekactie* naar alle mogelijke artikels. De gebruikte zoektermen en doorzochte elektronische gegevensbestanden worden gedetailleerd weergegeven zodat de zoekactie transparant en reproduceerbaar wordt. De bedoeling is in ieder geval dat alle mogelijke relevante literatuur kan worden getraceerd.

De in de review geïnccludeerde *selectie* van studies is gebaseerd op objectieve en duidelijk vermelde inclusie- en exclusiecriteria.

Alle geïnccludeerde studies zijn daarenboven *kritisch beoordeeld* op hun methodologische kwaliteit. Hiervoor maken de reviewers gebruik van meerdere lijsten met kwaliteitscriteria^{1,2}. Voor Randomised Controlled Trials (RCT's) zijn de belangrijkste criteria: blinding van de randomisatie (de verdeling van de patiënten in de verschillende groepen mag niet worden beïnvloed) en blinding van patiënt en behandelaar^{3,4}.

Elke kritische beoordeling moet dus zeker deze twee elementen toetsen. Al deze stappen worden bij voorkeur uitgevoerd door twee reviewers die onafhankelijk van elkaar werken.

De in de systematische review opgenomen resultaten van de studies worden besproken en algemeen beoordeeld. Wanneer de resultaten van de verschillende studies ook *gepooled* (of gecombineerd) worden, spreekt men van een *meta-analyse*⁵. Dit kan uiteraard enkel gebeuren als de afzonderlijke studies voldoende vergelijkbaar zijn qua studiepopulatie, interventie en uitkomst. Niet elke systematische review komt dus tot deze stap. Door het samenbrengen van de verschillende studies is de effectschatting in een meta-analyse gebaseerd op een grotere groep patiënten, waardoor het resultaat nauwkeuriger wordt.

UITKOMSTMATEN

In de *bijlage* (blz. 81) lichten we enkele uitkomstmaten toe die frequent gebruikt worden in (een meta-analyse van) interventieonderzoek. We definiëren onder meer het relatieve risico (RR), het absolute risicoverschil (ARR), het Number Needed to Treat (NNT) en de odds ratio (OR), we geven aan hoe men ze berekent en we illustreren ten slotte alles aan de hand van de resultaten van deze review. We baseerden ons hiervoor op de 'Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based medicine' van Minerva⁶. De resultaten worden vaak ook grafisch weergegeven in de vorm van een *boomgrafiek* of '*forest plot*'. Ook deze weergave zullen we telkens toelichten bij de figuren van dit didactisch onderdeel.

In de resultaten van een meta-analyse vindt men zowel informatie over de grootte van het geschatte effect als over de nauwkeurigheid of precisie van die effectschatting. Voor de interpretatie van de grootte van het effect is het van belang te weten dat voor absolute uitkomstmaten, zoals het *absolute risicoverschil*, het effect groter is naarmate het resultaat groter of kleiner is dan 0. Een risicoverschil van 0 betekent immers dat er geen verschil is. Voor relatieve uitkomstmaten daarentegen, bijvoorbeeld het *relatieve risico* (RR), ligt de uitkomst tussen 0 en $+\infty$ en is er geen effect als de uitkomst gelijk is aan 1.

In verband met de nauwkeurigheid van de effectschatting, willen we weten hoe zeker men is van het gemeten behandelingseffect. Dit wordt weergegeven door het *betrouwbaarheidsinterval* (BI). Dit interval, dat rond de puntschatting ligt, geeft de waarden weer waarbinnen met een zekere waarschijnlijkheidsgraad – in de meeste gevallen kiest men 95 % – het werkelijk effect van de behandeling zich bevindt in de populatie. Hoe kleiner dit interval, hoe zekerder men is dat het werkelijke effect heel dicht bij de waarde ligt die door de meta-analyse wordt aangegeven. Het betrouwbaarheidsinterval hangt in belangrijke mate af van de grootte van de steekproef. Door studies te poolen, vergroot men die steekproef. Het betrouwbaarheidsinterval van de resultaten van de meta-analyse zal dus steeds kleiner zijn dan dat van de afzonderlijke studies.

Uit het betrouwbaarheidsinterval rond de puntschatting voor een uitkomstmaat kan ook worden afgeleid of een verschil tussen de onderzochte en de controle-interventie statistisch significant is. Als bijvoorbeeld voor de uitkomstmaat 'absoluut risicoverschil' de waarde 0 niet tot het betrouwbaarheidsinterval behoort, is het effect statistisch significant. Met een relatief risico als uitkomstmaat mag de waarde 1 daarentegen niet tot het betrouwbaarheidsinterval behoren om van een significant effect te spreken.

STERKTES EN ZWAKTES

De *kracht* van systematische reviews ligt voornamelijk in hun strakke en heldere methodologie en in het verhogen van de nauwkeurigheid van de resultaten door het statistisch poolen van de afzonderlijke studies. Dit laat de clinicus enerzijds toe een nieuwe behandeling met grotere zekerheid te aanvaarden of te verwerpen. Anderzijds is het op die manier mogelijk om soms een klein behandelingseffect, dat in de afzonderlijke studies tot dan toe niet werd gevonden, door de gepoolde analyse toch te detecteren.

Systematische reviews houden echter ook enkele *gevaren* in. Men moet dus steeds, ook tegenover systematische reviews, een kritische houding aannemen. Er is vooreerst het probleem van de *heterogeniteit* van studies. Men kan nu eenmaal geen appels met citroenen vergelijken. Heterogeniteit kan berusten op verschillen in onderzoekskenmerken (patiëntenpopulatie, interventie of uitkomstmaat). Deze '*klinische heterogeniteit*' moet door de clinicus worden beoordeeld: was het klinisch zinvol om deze studies

samen te brengen⁷? Heterogeniteit kan echter ook voorkomen bij klinisch schijnbaar homogene studies met uiteenlopende onderzoeksresultaten. Zo rapporteert de ene studie een voordeel van de nieuwe behandeling, terwijl de andere een schadelijk effect vaststelt. Als in een meta-analyse zo'n 'statistische heterogeniteit' wordt vastgesteld, dan moet hiermee rekening worden gehouden in de statistische pooling⁸. Men kan ook proberen die heterogeniteit te verklaren via de analyse van subgroepen. Statistische heterogeniteit moet in ieder geval in elke meta-analyse onderzocht en eventueel ook aangepakt worden.

BIAS

Ook systematische reviews zijn onderhevig aan bias. Vooreerst nemen zij de bias van de geïncludeerde studies over. Maar daarnaast bestaan nog specifieke bronnen van bias die eigen zijn aan systematische reviews. Het zijn vormen van *selectiebias* die er voornamelijk voor zorgen dat studies met 'positieve' resultaten (dus gunstig voor de nieuwe behandeling) gemakkelijker worden teruggevonden dan 'negatieve' studies die geen behandelingseffect hebben waargenomen. Selectiebias in een systematische review valt dus meestal uit in het voordeel van de nieuwe behandeling. Met andere woorden: het werkelijke effect van de nieuwe behandeling wordt overschat. Selectiebias ontstaat in de eerste plaats doordat studies met positieve resultaten meer kans hebben om gepubliceerd te worden dan studies met negatieve resultaten (*publicatiebias*)^{9,10}. Daarnaast is het ook zo dat studies met positieve resultaten vaker in aanmerking komen voor publicatie in een Engelstalig tijdschrift (*taalbias*)¹¹ en frequenter geciteerd worden door andere auteurs (*referentiebias*)¹². Deze twee laatste vormen van bias maken dat deze studies gemakkelijker worden opgemerkt in de zoektocht in de uitgebreide literatuur.

Het komt voor dat over een bepaald onderwerp *meerdere systematische reviews* bestaan, met soms *tegengestrijdige resultaten*. In dat geval kan worden nagegaan in welke opzichten de reviews van elkaar verschillen: vraagstelling, zoekactie, selectie van studies of data-analyse¹³. Zo kan men dan bijvoorbeeld de review uitkiezen met de meest adequate vraagstelling (de vraagstelling die het dichtst aanleunt bij het klinisch probleem) of de review met de sterkste methodologie.

COCHRANE REVIEW

Elke systematische review die binnen de Cochrane Collaboration wordt gemaakt, is onderworpen aan dezelfde strikte methodologie. Als eerste stap wordt altijd een protocol opgesteld dat door de 'editorial board' van de betrokken reviewgroep moet worden goedgekeurd. Dit protocol bevat het hele ontwerp van de review met de voorziene analyses en eventuele subgroepanalyses. Subgroepanalyses worden dus a priori gepland op basis van klinisch relevante hypothesen. Elke protocolwijziging wordt door de reviewgroep opnieuw goedgekeurd én in de review vermeld. Dit vermijdt te veel post hoc analyses (analyses op basis van reeds gekende resultaten).

Een Cochrane review wordt regelmatig bijgewerkt. Recente studies kunnen de resultaten en besluiten van de review immers veranderen. De aangeboden informatie van een Cochrane review is bijgevolg altijd up-to-date. Dankzij de rigoureuze methodologie hebben Cochrane reviews gemiddeld een hogere kwaliteit dan de niet-Cochrane reviews die in peer-reviewed tijdschriften worden gepubliceerd^{10,14}. Informatie over de Cochrane Collaboration zelf komt in een later artikel aan bod.

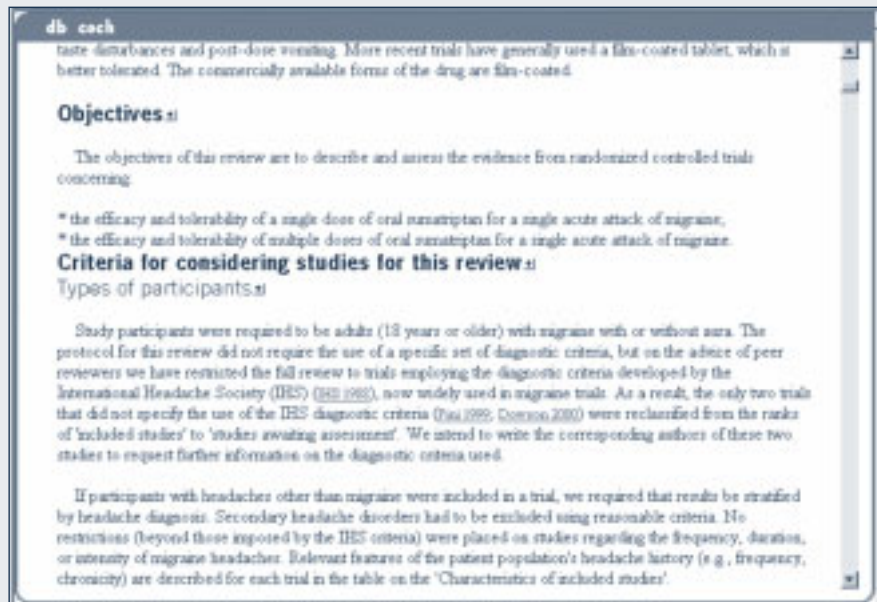
Kritisch lezen van een systematische review

We willen nu aan de hand van een klinische probleemstelling een systematische review van dichtbij bekijken en kritisch tegen het licht houden. We keren dus even terug naar onze patiënt. De vraag of oraal sumatriptan 25 mg even effectief is als 100 mg is een heel specifieke en nauwe vraag, typisch voor een systematische review. Bij het doorzoeken van de Cochrane Library stuiten we op de review 'Oral sumatriptan for acute migraine' van McCrory DC en Gray RN¹⁵.

ADEQUATE VRAAGSTELLING?

Eerst en vooral gaan we na of de vraagstelling van de systematische review overeenkomt met de onze. Zo stelt de review dat één van de zogenaamde objectieven is: "het onderzoeksbewijs uit gerandomiseerd

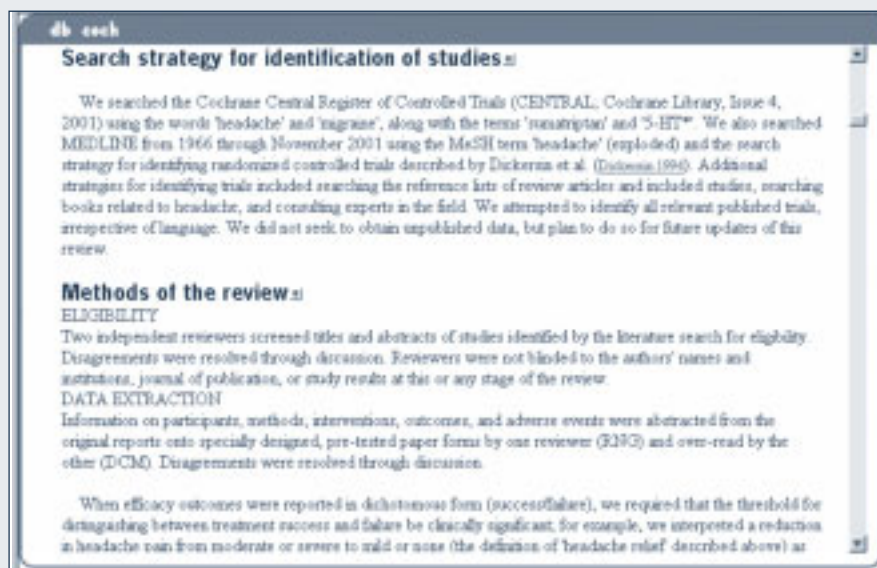
gecontroleerd onderzoek te beschrijven en te controleren met betrekking tot de effectiviteit en verdraagbaarheid van oraal sumatriptan bij een acute migraineaanval (vert.)" (figuur 1).



Figuur 1: De vraagstelling van de review.

ADEQUATE ZOEKACTIE?

Om te vermijden dat de review een aantal belangrijke publicaties mist, moet met de correcte termen en synoniemen in verschillende databanken worden gezocht. Wat hier opvalt is dat de reviewers slechts twee databanken hebben doorzocht, namelijk Medline en het Cochrane Controlled Trial Register (figuur 2). Er is niet gezocht in Embase, toch ook een grote databank met meer Europees georiënteerde tijdschriften. Wel hebben de reviewers de referentielijsten van gevonden reviews en boeken geraadpleegd en experts geconsulteerd. Er werd geen taalrestrictie gehanteerd.



Figuur 2: De zoekstrategie.

ADEQUATE SELECTIEPROCEDURE?

Deze review is gemaakt door twee reviewers die onafhankelijk van mekaar hebben gewerkt. Dit is belangrijk. Studies waarover men het niet eens was, werden beslecht door middel van discussie en niet door een derde reviewer. De reviewers werden weliswaar niet geblindeerd voor auteurs of tijdschriften, hetgeen een gevaar voor bias inhoudt. Zo zou een in de Lancet verschenen studie van een gerenommeerd expert misschien sneller door de selectie geraken dan een studie van een onbekende auteur in een onbekend tijdschrift.

Op basis van welke criteria heeft men de ene studie wel en de andere niet geselecteerd?

- Het eerste criterium was de *definitie van de aandoening*. De reviewers opteerden om enkel die studies in aanmerking te nemen die de diagnostische criteria van de 'International Headache Society' hebben gebruikt. Daardoor werden twee studies niet geselecteerd. Belangrijk is dat een review vermeldt welke keuzes op een bepaald moment werden gemaakt en wat hun effect was op de review. Zo krijgen we inzicht in de opbouw van de review. De keuze van de reviewers voor die bepaalde diagnostische definitie is verdedigbaar, omdat migraine een moeilijk definieerbare pathologie is. Het toelaten van allerlei populaties met migraine zonder objectieve maatstaf, zou de studies veel minder vergelijkbaar maken en dus heterogeniteit veroorzaken.
- Het tweede criterium was de *interventie*. Minstens één groep van patiënten moest oraal sumatriptan krijgen. De volgende vergelijkingen waren toegestaan: placebo, geen interventie, andere medicatie, gedrag- en fysiotherapie.
- Het derde criterium was de *uitkomstmaat*. In deze review werden vier categorieën bekeken: (1) pijnvrij, (2) verminderde hoofdpijn of intensiteit van de hoofdpijn, (3) functieverlies en (4) recidieven. Ook het aantal nevenwerkingen werd onderzocht (zie Resultaten, blz. 77).
- Ten slotte moest het gaan om *prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde studies*, dit wil zeggen studies waarvan de deelnemers op basis van het toeval aan de interventie of de controlegroep werden toegewezen en waarbij patiënt en arts niet op de hoogte waren van wie in welke groep zat. Met prospectief bedoelt men dat de data vooruit in de tijd werden verzameld.

ADEQUATE KWALITEITSBEOORDELING?

De twee reviewers toetsten onafhankelijk van elkaar elke studie op haar kwaliteit. Dit gebeurde op basis van een valide beoordelingsschaal¹³. Volgende items werden geëvalueerd: (1) randomisatie, zo ja op welke manier, (2) dubbelblind, zo ja op welke manier en (3) beschrijving van uitvallers. Vooral de methode van randomisatie en blinding van patiënt en beoordelaar zijn belangrijk. Bij randomisatie moet het onmogelijk zijn om de procedure te beïnvloeden. Men loopt anders het risico dat systematisch minder patiënten met een slechtere prognose in de placebogroep terechtkomen omdat de arts bij hen geen slechte uitkomst wil riskeren. Het nieuwe medicijn zal het dus moeilijker hebben om bij een groep van relatief meer ernstig zieke patiënten een goed resultaat neer te zetten. Hetzelfde geldt voor de beoordelaar van het effect en de patiënt zelf. Als zij weten welk medicijn wordt gegeven, zullen ze hun beoordeling daardoor laten beïnvloeden. Bij onze review is die beoordeling correct verlopen.

DATAEXTRACTIE ADEQUAAT BESCHREVEN?

Aan de hand van een vooraf ontworpen formulier heeft één van de twee reviewers de volgende gegevens uit de studies gehaald: deelnemers, interventie, uitkomsten en nevenwerkingen. De tweede reviewer keek die gegevens na. Over eventuele verschillen werd overlegd. De manier waarop de data uit de studies werden gehaald, is uitvoerig beschreven. Een zwakte van deze review is echter dat de reviewers de dataextractie niet elk afzonderlijk hebben uitgevoerd.

KENMERKEN ORIGINELE STUDIES

Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke studies beschreven? Naast een algemene beschrijving van de groep van studies, wordt elke studie ook nog eens apart in detail beschreven.

KLINISCHE EN STATISTISCHE HETEROGENITEIT

Is adequaat omgegaan met klinische en statistische heterogeniteit van de studies? Eerst en vooral werd vastgelegd wat klinisch significant was: vermindering van de pijn van matig of ernstig naar mild of geen. De reviewers zeggen hetzelfde te hebben gedaan voor het functieverlies, maar specificeren dit niet. Voor de nevenwerkingen vermelden ze geen klinische drempel. Om de statistische heterogeniteit na te gaan, pasten ze op de studies eerst een statische toets toe op heterogeniteit. Gaf de studie geen heterogeniteit aan, dan werden de data gecombineerd (of gepoold). Gaf ze wel heterogeniteit aan, dan werd getracht die te verklaren op basis van klinische gronden. Studies die klinisch te verschillend waren, werden niet gepoold. De andere studies wel, maar met een gepaste statistische techniek. Was pooling niet mogelijk, dan werden sommige resultaten gewoon gepresenteerd, bijvoorbeeld geen absolute getallen. Men heeft niet geprobeerd om deze data alsnog van de auteurs te verkrijgen.

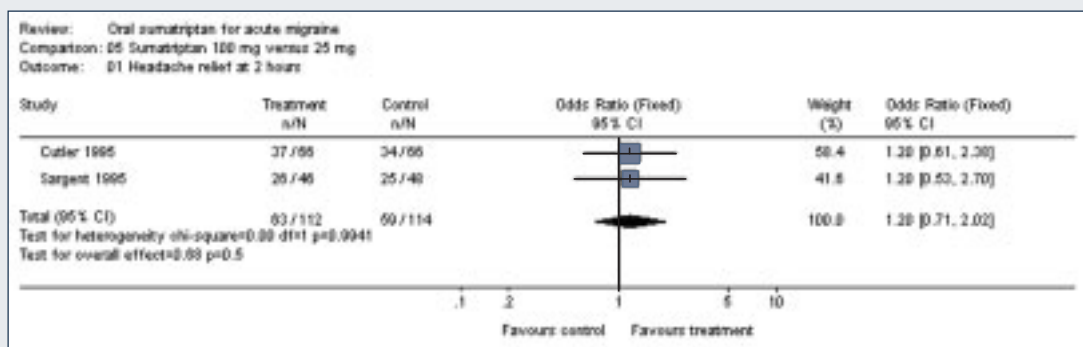
TUSSENTIJDSE EVALUATIE

Zijn we tot dusver voldoende tevreden met deze review? Hebben de auteurs genoeg garanties ingebouwd opdat de resultaten valide en betrouwbaar zijn? Er zijn enkele bedenkingen. Zo is de zoekactie niet zo uitgebreid als we zouden willen, er is op enkele punten afgeweken van het oorspronkelijke protocol, de dataextractie gebeurde niet onafhankelijk en de klinische significantie is onvoldoende verduidelijkt. Aan de andere kant zijn de selectieprocedure, kwaliteitsbeoordeling, werkwijze van de dataextractie, beschrijving van de studies en statistische technieken wel adequaat. Het is nu van belang af te wegen of de negatieve punten, die men in elke review terugvindt, doorwegen op de positieve punten. We moeten bovendien weten of ze de resultaten van de review hebben beïnvloed. We menen dat de resultaten van onze review mogelijk door enkele zwakke punten zijn beïnvloed, maar dat dit niet opweegt tegen de sterke punten. We besluiten dus om verder te lezen en de resultaten te bekijken.

RESULTATEN

Allereerst moeten we de resultaten selecteren die onze interesse wegdragen, want dit is een heel uitgebreide review. Daarvoor moeten we teruggrijpen naar de PICO, namelijk *“is oraal sumatriptan 25 mg even effectief als 100 mg?”*

Vier studies vergeleken deze twee dosissen¹⁶⁻¹⁹. Voor de uitkomst ‘pijnvrij na twee uur’, die in twee studies wordt gerapporteerd^{16,18}, werden de resultaten niet gepoold omwille van te grote heterogeniteit. De ene studie gaf geen verschil tussen de twee dosissen, de andere wel. Voor de uitkomst ‘vermindering van hoofdpijn na twee uur’ werden wel twee studies met elkaar gepoold. Het resultaat wordt weergegeven in onderstaande forest plot (figuur 3). Deze meta-analyse kon geen significant verschil in effect aantonen tussen de ene of de andere dosis. We moeten hierbij wel signaleren dat één grote studie, die niet in deze analyse is opgenomen omdat de data niet beschikbaar waren, wel een statistisch significant verschil aangaf tussen de twee dosissen.

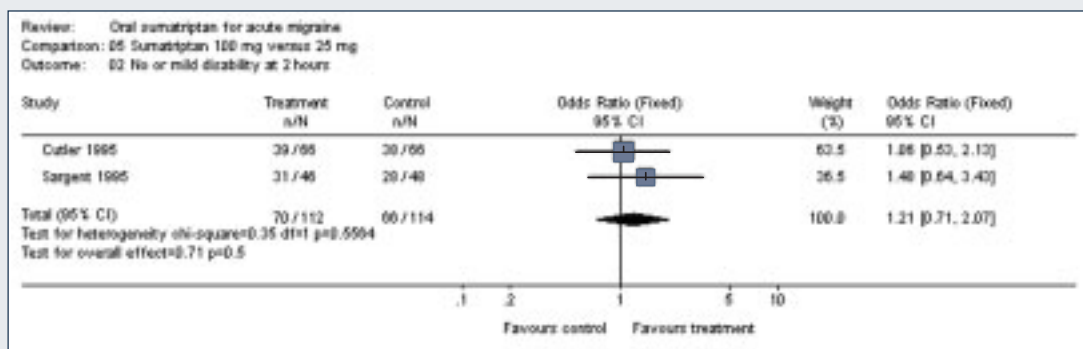


Figuur 3: Het effect van sumatriptan 100 mg versus 25 mg op hoofdpijnvremdering.

Voor de grafische weergave van de resultaten van een meta-analyse wordt vaak gebruik gemaakt van een boomgrafiek of 'forest plot'. Bij een Cochrane Review staan links bovenaan de titel van de review, de interventies die met elkaar worden vergeleken en

de uitkomstmaat waarvoor de resultaten zijn weergegeven. In dit geval staat de behandeling voor 100 mg en de controle voor 25 mg sumatriptan. In de tabel geeft n/N aan bij hoeveel patiënten (n) de uitkomst werd bereikt ten opzichte van de totale groep die deze behandeling kreeg (N). De odds ratio's en het 95 %-betrouwbaarheidsinterval worden in cijfers uitgedrukt. Wat de grafische weergave van de odds ratio betreft, staan de *kleine verticale streepjes* in de blauwe vierkanten voor de puntschattingen van de individuele studies. De *horizontale streepjes* stellen het 95 %-betrouwbaarheidsinterval voor. De *grootte van de vierkanten* verwijst naar de grootte van de studie. Deze bepaalt het gewicht (weight) van de studie in de meta-analyse. De *zwarte ruit* onderaan is het gecombineerde resultaat: de breedte verwijst naar het betrouwbaarheidsinterval. Hoe breder, hoe groter dit interval en hoe minder precies de schatting van het effect. De *grote verticale lijn* geeft de waarde aan waarbij er geen effect is, in dit geval bij een odds ratio van 1. Als deze waarde tot het betrouwbaarheidsinterval behoort, is er geen significant verschil tussen controle- en interventiegroep. Staat de zwarte ruit daarentegen volledig links (rechts) van deze lijn, dan heeft controle (behandeling) een significant effect op de uitkomstmaat.

Een andere voor onze patiënt belangrijke uitkomstmaat is het functieverlies (*figuur 4*). Ook hiervoor werden twee studies gepoold. Er is weer geen verschil tussen 100 mg en 25 mg sumatriptan, want de ruit gaat door de 1-lijn. Opnieuw moeten we dit nuanceren, vermits diezelfde voornoemde derde grote studie niet werd opgenomen omdat de data niet beschikbaar waren. De hier gegeven puntschatting is niet heel precies, want de ruit waaiert breed uit. Dit is ongetwijfeld te wijten aan het relatief klein aantal patiënten. Voor de uitkomst 'recidiveren van de hoofdpijn' werden geen analyses gedaan. Twee studies rapporteren het wel, namelijk deze zonder beschikbare data. Het aantal recidieven lijkt vergelijkbaar, de tijd waarna ze optreden is iets langer voor de 100 mg dosis.

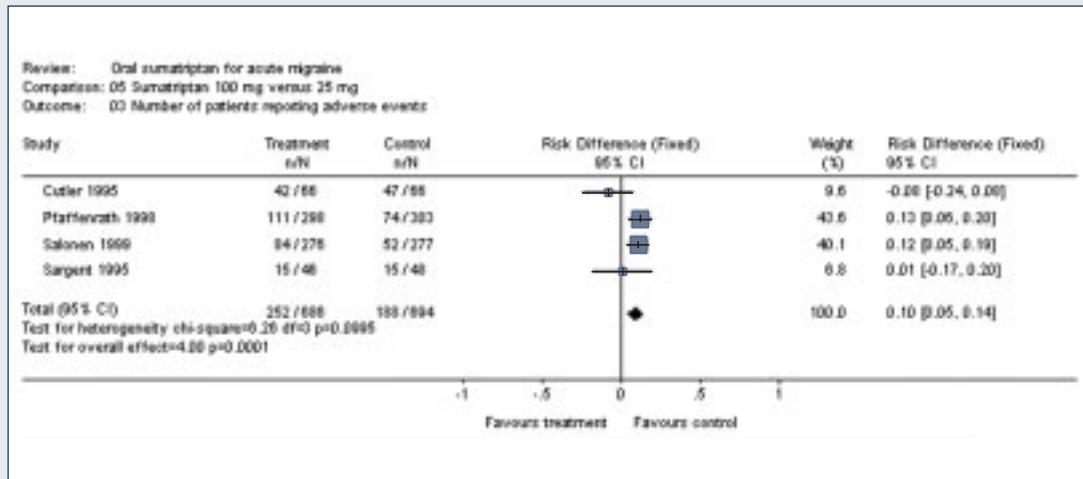


Figuur 4: Het effect van sumatriptan 100 mg versus 25 mg op functieverlies.

Voor de grafische weergave van de resultaten van een meta-analyse wordt vaak gebruik gemaakt van een boomgrafiek of 'forest plot'. Bij een Cochrane Review staan links bovenaan de titel van de review, de interventies die met elkaar worden vergeleken en de uitkomstmaat waarvoor de resultaten zijn weergegeven. In dit geval staat de behandeling voor 100 mg en de controle voor 25 mg sumatriptan. In de tabel geeft n/N aan bij hoeveel patiënten (n) de uitkomst werd bereikt ten opzichte van de totale groep die deze behandeling kreeg (N). De odds ratio's en het 95 %-betrouwbaarheidsinterval worden in cijfers uitgedrukt. Wat de grafische weergave van de odds ratio betreft, staan de *kleine verticale streepjes* in de blauwe vierkanten voor de puntschattingen van de individuele studies. De *horizontale streepjes* stellen het 95 %-betrouwbaarheidsinterval voor. De *grootte van de vierkanten* verwijst naar de grootte van de studie. Deze bepaalt het gewicht (weight) van de studie in de meta-analyse. De *zwarte ruit* onderaan is het gecombineerde resultaat: de breedte verwijst naar het betrouwbaarheidsinterval. Hoe breder, hoe groter dit interval en hoe minder precies de schatting van het effect. De *grote verticale lijn* geeft de waarde aan waarbij er geen effect is, in dit geval bij een odds ratio van 1. Als deze waarde tot het betrouwbaarheidsinterval behoort, is er geen significant verschil tussen controle- en interventiegroep. Staat de zwarte ruit daarentegen volledig links (rechts) van deze lijn, dan heeft controle (behandeling) een significant effect op de uitkomstmaat.

Ten slotte heeft men ook gekeken naar de nevenwerkingen (*figuur 5*). Voor deze uitkomst waren gegevens beschikbaar van de vier studies. Hier wordt een 'risk difference' (RD) of absoluut risicoverschil gepresenteerd. De zwarte ruit of puntschatting is deze keer smaller, dankzij een grotere groep patiënten, en gaat niet door de 0-lijn. Er is dus een statistisch significant verschil in het voordeel van de 25 mg dosis. Voor het eerst rapporteert men in de review zelf het corresponderende Number Needed to Treat, in dit geval het Number Needed to Harm, met name 10 (95 % BI 7,1-20). Dit betekent dat op tien patiënten die behandeld worden met 100

mg sumatriptan één extra patiënt nevenwerkingen zal hebben ten opzichte van patiënten behandeld met 25 mg sumatriptan. Vanuit het perspectief van de behandeling met 25 mg sumatriptan komt het erop neer dat op tien patiënten behandeld met 25 mg er één patiënt minder is met nevenwerkingen.



Figuur 5: De nevenwerkingen van sumatriptan 100 mg versus 25 mg.

Voor de grafische weergave van de resultaten van een meta-analyse wordt vaak gebruik gemaakt van een boomgrafiek of 'forest plot'. Bij een Cochrane Review staan links bovenaan de titel van de review, de interventies die met elkaar worden vergeleken en de uitkomstmaat waarvoor de resultaten zijn weergegeven. In dit geval staat de behandeling voor 100 mg en de controle voor 25 mg sumatriptan. In de tabel geeft n/N aan bij hoeveel patiënten (n) de uitkomst werd bereikt ten opzichte van de totale groep die deze behandeling kreeg (N). De odds ratio's en het 95 %-betrouwbaarheidsinterval worden in cijfers uitgedrukt. Wat de grafische weergave van de odds ratio betreft, staan de *kleine verticale streepjes* in de blauwe vierkanten voor de puntschattingen van de individuele studies. De *horizontale streepjes* stellen het 95 %-betrouwbaarheidsinterval voor. De *grootte van de vierkanten* verwijst naar de grootte van de studie. Deze bepaalt het gewicht (weight) van de studie in de meta-analyse. De *zwarte ruit* onderaan is het gecombineerde resultaat: de breedte verwijst naar het betrouwbaarheidsinterval. Hoe breder, hoe groter dit interval en hoe minder precies de schatting van het effect. De *grote verticale lijn* geeft de waarde aan waarbij er geen effect is, in dit geval bij een odds ratio van 1. Als deze waarde tot het betrouwbaarheidsinterval behoort, is er geen significant verschil tussen controle- en interventiegroep. Staat de zwarte ruit daarentegen volledig links (rechts) van deze lijn, dan heeft controle (behandeling) een significant effect op de uitkomstmaat.

TERUG NAAR DE PATIËNT

Wat gaan we onze patiënt nu vertellen? Het enige waarover we schijnbaar zeker zijn, is dat met 25 mg sumatriptan minder nevenwerkingen optreden. Voor de effectschatting op hoofdpijnvermindering en functieverlies hebben we jammer genoeg onvoldoende informatie, vermits de twee studies die met een grote groep patiënten tot andere resultaten kwamen, niet werden gepoold. Wat het effect zou zijn mocht dat wel gebeurd zijn, kunnen we onrechtstreeks afleiden uit het resultaat van de analyse op de nevenwerkingen. Zonder die twee studies was ook daar geen significant verschil gevonden. We durven de besluiten van de auteurs dus niet over te nemen. Het is daarom niet mogelijk een uitspraak te doen op basis van deze analyses.

P I C O

- P man van 38 jaar met recidiverende migraineaanvallen
- I oraal sumatriptan 100 mg
- C oraal sumatriptan 25 mg
- O hoofdpijn en functieverlies

B r o n n e n

Syntheseonderzoek

RICHTLIJNEN

- 1 WVVH aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie.

2 NHG-standaarden:

*Migraine (M19)*²⁰. In deze richtlijn worden de triptanen als derde keuze vermeld. Eerste keuze zijn paracetamol en een anti-emeticum, tweede keuze een NSAID en een anti-emeticum. De dosis voor sumatriptan is 50-100 mg, met een maximum van 300 mg per 24 uur.

3 SIGN: geen informatie.

4 National Guideline Clearinghouse:

- *Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache*²¹. Het gebruik van sumatriptan wordt aanbevolen als tweede stap in de behandeling, na NSAID's. Er wordt geen dosis aangegeven.
- *Migraine headache*²². In het behandelingsschema staan de triptanen vermeld, maar er is geen bijkomende informatie over de dosis.

KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ORIGINELE ARTIKELS

1 Minerva:

*Triptanen in de behandeling van migraine*²³. Dit is een bespreking van een meta-analyse die de verschillende triptanen onderling behandelt (zie *Andere systematische reviews*). Ten opzichte van sumatriptan 100 mg geeft de dosis van 25 mg een even grote pijnvermindering en een even groot aantal patiënten die (weliswaar van kortere duur) pijnvrij zijn.

2 Clinical Evidence:

*Migraine headache*²⁴. De dosissen van 100 mg en 50 mg zijn effectief voor de behandeling van migraine. Er wordt echter niets gezegd over 25 mg sumatriptan.

3 ACP Journal Club: geen informatie.

SYSTEMATISCHE REVIEWS

1 Cochrane (Database of Systematic Reviews):

*Oral sumatriptan for acute migraine*¹⁵. Deze review bespraken we reeds uitvoerig in het didactisch gedeelte van dit artikel.

2 DARE: geen informatie.

3 Andere systematische reviews of meta-analyses:

- *Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials*²⁵. De auteurs vermelden een lagere effectiviteit met 25 mg sumatriptan, maar ook minder nevenwerkingen.
- *Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy*²⁶. Deze meta-analyse vergelijkt de verschillende dosissen van sumatriptan met rizatriptan. Onrechtstreeks kunnen we een vergelijking maken, maar zonder dat we dit met harde analyses kunnen

staven. Pijnvrije respons na twee uur: 100 mg 33 %, 25 mg 27 %; symptoomvrij na twee uur: 24 % vs 22 %; pijnvrije respons gedurende 24 uur: 23 % vs 20 %.

Hier kan de zoektocht worden beëindigd: er is voldoende informatie om een beleid bij de patiënt in te stellen.

Origineel onderzoek

Bij het origineel onderzoek vinden we geen nieuwe studies, behalve diegene die in de review van McCrory DC en Gray RN werden opgenomen¹⁵.

- *Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths*¹⁶. In deze studie vindt men geen verschil in effectiviteit of nevenwerkingen.
- *Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study*¹⁷. Ook hier geen verschil tussen 25 of 100 mg sumatriptan.
- *Patient preference for oral sumatriptan 25 mg, 50 mg, or 100 mg in the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study*¹⁸. Deze studie vindt wel een verschil in effectiviteit ten voordele van de 100 mg dosis en een verschil op vlak van nevenwerkingen ten voordele van de 25 mg dosis. Hoewel dit buiten onze vraagstelling valt, besluiten de auteurs dat de 50 mg dosis het beste profiel heeft qua effectiviteit en nevenwerkingen.
- *Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan*¹⁹. Deze studie komt tot dezelfde bevindingen als de vorige.

R e s u l t a a t

Het was geen gemakkelijke opdracht. Er is weinig informatie over de vergelijking tussen 25 mg en 100 mg sumatriptan. De beschikbare studies werden samengebracht in een systematische review, maar de resultaten helpen ons niet echt vooruit. We gaan ervan uit dat met de 25 mg dosis minder nevenwerkingen te verwachten zijn. Over verschillen in effectiviteit kunnen wij ons op basis van deze review niet uitspreken. De individuele studies doen vermoeden dat de 25 mg dosis waarschijnlijk minder effectief is. Na het bekijken van de originele studies vinden we evenmin een verschil in effect tussen 25 mg en 100 mg sumatriptan. Nochtans was dit de reden waarom we verder bleven zoeken, ook al hadden we na Minerva al een gedeeltelijk antwoord op onze vraag. We wilden immers de voor- en nadelen van de lagere dosis afwegen, om precies te weten wat de patiënt mag verwachten.

T e r u g n a a r d e p a t i ë n t

We brengen deze boodschap over aan Jan: sumatriptan 25 mg geeft minder bijwerkingen, maar heeft waarschijnlijk ook een lagere effectiviteit. Over de bijwerkingen kunnen we concreet zijn: bij 25 mg sumatriptan vertonen drie op tien patiënten bijwerkingen in vergelijking met vier op tien bij 100 mg sumatriptan. Over het verschil in effectiviteit kunnen we jammer genoeg geen cijfers geven. Gezien de positieve ervaring van Jan met 25 mg sumatriptan, besluiten we samen om hier voorlopig mee door te gaan. Mocht er bij een volgende aanval toch te weinig effect zijn, kunnen we de dosis opdrijven.

AUTEURS

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) en is tevens onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

F. Cools is neonatoloog aan de Vrije Universiteit Brussel en daarnaast staflid van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM);

E. Vermeire is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens staflid van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM);

F. Buntinx is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

B. Aertgeerts is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en tevens directeur van het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM).

L i t e r a t u u r

- 1 Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scaled and checklists. *Control Clin Trials* 1995;16:62-73.
- 2 Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *Int J Techn Assess Health Care* 1996;12:195-208.
- 3 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman D. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
- 4 Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad A, Moher M, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609-13.
- 5 Van Driel M. De meta-analyse mammografisch doorgeelicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;27(2):268-9.
- 6 Van Driel M. Minerva: Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. Leuven: ICHO, 2001.

- 7 Hopayian K. The need for caution in interpreting high quality systematic reviews. *BMJ* 2001;323:681-4.
- 8 DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- 9 Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort of clinical research projects. *BMJ* 1997;315:640-5.
- 10 Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
- 11 Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
- 12 Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 1987;295:654-6.
- 13 Jadad AR, Cook DJ, Brownman GP. A guide to interpreting discordant systematic reviews. *Can Med Assoc J* 1997;156:1411-6.
- 14 Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. *JAMA* 1998;280:278-80.
- 15 McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD002915.
- 16 Cutler N, Mushet GR, Davis R, Clements B, Whitcher L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dosage strengths. *Neurology* 1995;45(8Suppl7):S5-9.
- 17 Sargent J, Kirchner JR, Davis R, Kirkhart B. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine: results of a multicenter study. *Neurology* 1995;45(8Suppl7):S10-4.
- 18 Salonen R, Ashford EA, Gibbs M, Hassani H. Patient preference for oral sumatriptan 25 mg, 50 mg, or 100 mg in the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. Sumatriptan Tablets S2CM11 Study Group. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;105:16-24.
- 19 Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998;38(3):184-90.
- 20 NHG-Standaard. Migraine (M19), oktober 1999. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M19/start.htm>
- 21 Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137(10):840-52.
- 22 Migraine headache. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), July 2002.
- 23 Heyrman J. Triptanen in de behandeling van migraine. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;1(2):21-4.
- 24 Morillo L. Migraine headache. London: BMJ Clinical Evidence, 2003.
- 25 Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22(8):633-58.
- 26 Adelman JU, Lipton RB, Ferrari MD, Diener HC, McCarroll KA, Vandormael K, Lines CR. Comparison of rizatriptan and other triptans on stringent measures of efficacy. *Neurology* 2001;57(8):1377-83.

Deze reeks is gemaakt in samenwerking met het Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM): www.cebam.be



Uitkomsten in een (meta-analyse van) interventieonderzoek

Naar: Van Driel M. MINERVA Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. Leuven: ICHO, 2001. De Minerva Verklarende Woordenlijst voor Evidence-Based Medicine is eveneens beschikbaar op: www.minerva-ebm.be

Risico

In een (meta-analyse van) *interventieonderzoek* (RCT), waar het effect van een interventie wordt onderzocht op een bepaalde (meestal gewenste) uitkomst (zoals bijvoorbeeld 'genezing' of 'verdwijnen van de hoofdpijn'), kan men de kans (*risico* of *odds*) op deze uitkomst berekenen voor de interventiegroep en de controlegroep (zie 2x2-tabel). De kans op de uitkomst in de interventiegroep is $R_i = a/a+b$. De kans op diezelfde uitkomst in de controlegroep is $R_c = c/c+d$.

	Genezen	Niet genezen	
Interventiegroep	a	b	a+b
Controlegroep	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Tabel: 2x2-tabel met de berekening van het risico/de odds.

Relatieve risico en risicoverschil

Het quotiënt van deze twee (absolute) risico's noemt men het *relatieve risico* (RR) (R_i/R_c). In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie.

Het *risicoverschil* is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de blootgestelde groep of de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de niet-blootgestelde groep of controlegroep ($R_i - R_c$). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil de *absolute risicoreductie* (ARR of Absolute Risk Reduction), bij toename de *absolute risicotoename* (ARI of Absolute Risk Increase). Het *absolute risicoverschil* (ARR of ARI) wordt berekend als de absolute waarde van $R_i - R_c$.

NNT en NNH

Op basis van het absolute risicoverschil kan ook het *Number Needed to Treat* (NNT) ($1/ARR$) of het *Number Needed to Harm* (NNH) ($1/ARI$) berekend worden. Het NNT geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen binnen de follow-up periode van de studie. Het NNH geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (bijvoorbeeld een schadelijke nevenwerking) ten gevolge van een interventie binnen de follow-up periode van de studie.

Odds

Men kan de kans op het optreden van een gebeurtenis ook uitdrukken in odds. De odds op de uitkomst in de interventiegroep is a/b . De odds op de uitkomst in de controlegroep: c/d . De *odds ratio* (OR) is de verhouding van twee odds, namelijk $(a/b)/(c/d)$, ofwel ad/bc .

Toepassing

Laat ons bij wijze van voorbeeld de resultaten van de meta-analyse van McCrory DC en Gray RN in verband met de neveneffecten van sumatriptan 100 mg versus 25 mg in een 2x2-tabel zetten:

	Neveneffecten	Geen neveneffecten	
Sumatriptan 100 mg	252	434	686
Sumatriptan 25 mg	188	506	694

Het risico van neveneffecten in de groep met 100 mg sumatriptan is $a/a+b = 252/686 = 0,37$. Het risico van neveneffecten in de groep met 25 mg sumatriptan is $c/c+d = 188/694 = 0,27$. Het relatieve risico voor neveneffecten in de groep met 100 mg ten opzichte van de groep met 25 mg sumatriptan is $0,37/0,27 = 1,37$. Het absolute risicoverschil van de twee interventies is $|0,37 - 0,27| = 0,10$ (dit is een absolute risicotoename). Het Number Needed to Harm is $1/0,10 = 10$. De odds voor het optreden van neveneffecten bij 100 mg sumatriptan is $252/434$. De odds voor het optreden van neveneffecten bij 25 mg sumatriptan is $188/506$. De odds ratio voor het optreden van neveneffecten bij 100 mg ten opzichte van 25 mg sumatriptan is $(252/434)/(188/506) = 1,56$.