

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Februari 2013
volume 12 ~ nummer 1

www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Evaluatie van een behandeling en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten Pierre Chevalier	1
MINERVA	Sumatriptan oraal voor migraineaanvallen Anne Vanwelde	2
	Idiopathische spierkrampen bij volwassenen: een reëel therapeutisch probleem Michel De Jonghe	4
	Anticholinergica voor een acute astma-aanval bij kinderen ouder dan twee jaar? Pierre Chevalier, Frédéric Pierart	6
	Effect van fysieke training op depressieve symptomen bij chronisch zieke patiënten Corentin Duyver	8
	Chronische wonde: al of niet geïnfecteerd? Sophie Leconte	10
EBM-BEGRIPPEN	C statistiek Pierre Chevalier	12
VERKLARENDE WOORDENLIJST		13



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofredactie: Pierre Chevalier
Adjunct-hoofredactie: Michel De Jonghe
- Redactieraad: Gilles Henrard, Pascal Semaille

Belangenconflict

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

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~ 09 332 24 55
~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

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

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

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

Evaluatie van een behandeling en betrouwbaarheid van de meetinstrumenten

of hoe een depressie behandelen
zonder te weten hoe deze te meten...

Drempelwaarden voor de effectgrootte van de behandeling maar niet voor de werkzaamheid

Met hun meta-analyse over de werkzaamheid van antidepressiva gooiden Kirsch et al. in 2008 de knuppel in het hoenderhok van de antidepressiva¹. Minerva besprak deze meta-analyse en wees op het probleem van de drempelwaarde om een klinisch relevant effect van antidepressiva aan te tonen². De drempel voor klinisch relevante winst van antidepressiva versus placebo die Kirsch et al. in hun meta-analyse kozen, was slechts bereikt bij patiënten met een zeer ernstige depressie. De auteurs namen dit arbitraire afkappunt over van NICE. Cohen et al. introduceerden deze drempelwaarden (een gestandaardiseerd gemiddeld verschil van 0,20 voor weinig effect, 0,50 voor een matig effect en 0,80 voor een groot effect) echter niet om een verschil in klinische werkzaamheid aan te tonen, maar wel om de effectgrootte van behandelingen onderling te kunnen vergelijken³. Kirsch et al. volgden de auteurs van de NICE-aanbevelingen in hun keuze voor een afkappunt van 0,50 om te bewijzen dat een behandeling werkzaam is. De keuze voor een drempelwaarde waarvan de klinische relevantie voor discussie vatbaar is, zorgde ervoor dat de betrouwbaarheid van hun conclusies in vraag werd gesteld.

Betrouwbaarheid van het meetinstrument

Bij de kritische evaluatie van de werkzaamheid van antidepressiva komt de betrouwbaarheid van de gebruikte meetinstrumenten als nieuw discussiepunt naar voor.

Minerva verwees in een bespreking over de behandeling van mineure depressie naar de meta-analyse van Fournier et al.^{4,5}. Ook deze meta-analyse toonde aan dat bij patiënten met milde of matige depressie de te verwachten winst van antidepressiva ten opzichte van placebo kleiner is dan Cohen's drempelwaarde van 0,20.

In functie van de initiële scores op de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) zien de drempelwaarden voor werkzaamheid er als volgt uit: een matig effect (Cohen waarde 0,50) vanaf een initiële HDRS-score van 25, en een groter effect (Cohen waarde 0,81) vanaf een initiële HDRS-score van 27, wat overeenkomt met een zeer ernstige depressie (HDRS-score ≥ 25).

Eind 2011 stelden Scandinavische onderzoekers zich vragen bij het gebruik van de HDRS als meetinstrument in verschillende studies (o.a. in de meta-analyse van Fournier et al.)⁶. Ze kregen toegang tot de initiële scores en de evolutie van de HDRS-vragenlijst van 597 patiënten (vijf van de zes RCT's van de meta-analyse van Fournier et al.) en stelden vast dat de precisie van de HDRS afneemt naarmate de ernst van de depressie vermindert, dus naarmate de patiënt verbetert. Het lijkt dus weinig betrouwbaar om op die manier de klinische

evolutie te vergelijken van patiënten die starten op verschillende niveaus van depressie. De auteurs merken verder nog op dat de patiënten in de verschillende RCT's de HDRS-items op een andere manier interpreteerden. Dat zorgt voor een bijkomend risico van bias. Ze besluiten dat de geringe werkzaamheid kan te wijten zijn aan de beperkte precisie van het meetinstrument en aan de lage sensitiviteit om verandering te meten, vooral bij milde tot matige depressie.

Op de consensusconferentie van het RIZIV over antidepressiva in 2006, wees Van Praag op de onzekerheden in de diagnostiek van depressie^{7,8}. De diagnostische beelden zijn volgens Van Praag qua symptomen heterogeen, ze overlappen elkaar en ze zijn onvoldoende afgebakend, ook van het normale. Volgens hem wordt de factor 'ernst' te weinig in rekening gebracht, worden de symptomen niet 'gewogen', dat wil zeggen niet beoordeeld in functie van hun diagnostische waarde, krijgen de oorzakelijke factoren weinig aandacht en heeft het diagnostische beeld weinig voorspellende waarde. Van Praag beklemtoonde dat het nodig is om bij de evaluatie van de oorzaken rekening te houden met het stressniveau en de ernst van de stressfactoren, met het persoonlijke weerstandsvermogen en met de mogelijke invloed van persoonlijkheidsfactoren op de depressieve stoornis. Hij besloot dat het hoog tijd is om de diagnostische aanpak van depressie te veranderen.

Tot op de dag van vandaag heeft men daar nog maar weinig gehoor aan gegeven...

Referenties

1. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:260-7.
2. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7(8):118-9.
3. Turner EH, Rosenthal R. Efficacy of antidepressants. [Editorial] *BMJ* 2008;336:516-7.
4. Declercq T, Poelman T. Zijn antidepressiva en benzodiazepines effectief voor de behandeling van mineure depressie? *Minerva* 2011;10(7):84-5.
5. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
6. Isacsson C, Adler M. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2012;25:453-9.
7. Het doelmatig gebruik van antidepressiva voor de behandeling van depressie. Consensusconferentie RIZIV, Brussel 11 mei 2006.
8. Van Praag HM. Onvrede met de diagnostiek van depressie. Implicaties voor het onderzoek van antidepressiva. Consensusconferentie RIZIV 11 mei 2006. Het doelmatig gebruik van antidepressiva voor de behandeling van depressie.

Klinische vraag

Welke zijn bij volwassenen de werkzaamheid en de tolerantie van sumatriptan oraal versus placebo of een andere actieve interventie voor de behandeling van een migraineaanval?

Referentie Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2.

Duiding Anne Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Achtergrond

Toediening van analgetica (zoals paracetamol of acetylsalicylzuur) is de eerste stap voor de behandeling van pijn bij een migraine-aanval; NSAID's zijn eventueel een tweede optie. In beide gevallen kan men een anti-emeticum toevoegen. Triptanen oraal of nasaal zijn momenteel de volgende stap¹. Wat is bij volwassenen de plaats van sumatriptan oraal bij de keuze tussen de beschikbare orale triptanen?

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database, online databanken (tot 13 oktober 2011)
- referentielijsten van klinische studies.

Geselecteerde studies

- dubbelblinde RCT's die sumatriptan oraal vergelijken met placebo (24 studies) en/of een actieve controle (13 studies met alleen actieve controle en 24 studies met actieve en placebocontrole) voor de behandeling van migraine; minstens tien deelnemers in iedere studie-arm
- exclusie van studies met sumatriptan als profylactische behandeling
- inclusie van 61 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 37 250 deelnemers; minstens 18 jaar (gemiddelde leeftijd van 33 tot 43 jaar); 70 tot 100% vrouwen; met migraine volgens de criteria van de International Headache Society of volgens andere diagnostische criteria; geen beperking qua type migraine; inclusie van deelnemers met profylactische behandeling
- exclusie: o.a. zwangerschap, borstvoeding, cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoening, ongecontroleerde hypertensie, leverlijden, syndroom van Raynaud en oftalmische, basilaire of hemiplegische migraine
- meest gebruikte doseringen: 50 en 100 mg
- directe vergelijking mogelijk (voor sommige uitkomstmaten) met: rizatriptan 5 en 10 mg, aspirine bruis 1 g, zolmitriptan 2,5 en 5 mg, eletriptan 40 en 80 mg, almotriptan 12,5 mg en paracetamol 1 g + metoclopramide 10 mg, aspirine 900 mg + metoclopramide 10 mg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnvrij na 2 uur, vermindering van de pijn na 1 en 2 uur; nog steeds pijnvrij na 24 uur, blijvende pijnvermindering na 24 uur; pijnmeting door de patiënt; resultaten uitgedrukt in **relatief risico** en **NNT**
- secundaire uitkomstmaten: gebruik van noodmedicatie, ongewenste effecten, stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten, aan migraine geassocieerde symptomen en functionele beperkingen.

Resultaten

- sumatriptan versus placebo
 - ~ sumatriptan 50 mg versus placebo: NNT van 6,1 (5,5 tot 6,9) voor de uitkomstmaat 'pijnvrij na 2 uur'; NNT van 7,5 en 4,0 voor 'vermindering van de pijn na 1 en 2 uur'; NNT van

9,5 (7,7 tot 12) voor 'blijvend pijnvrij na 24 uur' en van 6,0 (5,0 tot 7,6) voor 'blijvende pijnvermindering na 24 uur'

- ~ sumatriptan 100 mg versus placebo: NNT van 4,7 (4,3 tot 5,1) voor de uitkomst 'pijnvrij na 2 uur'; NNT van 6,8 en van 3,5 voor 'vermindering van de pijn na 1 en 2 uur'; NNT van 6,5 (5,6 tot 7,8) voor 'blijvend pijnvrij na 24 uur' en van 5,2 (4,6 tot 6,0) voor 'blijvende pijnvermindering na 24 uur'
- ~ vergelijking van verschillende doseringen: sumatriptan 25 mg even werkzaam als 50 mg; 100 mg superieur aan 50 mg voor sommige uitkomstmaten na 2 en na 24 uur
- ~ behandeling van migraine op het ogenblik van milde pijn (pijnvrij na 2 uur en nog steeds pijnvrij na 24 uur) is effectiever dan behandeling op het ogenblik van matige tot ernstige migraine
- ~ minder aan migraine geassocieerde symptomen: nausea, foto- en fonobie; minder gebruik van andere behandelingen; respons afhankelijk van de dosis (25 mg tot 100 mg)
- ~ ongewenste effecten: over het algemeen van voorbijgaande aard en mild, frequenter met sumatriptan en dosisafhankelijk.
- sumatriptan versus actieve vergelijking:
 - ~ rizatriptan 10 mg superieur aan sumatriptan 25, 50 en 100 mg
 - ~ sumatriptan 50 mg versus aspirine bruis 1 g: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten
 - ~ sumatriptan versus zolmitriptan 2,5 en 5 mg en almotriptan 12,5 mg: geen verschil
 - ~ sumatriptan 50 en 100 mg versus eletriptan 40 en 80 mg: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten
 - ~ sumatriptan 100 mg versus paracetamol (of aspirine) + metoclopramide: resultaten verschillend naargelang de uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat sumatriptan oraal effectief is om een migraineaanval te stoppen door het verminderen van pijn, nausea, foto- en fonofobie en functionele beperkingen, maar meer ongewenste effecten teweegbrengt.

Financiering van de studie Oxford Pain Relief Trust (UK), Cochrane Review Incentive Scheme 2010 (UK), Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache (UK).

Belangenconflicten van de auteurs twee van de drie auteurs verklaren onderzoeksgelden te hebben ontvangen van liefdadigheidsorganisaties, overheidsinstanties en farmaceutische firma's. Eén van deze twee auteurs was 'consultant' voor verschillende farmaceutische firma's waaronder GSK, de producent van sumatriptan. De derde auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid en systematisch in de literatuur, zonder taalrestrictie. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies aan de hand van de Jadad-score en verwerkten alle gegevens. Het risico van bias onderzochten ze aan de hand van de sequentie van toewijzing, de geheimhouding van toewijzing, de blinding en de studiegrootte. Bij deze systematische review van de Cochrane Collaboration lijkt de evaluatie van de methodologische kwaliteit echter veel minder goed te zijn dan wat we meestal terugvinden bij de recentere Cochrane reviews. De auteurs geven in hun discussiegedeelte aan dat de oorspronkelijke studies niet altijd duidelijk de periode vermelden waarin gegevens verzameld werden. Het is mogelijk dat dit pas gebeurde na de inname van andere geneesmiddelen of na een tweede dosis van het onderzochte geneesmiddel. Het verband tussen de werkzaamheid en de onderzochte dosis komt dus op de helling te staan. De auteurs evalueren de heterogeniteit van de effecten op een visuele manier (**plot van L'Abbé**). Voor de vergelijking van sumatriptan met een andere actieve behandeling melden de auteurs dat ze niet corrigeerden voor multipale vergelijkingen en dat "veel van de significante resultaten een correctie voor multipale vergelijkingen niet zouden doorstaan".

Resultaten in perspectief

Bij de bespreking van de meta-analyse van Ferrari et al. (2001) over het effect van triptanen bij migraine, besloot Minerva dat triptanen pas aangewezen zijn in derde instantie, na falen van aspirine (eerste optie) en NSAID's (tweede optie)^{2,3}. Indien een triptaan aangewezen is, kunnen op basis van deze meta-analyse sumatriptan 50 en 100 mg als eerstekeuzebehandeling worden aanbevolen.

In 2003 publiceerden McCrory et al. voor de Cochrane Collaboration een systematische review over sumatriptan oraal als behandeling voor een migraineaanval⁴. Hun resultaten wezen in dezelfde richting als de resultaten van de hier besproken meta-analyse. In vergelijking met de huidige gegevens hebben McCrory et al. echter het effect van sumatriptan 50 mg op het eindpunt 'pijn vrij na 32 uur' overschat en de ongewenste effecten van sumatriptan 100 mg versus placebo onderschat.

Minerva besprak een meta-analyse van individuele patiëntgegevens over het effect van aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraineaanval^{5,6}. Aspirine bruis 1 g was even effectief als sumatriptan p.o. 50 mg. Door de methodologische beperkingen van de meta-analyse is deze conclusie echter twijfelachtig. We publiceerden ook een korte duiding van een systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van aspirine met of zonder metoclopramide^{7,8}. Sumatriptan 100 mg (maar niet 50 mg) had meer effect op het verdwijnen van de pijn tijdens de eerste 2 uur dan aspirine. Voor het verminderen van hoofdpijn na 2 uur was het verschil tussen sumatriptan 50 of 100 mg en aspirine echter niet significant.

Op basis van een meta-analyse van Ferrari et al. (2002), beveelt SIGNalmotriptan 12,5 mg, eletriptan 40-80 mg of rizatriptan 10 mg aan als eerstekeuze orale triptanen (hoogste niveau van bewijskracht)^{9,10}.

De hier besproken meta-analyse van de Cochrane Collaboration handelt alleen over sumatriptan oraal. De resultaten wijzen op een duidelijke superioriteit ten opzichte van placebo, met ongewenste effecten die niet ernstig waren en afnamen na de behandeling van meerdere aanvallen. Ten opzichte van andere

triptanen leek alleen rizatriptan 10 mg superieur te zijn aan sumatriptan voor alle vermelde eindpunten, inclusief pijnvrij na twee uur en vermindering van de pijn na 1 uur en na 2 uur. De studies hanteerden echter soms verschillende eindpunten (dus ook voor de vergelijking van de geneesmiddelen en de doseringen), wat een globale vergelijking van de verschillende behandelingen onmogelijk maakt.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit en met talrijke studies bevestigt dat sumatriptan in vergelijking met placebo effectief is voor de behandeling van een migraine-aanval bij volwassenen. De superioriteit ten opzichte van andere actieve medicamenteuze interventies (met inbegrip van andere triptanen) is niet duidelijk aangetoond. Rizatriptan oraal 10 mg (niet terugbetaald in België) blijkt nog effectiever te zijn dan de verschillende doseringen van sumatriptan oraal.

Voor de praktijk

In de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering stelt Domus Medica als eerste optie bij de aanpak van migraine voor om een eenvoudig analgeticum (NSAID) toe te dienen (GRADE 1A)¹¹. Indien nodig kan een anti-emeticum worden toegevoegd. Bij onvoldoende respons raadt men aan om over te schakelen naar een specifieke behandeling met triptanen (GRADE 1A). In het opvolg rapport van deze aanbeveling (mei 2012) staat dat men de startbehandeling kan kiezen in functie van de ernst van de aanval: bij een ernstige, invaliderende aanval worden triptanen aanbevolen¹². Deze meta-analyse bevestigt de werkzaamheid van sumatriptan oraal voor deze indicatie. Alleen rizatriptan zou nog werkzamer kunnen zijn. Dit geneesmiddel is in België niet terugbetaald.

Referenties

1. Transparantiefiche. Geneesmiddelen bij migraine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie, mei 2012.
2. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-75.
3. Heyrman J. Triptanen in de behandeling van migraine. *Minerva* 2002;1(9):21-4.
4. McCrory DC, Cray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 3.
5. Vanwelde A. Aspirine bruis voor de behandeling van een acute migraine-aanval? *Minerva* 2009;8(3):30-1.
6. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007;254:705-12.
7. Chevalier P. Migraine: aspirine met of zonder metoclopramide. *Minerva online* 28/08/2010.
8. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 4.
9. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-58.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The diagnosis and management of headache in adults. SIGN, clinical guideline n° 107, November 2008.
11. Van Leeuwen E, Paemeleire K, Van Royen P, et al. Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Nu* 2010;39:S37-S56.
12. Van Royen P, Leysen P, van Leeuwen E. Opvolg rapport. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering 'Aanpak van migraine in de huisartsenpraktijk'. Domus Medica, mei 2012.

Idiopathische spierkrampen bij volwassenen: een reëel therapeutisch probleem

Klinische vraag

Welke symptomatische behandeling is geschikt voor spierkrampen bij volwassenen?

Referentie Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2010;74:691-6.

Duiding Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Spierkrampen zijn onvrijwillige en dikwijls pijnlijke spiercontracties die meestal 's nachts optreden. Sinds 1930-40 gebruikt men voor deze indicatie kinine. Het FDA keurde echter eind 2006 het off-label gebruik van kininesulfaat en zijn derivaten af voor de behandeling van spierkrampen omwille van de registratie van ongewenste effecten (onder andere talrijke sterfgevallen). De auteurs van richtlijnen menen dat artsen sindsdien voor een reëel therapeutisch probleem staan. Daarom liet de American Academy of Neurology een systematische review uitvoeren over de voordelen en de risico's van alle beschikbare behandelingen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review, geen meta-analyse mogelijk

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE van 1950 tot 31 mei 2008
- Engelstalige, Franstalige, Spaanse en Duitse publicaties
- zoektermen: spierkramp, behandeling, medicamenteuze behandeling, preventie en controle.

Geselecteerde studies

- preselectie van 558 studies + cross-referentie met toevoeging van 5 nieuwe studies
- inclusie van prospectieve, klinische studies met spierkrampen als primaire of secundaire uitkomstmaat
- exclusie van systematische reviews, meta-analyses, case reports, studies waarin de klinische fenomenen niet overeenkwamen met spierkrampen, krampen als gevolg van zwangerschap of van een bepaalde medische pathologie
- selectie van 24 studies
- analyse van de 24 studies door drie panelleden onafhankelijk van elkaar
- classificatie van de studies in functie van het niveau van bewijskracht van de American Academy of Neurology¹.

Bestudeerde populatie

- de geïncludeerde populatie is niet beschreven in het artikel (zelfs niet in de supplementaire gegevens op de website van het tijdschrift).

Uitkomstmeting

- werkzaamheid van niet-farmacologische behandelingen, van kinine en van andere mogelijke behandelingen
- ongewenste effecten van kinine.

Resultaten

- niet-farmacologische behandelingen: onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken
- kinine en kininederivaten:
 - ~ werkzaamheid voor de behandeling van spierkrampen: 2 klasse I-studies
 - 1 studie met 300 mg kininederivaat per dag gedurende 3 weken: gemiddeld 5 krampen minder per dag (95% BI van 2 tot 8) en 1 dag minder krampen (95% BI van 0 tot 3) gedurende de volledige behandelingsperiode

- 1 studie met 400 mg kinine per dag gedurende 2 weken: gemiddeld 8 krampen minder per dag (95% BI van 7 tot 10) ten opzichte van 6 krampen minder in de placebo-groep (95% BI van de 3 tot 7); de winst lijkt matig
- ~ ongewenste effecten in de prospectieve studies en in de case reports: *zie bespreking*
- andere behandelingen: verschillende klasse II-studies tonen aan dat naftidrofuryl, vitamine B-complexen, lidocaïne en diltiazem (elk in 1 studie) werkzaam zijn voor de behandeling van spierkrampen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat kininederivaten, ondanks hun bewezen effect voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen (niveau A), toxische nevenwerkingen hebben en daarom te vermijden zijn. Bij bepaalde patiënten is kinine wel te overwegen als individueel aangepaste behandeling, na nauwkeurige afweging van mogelijke ongewenste effecten. Naftidrofuryl, vitamine B-complexen, lidocaïne en diltiazem komen eveneens in aanmerking (niveau C). Andere studies zijn nodig om te onderzoeken welke moleculen werkzaam en veilig zijn voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen.

Financiering van de studie The American Academy of Neurology (AAN) aanvaardt geen commerciële steun voor de productie van haar richtlijnen.

Belangenconflicten van de auteurs twee van de drie auteurs kregen om verschillende redenen vergoedingen van wetenschappelijke organisaties, overheidsinstanties (NIH) en farmaceutische bedrijven (Pfizer). Eén auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review is matig. De auteurs zochten in 2 databanken over een lange periode en in- en excludeerden de studies op basis van vooraf vastgelegde criteria. Ze controleerden de methodologische kwaliteit van de publicaties, onafhankelijk van elkaar, op **sequentie van de randomisatie**, geheimhouding van de toewijzing (**concealment of allocation**), patiëntkenmerken, blinding van patiënten en beoordelaars, duidelijke definiëring van de uitkomstmaten, kwaliteit van de evaluatie van de resultaten en in rekening brengen van withdrawal en dropout. In een finale bijeenkomst losten de auteurs hun verschillen op in consensus en classificeerden ze alle geselecteerde studies volgens een vooraf vastgelegd schema. Enkele methodologische beperkingen: we weten niet wie de gegevensextractie deed, studies met een open-label protocol waren toegelaten en er was geen minimum aantal patiënten vereist in de studie-armen van de vergelijkende studies. Het protocol van de meta-analyse is niet nauwkeurig beschreven. De gegevens over studieduur, soort studie, uitkomstmaten en resultaten zijn opgenomen als bijlagen op de website. De auteurs vermelden niet waarom ze geen meta-analyses en andere systematische reviews selecteerden. Ten slotte vinden we in het abstract niets terug over de resultaten van niet-medicamenteuze behandelingen.

Resultaten in perspectief

Idiopatische spierkrampen komen frequent voor, komen en gaan, zijn onverwacht en vervelend, maar niet ernstig^{2,3}. Eerst en vooral moeten we de mogelijke oorzaak nagaan: gebruik van bepaalde geneesmiddelen of insecticiden op basis van diëthyltoluamide (DEET), een ongepaste kamertemperatuur, rabdomyolyse, of een onderliggende aandoening waarvan spierkrampen maar een symptoom zijn^{2,4}. We mogen spierkrampen niet verwarren met spierpijn, samentrekkingen, krampen door beroepsactiviteiten, claudicatio of met het 'restless legs syndrome'². De auteurs vonden zeer weinig over de werkzaamheid van niet-farmacologische behandelingen. Hydratatie om krampen bij inspanning te vermijden, is niet formeel onderzocht, en de enige studie over stretching had teveel methodologische beperkingen om conclusies te kunnen trekken. De meeste opgenomen studies over medicamenteuze behandelingen zijn van matige kwaliteit. Drie studies kregen het label 'klasse I-studie'. Twee daarvan onderzochten het effect van kininederivaten. Het was dus niet mogelijk om een meta-analyse uit te voeren. De auteurs presenteren hun resultaten per vraag en nadien volgens de kwaliteit van de studies. De onderzochte populaties zijn niet correct beschreven (bijvoorbeeld leeftijd en geslacht ontbreken). Het aantal patiënten per studie is soms belachelijk laag: 8 of 9. Slechts 4 studies tellen meer dan 100 patiënten. Sommige studies sluiten patiënten uit die het onderzochte geneesmiddel (kinine, gabapentine) niet verdragen of er niet op reageren. Dat leidt tot nog meer vertekening van de resultaten. Slechts 1 studie (een klasse III-studie) vond plaats in de huisartspraktijk. We kunnen de resultaten dus niet extrapoleren naar de huisartspopulatie. De meeste studies onderzoeken het aantal spierkrampen, meestal gedurende de totale studieduur. Deze varieert van 2 tot 6 maanden, behalve bij gabapentine (6 en 9 maanden) en bij levetiracetam (9 maanden). Spierkrampen keren echter altijd terug, weliswaar fluctuerend en onverwacht³. Ten slotte is er nergens sprake van de gevolgen van spierkrampen op de kwaliteit van leven.

In 2012 voerden Blyon et al. een systematische review uit voor de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van verschillende niet-farmacologische interventies voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen⁵. Ze konden maar één studie selecteren, die ook opgenomen is in de hier besproken publicatie. De besluiten komen overeen: de bewijskracht voor niet-farmacologische behandeling van spierkrampen bij volwassenen is beperkt.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2010 een andere meta-analyse over het effect van kinine voor de behandeling van spierkrampen op basis van 23 studies (1586 patiënten)⁶. Vijf studies (58% van de patiënten) waren niet gepubliceerd. Voor de vergelijking van kinine met placebo (20 studies) besluiten de auteurs dat kinine (200 tot 500 mg per dag) de frequentie van spierkrampen significant vermindert met 28%, de intensiteit van de krampen met 10%, en het aantal dagen zonder krampen optrekt met 20%. Binnen maximum 60 dagen behandeling met kinine komen er even weinig ongewenste effecten voor als met placebo, indien het niet gaat om trombocytopenie. De bewijskracht is echter hoogstens matig en de optimale duur van de behandeling is niet bekend.

Ongewenste effecten

Een behandeling met kinine kan ernstige ongewenste effecten tot gevolg hebben: verlenging van het QT-interval met risico van hartritmestoornissen, hematologische stoornissen (trombocytopenie, hemolytische anemie, pancytopenie) en gedissimineerde intravasculaire coagulatie. Anafylactische reacties, hypoglykemie, hepatotoxiciteit en nierinsufficiëntie zijn eveneens gemeld.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van matige methodologische kwaliteit en zonder de mogelijkheid voor meta-analyse, toont aan dat kininederivaten hoogstens een matig effect hebben op spierkrampen, bij bepaalde patiënten. Het is niet verantwoord om patiënten bloot te stellen aan de eventueel ernstige, zelfs fatale, ongewenste effecten van kinine.

Voor de praktijk

Deze review leidt tot moeilijk aanvaardbare aanbevelingen: het routinematige gebruik van kininederivaten voor de behandeling van spierkrampen bij volwassenen is te vermijden (hoewel ze nochtans werkzaam lijken) behalve bij patiënten die behoorlijk ingelicht zijn over de (potentieel ernstige!) ongewenste effecten; andere medicamenteuze behandelingen zijn te overwegen, maar dan op basis van alleen één studie van povere kwaliteit voor elk geneesmiddel! Om spierkrampen te voorkomen raadt men aan om de spieren te strekken^{2,5} en te zorgen voor een goede hydratatie². Deze maatregelen zijn tot nu toe amper of helemaal niet geëvalueerd. In de V.S. is kinine sinds 1995 niet meer geregistreerd voor de indicatie spierkrampen en in juli 2010 waarschuwde het FDA opnieuw tegen het gebruik ervan⁷.

Op basis van het hier besproken literatuuroverzicht kunnen we geen enkele medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling aanbevelen voor idiopatische spierkrampen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van alleen anticholinergica via inhalatie versus een andere behandeling bij kinderen met acute astma en ouder dan twee jaar?

Referentie Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, et al. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 4.

Analyse Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain; Frédéric Pierart, Pneumologie pédiatrique, CHC Clinique de l'Espérance, Montegnée

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL); het Cochrane Airways Group Specialised Register of trials dat systematisch zoekt in o.m. MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO; handmatige zoektocht in respiratoire tijdschriften en in abstracts van congressen (tot april 2011)
- referentielijsten van de behouden publicaties.

Geselecteerde studies

- 6 RCT's die het effect van alleen een anticholinergicum vergelijken met een controlebehandeling
- inclusie van 4 RCT's met ipratropium, 1 RCT met atropine en 1 RCT met oxitropium
- dosis ipratropium: tweemaal 20 mcg (= 2 puffs) oplossing voor verneveling van 0,025% (250 mcg per ml) met aangepaste dosis volgens de leeftijd
- vergelijking: een kortwerkend bèta-2-mimeticum alleen toegediend (salbutamol, fenoterol of metaproterenol) of een kortwerkend bèta-2-mimeticum samen met ipratropium
- exclusie van studies bij volwassenen en studies waarin niet werd vergeleken met alleen anticholinergica via inhalatie.

Bestudeerde populatie

- kinderen van 2 tot 18 jaar met een astma-aanval
- rekrutering: meestal op spoeddiensten, of niet vermeld
- patiënten met eender welke graad van ernst, met alleen matig ernstige astma of patiënten bij wie geen hospitalisatie vereist was
- toediening van het geneesmiddel via verneveling (4 studies) of doseeraërosol met voorzetkamer (2 studies).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: therapiefalen en hospitalisatie:
 - ~ therapiefalen anders gedefinieerd in de verschillende studies: nieuwe consultatie op spoeddienst binnen de 12 tot 24 uur, intraveneuze behandeling of hospitalisatie vereist, hospitalisatie vereist, intraveneuze behandeling vereist
 - ~ hospitalisatie: afzonderlijk geëvalueerd als eindpunt, maar ook opgenomen in de definitie van therapiefalen
- secundaire uitkomstmaten: één of meerdere studies evalueerden de ernst van de symptomen (**TAL-score**), het gebruik van andere bronchodilatoren, de verandering in de respiratoire testen (PEF, ESW), de zuurstoftoediening, de hospitalisatieduur, de ongewenste effecten of de behandelingsstop.

Achtergrond

De Belgische aanbeveling over astma bij kinderen is gebaseerd op literatuuronderzoek uit de jaren 1996-97¹. Volgens deze aanbeveling hebben anticholinergica een plaats bij de behandeling van acute astma bij kinderen in het geval van ernstige astma die niet reageert op bèta-2-mimetica alleen, bij zuigelingen met hypersecretoire luchtwegen en bij kinderen die bèta-2-mimetica slecht verdragen omwille van zenuwachtigheid of tremor. Een recentere richtlijn raadt bij matige tot ernstige aanvallen ipratropium aan in associatie met een bèta-2-mimeticum, maar niet als eerste optie². Deze richtlijn wijst erop dat de twee vormen van bronchodilatatie nog niet met elkaar zijn vergeleken. Vandaar het nut van de hier besproken systematische review.

Resultaten

- therapiefalen (incl. hospitalisatie) frequenter met alleen anticholinergica dan met een kortwerkend bèta-2-mimeticum (4 studies, n=171): **OR 2,27** (95% BI van 1,08 tot 4,75) en frequenter met alleen een anticholinergicum dan met een kortwerkend bèta-2-mimeticum + een anticholinergicum (4 studies, n=173): **OR 2,65** (95% BI van 1,2 tot 5,88)
- hospitalisatie (3 studies die ipratropium vergelijken met een kortwerkend bèta-2-mimeticum, maar in één van deze studies was er geen hospitalisatie nodig): geen significant verschil: **OR 5,34** met 95% BI van 0,24 tot 121,0; atropine leidde tot meer hospitalisaties dan een kortwerkend bèta-2-mimeticum (1 studie): **OR 5,50** met 95% BI van 1,11 tot 27,16; de resultaten voor een anticholinergicum versus een kortwerkend bèta-2-mimeticum + een anticholinergicum waren gelijkaardig
- klinische scores of symptoomscores: variabele resultaten met de verschillende meetinstrumenten
- respiratoire functie: betere testen met de associatiebehandeling dan met alleen een anticholinergicum op basis van de individuele studieresultaten (geen pooling van deze resultaten)
- ongewenste effecten: geen significante toename bij toediening van anticholinergica.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat anticholinergica via inhalatie in monotherapie minder werkzaam zijn dan bèta-2-mimetica bij kinderen met een astma-aanval en ouder dan twee jaar. Anticholinergica via inhalatie zijn ook minder werkzaam dan de associatie van een anticholinergicum via inhalatie met een bèta-2-mimeticum. Anticholinergica alleen via inhalatie zijn niet geschikt als monotherapie bij kinderen met acute astma-exacerbaties.

Financiering van de studie Australian Cochrane Airway Scholarship en National Health and Medical Research Council (NHMRC, Australia), met telkens financiële steun aan één auteur.

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers zochten onafhankelijk van elkaar uitgebreid in de literatuur. Om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies te evalueren, richtten ze zich vooral op drie criteria. Ze vonden dat de methodologische kwaliteit moeilijk te beoordelen was; slechts één studie scoort positief op de drie criteria. In één van de zes studies waren de gegevens onvoldoende en de auteurs namen deze dan ook niet op in de samenvattingen en in de meta-analyses. Het aantal patiënten in de studies is klein. De studies die in de meta-analyse zijn opgenomen includeren 20 tot 48 kinderen, behalve één studie met 120 kinderen. De auteurs wilden oorspronkelijk de resultaten poolen voor twee verschillende primaire uitkomstmaten, maar de aard van de studierapportering liet niet toe om een onderscheid te maken tussen deze eindpunten. Zelfs wanneer ze de resultaten samenvoegden, ging het slechts om 171 kinderen, wat verrassend weinig is voor deze frequente aandoening. Een RCT van goede methodologische kwaliteit met een aanzienlijk aantal kinderen had veel informatiever kunnen zijn dan deze systematische review. De meeste studies zeggen niets over de ernst van de astma-aanval. In de twee studies die de context vermelden zijn hoofdzakelijk kinderen opgenomen die zich aanbieden op de spoeddienst van een ziekenhuis. In drie studies is de astma-aanval omschreven als 'matig ernstig'.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze meta-analyse samenvatten is gemakkelijk: anticholinergica zijn minder werkzaam dan kortwerkende bèta-2-mimetica en minder werkzaam dan de associatie van een bèta-2-mimeticum met een anticholinergicum. Een meta-analyse was echter alleen mogelijk voor therapiefalen en dit eindpunt varieerde van 'noodzaak voor een nieuwe consultatie' tot 'hospitalisatie'. De auteurs konden de resultaten van de andere eindpunten niet poolen en voor de klinische scores en de symptomen liepen de resultaten trouwens uiteen. De interpretatie is dus overduidelijk en komt overeen met het besluit van de auteurs: er is een zwak bewijs dat ipratropium (of een ander anticholinergicum) minder geschikt is dan een andere bronchodilaterende behandeling (alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum of de associatie van een kortwerkend bèta-2-mimeticum met een kortwerkend anticholinergicum). Deze meta-analyse beperkt zich tot studies bij kinderen ouder dan twee jaar. De auteurs kozen hiervoor omdat de diagnostiek van astma bij kinderen jonger dan twee jaar niet gebaseerd is op eenduidige criteria. De hier besproken meta-analyse gaat dus niet over kinderen jonger dan twee jaar en geeft evenmin informatie over het effect van de associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum versus alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum bij kinderen ouder dan twee jaar.

Andere studies

De auteurs includeerden alle RCT's die het effect onderzochten van een anticholinergicum in monotherapie voor de behandeling van kinderen met een astma-aanval. Het langwerkende anticholinergicum tiotropium is momenteel alleen geregistreerd voor de indicatie COPD, ook al is dit geneesmiddel onderzocht voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen (niet voor acute astma)^{3,4}.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2005 een meta-analyse over het effect van anticholinergica bij kinderen jonger dan twee jaar met wheezing (N=6, n=321)⁵. Volgens deze auteurs is er onvoldoende bewijs voor een routinematig gebruik van anticholinergica in deze omstandigheden, hoewel de ouders van de

kinderen een voordeel vaststelden van ipratropium ten opzichte van placebo. De associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum was werkzamer dan placebo. Er was geen statistisch significant of klinisch relevant verschil tussen de associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum ten opzichte van alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum. Voor beide vergelijkingen was er geen verschil in hospitalisatieduur.

In 2005 verscheen er een andere meta-analyse over het effect van anticholinergica bij kinderen ouder dan twee jaar, adolescenten en volwassenen met acute astma in de setting van een spoeddienst⁶. De associatie van ipratropium met een kortwerkend bèta-2-mimeticum toegediend om de 20 tot 30 minuten tijdens de eerste 2 uur van een ernstige astma-aanval, had een beter effect dan alleen een kortwerkend bèta-2-mimeticum. Deze meta-analyse includeerde 16 RCT's met in het totaal 1 564 kinderen. Twee van deze RCT's zijn opgenomen in de hier besproken meta-analyse van Teoh et al.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse groepeerde de resultaten van studies met (zeer) kleine patiëntaantallen en met een methodologische kwaliteit die moeilijk te beoordelen is. De resultaten bevestigen dat ipratropium (of een ander anticholinergicum) minder werkzaam is dan een kortwerkend bèta-2-mimeticum (zoals salbutamol) en minder effectief is dan de associatie van een kortwerkend bèta-2-mimeticum met ipratropium voor de behandeling van acute astma bij kinderen ouder dan twee jaar.

Voor de praktijk

Alle richtlijnen bevelen een kortwerkend bèta-2-mimeticum aan als eerste stap bij de behandeling van acute astma bij kinderen^{1,2,7}. De hier besproken meta-analyse bevestigt dat kortwerkende bèta-2-mimetica werkzamer zijn dan kortwerkende anticholinergica bij kinderen met een astma-aanval.

De richtlijnen wijzen ook op het mogelijke nut van een frequente toediening van kortwerkende bèta-2-mimetica samen met ipratropium bij kinderen met een matige tot ernstige astma-aanval. Volgens één meta-analyse is er onvoldoende bewijs dat deze associatie bij kinderen jonger dan twee jaar een beter effect heeft dan alleen kortwerkende bèta-2-mimetica en dat ipratropium in monotherapie nuttig is. Voor het toedienen van bronchodilatoren bij astma moet men, zeker bij kinderen, de inhalatiemethode individueel aanpassen en controleren⁸.

Referenties

1. Stoffelen H, De Schamphelleire L, Van Peer W. Astma bij kinderen. WVVH aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Berchem: WVVH, 2000.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). July 2007.
3. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26. (TALC-study).
4. Chevalier P. Tiotropium ook geschikt voor astma? *Minerva* 2010;9(10):110-1.
5. Everard M, Bara A, Kurian M, et al. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
6. Rodrigo CJ, Castro-Rodríguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
7. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.
8. Pierart F. Effectiviteit van inhalatoren bij astma. *Minerva* 2002;1(6): 327-30.

Klinische vraag

Hoe groot is het effect van fysieke training in vergelijking met geen training op depressieve symptomen bij chronisch zieke patiënten en welke elementen beïnvloeden de effectgrootte?

Referentie Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, Dishman RK. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:101-11.

Duiding Corentin Duyver, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Depressie verhoogt het risico van chronische aandoeningen en van mortaliteit¹ en omgekeerd verhogen verschillende chronische aandoeningen het risico van depressie². De negatieve effecten van depressie bij chronisch zieke patiënten zijn goed aangetoond: minder goede therapietrouw, vermindering van kwaliteit van leven en van de functionele capaciteiten, ... Naarmate er meer en meer vragen rijzen over de werkzaamheid van sommige medicamenteuze behandelingen voor depressie bij onder meer patiënten met een chronische aandoening, stijgt de interesse voor alternatieve behandelingen. Systematische reviews over het effect van fysieke oefeningen bij depressie wezen op de methodologische zwaktes van gepubliceerde studies^{3,4}.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, PsycINFO, Pubmed en Web of science, Physical activity guidelines for Americans Scientific database, Google scholar
- artikels gepubliceerd vóór 1 juni 2011.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's, gepubliceerd in het Engels, bij sedentaire volwassenen met een chronische aandoening; gerandomiseerde toewijzing aan wel of niet fysieke training; evaluatie van depressieve symptomen vóór, tijdens en/of na de oefeningen
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met klinische diagnose van depressie; studies waarbij fysieke oefeningen een onderdeel zijn van een interventie met verschillende componenten zonder vergelijking met alleen oefeningen; studies waarbij fysieke oefeningen uitsluitend worden vergeleken met een andere actieve behandeling (medicamenteuze behandeling of een ander soort oefeningen); studies met educatie of gezondheids promotie als interventie om de fysieke activiteit te verhogen maar zonder effectief hogere fysieke activiteiten; studies zonder screening of klinische evaluatie van depressieve symptomen
- definitieve inclusie van 90 RCT's.

Bestudeerde populatie

- 10534 chronisch zieke patiënten met cardiovasculaire of cardiometabole aandoeningen, chronische pijn (bv. knie-artrose, rugpijn), fibromyalgie, obesitas, kanker, neurologische aandoeningen, multiple sclerose, COPD, andere psychologische problemen dan depressie of andere aandoeningen
- gemiddelde leeftijd: 51 (+/-15) jaar
- gemiddeld 61% vrouwen (+/- 34%)
- fysieke training: 2 tot 4 sessies per week van 42 (+/-18) minuten, gedurende 4 tot 30 weken
- therapietrouw aan de training: gemiddeld 77% (+/-13%).

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: effectgrootte van de training op depressieve stoornissen uitgedrukt in **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** (standardised mean difference, SMD) tussen de twee groepen
- correctie voor de steekproefgrootte (**gecorrigeerde Hedges' g**)

- slechts 3 van de 90 RCT's nemen depressieve symptomen op als primaire uitkomstmaat; primaire uitkomstmaten in de andere studies: objectieve (bv. gewicht, BMI, linkerventrikel-ejectiefraction,...) en/of subjectieve eindpunten (dyspnoe, pijn, vermoeidheid,...)
- in het totaal 168 eindpunten onderzocht om de werkzaamheid te evalueren van fysieke training.

Resultaten

- werkzaamheid van fysieke training groter dan 0 bij 86,3% van de 168 effectmetingen
- SMD 0,30 met 95% BI van 0,25 tot 0,36 en $p < 0,001$; matige heterogeniteit ($I^2 = 47\%$)
- sensitiviteitsanalyse: dezelfde vermindering in depressieve symptomen onafhankelijk van het feit of 'depressieve symptomen' wel of niet de primaire uitkomstmaat waren in de studies
- resultaten van de metaregressie-analyse: beter effect bij patiënten die de instructies voor training matig of streng opvolgden dan bij patiënten die de instructies niet opvolgden; beter effect bij patiënten met een significante verbetering van de primaire uitkomstmaat dan bij patiënten zonder deze significante verbetering; geen verband tussen effectgrootte en verandering in fitheid en soort aandoening, al of niet blinding van de toewijzing, al of niet toepassen van intention to treat analyse
- **NNT**: ongeveer 6; we kunnen dus verwachten dat bij minstens één patiënt op zes die bereid zijn om fysieke oefeningen te doen om hun depressieve toestand te verbeteren, de depressieve symptomen ook zullen afnemen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat fysieke training de depressieve symptomen bij chronisch zieke patiënten doet afnemen. Het grootste antidepressieve effect doet zich voor bij patiënten met vermoeden van lichte of matige depressie en bij patiënten die door de fysieke training beter scoren op functionele eindpunten.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs geen vermeld

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse beantwoordt aan de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)⁵. De onderzoeksvraag is nauwkeurig beschreven en de in- en exclusiecriteria zijn duidelijk vastgelegd. De auteurs onderzoeken het effect van fysieke training alleen bij chronisch zieke patiënten met depressieve symptomen en niet bij gezonde patiënten met een diagnose van depressie. EMBASE is de enige databank die ze niet consulteerden.

Uit het artikel blijkt dat de auteurs onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de studies evalueerden volgens verschillende gevalideerde criteria, maar de resultaten hiervan kunnen we niet terugvinden in het artikel. Om de heterogeniteit op te sporen gebruikten ze de I^2 -test en ze berekenden ook de interrater betrouwbaarheid voor de effectgrootte en de mediërende variabelen. Slechts in drie van de 90 geïncludeerde studies waren 'depressieve symptomen' de primaire uitkomstmaat. Om tot gerichte onderzoekshypotheses te komen, kozen de auteurs vooraf de scores voor depressieve symptomen en 7 primaire mediërende variabelen, o.a. intention to treat analyse, mate van fysieke training, blinding van de toewijzing, soort aandoening, verandering in de primaire uitkomstmaat, ... De secundaire mediërende variabelen dienden voor beschrijvende, univariate analyses. Een funnelplot geeft aan dat er geen sprake was van publicatiebias.

Voor interventies zoals fysieke training is het uiteraard niet mogelijk om dubbelblinde studies uit te voeren; 79 van de 168 effectmetingen gebeurden wel door onderzoekers die niet op de hoogte waren van de interventie.

Resultaten in perspectief

De effectgrootte is goed beschreven in de publicatie. Over de vragenlijsten om de ernst van de depressieve symptomen te beoordelen en over het resultaat van de scores, vinden we echter niets terug in het artikel. In de geïncludeerde studies zijn geen patiënten opgenomen met een formele diagnose van depressie. Volgens de auteurs deed de grootste vermindering in depressieve symptomen zich voor bij de patiënten die bij aanvang hogere symptoomscores hadden, onafgezien van het gebruikte meetinstrument. Op basis van de gebruikelijke afkappunten bij screening (bv. de Hamilton score), komt dit overeen met een groter effect bij patiënten met lichte tot matige depressie. De auteurs besluiten hieruit dat, hoewel er geen formele diagnose van depressie gesteld was, er toch patiënten met depressie participeerden aan de studies.

Jerant et al. publiceerden in 2008 een studie over het effect van een zelfzorgprogramma bij chronisch zieke patiënten⁶. In dit zelfzorgprogramma nam het geloof in de eigen capaciteiten meer toe bij chronisch zieke patiënten met ernstige depressieve symptomen dan bij chronisch zieke patiënten met lichte depressieve symptomen.

In de hier besproken meta-analyse is er maar een klein gemiddeld verschil in verbetering van de depressie⁷. De auteurs berekenen een NNT van 6. Op het eerste zicht lijkt dit een interessant gegeven, maar als de klinische relevantie van de effectgrootte niet vooraf is vastgelegd, zegt deze NNT-waarde niet veel. De optimale duur en intensiteit van de fysieke training zijn niet onderzocht. De auteurs stelden vast dat de depressieve symptomen verbeterden bij matige tot intense training. Om een strikt programma te kunnen opstellen en relevante aanwijzingen

te kunnen geven aan patiënten die mogelijk baat hebben van fysieke training, hebben we nauwkeuriger informatie nodig.

Deze systematische review is bijna uitsluitend bedoeld om de effectgrootte aan te tonen van de interventie, een statistisch bewijs, en niet om aan de hand van deze studies aan hulpverleners praktische richtlijnen te geven, die eventueel kunnen verschillen naargelang de aandoening van de patiënt.

De auteurs wijzen erop dat de verbetering van depressieve symptomen soms verkeerdelijk wordt toegewezen aan het effect van de fysieke training op zich. Het effect kan echter ook verklaard worden door een significante verbetering van de motorische functies die dan weer leidt tot een globale verbetering. Het positieve effect op de symptomen van depressie is het duidelijkst in studies waarbij de patiënt zelf de functionele uitkomstmaten beoordeelt. Bij een objectieve evaluatie van deze eindpunten was het effect vaak minder duidelijk.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration (2010) stelde vast dat tricyclische antidepressiva en SSRI's effectief zijn voor de behandeling van patiënten met een somatische aandoening en depressieve symptomen⁸. De auteurs wijzen echter ook op de beperkingen bij het voorschrijven van antidepressiva (verwachtingen van de patiënt, symptomen, interacties, ...). De aanpak van symptomen van depressie bij chronisch zieke patiënten vereist overigens ook dat we rekening houden met de behoeften en de ervaringen van deze patiënten⁹.

Besluit van Minerva

Dit is een meta-analyse van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op zeer veel kleine studies waarvan de kwaliteit niet duidelijk is. Ze toont aan dat bij chronisch zieke patiënten met lichte tot matige depressieve stoornis, fysieke training een geringe verbetering teweegbrengt (waarvan de klinische relevantie niet vaststaat).

Voor de praktijk

Er bestaan geen richtlijnen voor de behandeling van patiënten met verschillende chronische aandoeningen zonder diagnose van depressie, maar wel met tekenen van een depressieve stoornis. Bij sommige chronische aandoeningen wordt fysieke training aanbevolen (bv. bij hartfalen, fibromyalgie, COPD), maar deze aanbevelingen zijn niet gebaseerd op valide RCT's bij patiënten met depressieve symptomen. Deze nieuwe meta-analyse leidt niet tot praktische aanwijzingen voor de clinicus. We komen niet te weten welke vorm van fysieke training aangewezen is, hoe lang deze best duurt of hoe frequent ze moet gebeuren. Bovendien blijft de klinische relevantie van het effect onduidelijk. De studieresultaten leveren geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen voor bepaalde chronische aandoeningen te wijzigen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Chronische wonde: al of niet geïnfecteerd?

Klinische vraag

Wat is de waarde van symptomen en klinische kenmerken en welke is de beste niet-invasieve techniek om een staal te nemen voor de diagnose van een infectie van een chronische wonde?

Referentie Reddy M, Gill SS, Wu W, et al. Does this patient have an infection of a chronic wound? JAMA 2012;307:605-11.

Duiding Sophie Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL (tot november 2011)
- referentielijsten van gevonden studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies met beschrijving van anamnese, klinisch onderzoek, handelingen, biologische of radiologische markers voor de diagnostiek van infectie van chronische wonden bij volwassenen; studies die toelieten om 2 x 2 tabellen op te stellen met de beschikbare gegevens of waarbij de kenmerken van de diagnostische hulpmiddelen beschreven waren; studies die de diagnostische test of de kenmerken vergeleken met een standaard referentietest (cultuur van een biopsie op diep weefsel) of, bij gebrek daaraan, met een andere gebruikelijke standaardtest (klinische tekenen, wisser, biologische markers)
- exclusiecriteria: acute wonden (naar aanleiding van chirurgie, trauma,...)
- inclusie van 15 studies.

Bestudeerde populatie

- 985 patiënten met 1 056 chronische wonden (doorligwonden, ulcus cruris, diabetische voet,...).

Uitkomstmeting

- diagnostische referentietest: cultuur van een biopsie op diep weefsel: positief indien meer dan 100 000 micro-organismen per gram of eender welke hoeveelheid bèta-hemolytische streptokokken
- bij contra-indicatie voor de referentietest: andere minder betrouwbare diagnostische testen (wondwissers, biomarkers)

Achtergrond

Bij chronische wonden kan er sprake zijn van bacteriële kolonisatie. De infectie kan een rol spelen bij de etiologie, de snelheid van het genezingsproces of een complicatie van een wonde¹. Veel artsen baseren zich alleen op klinische tekenen om te oordelen of een wonde al of niet geïnfecteerd is. Volgens experts in het domein zijn deze tekenen niet altijd aanwezig. De huidige referentietest is een cultuur van een biopsie van diep huidweefsel. Deze standaardtest is echter invasief en tegenaangewezen voor sommige wondtypes. Een literatuuroverzicht van de minder invasieve diagnostische middelen en van de betrouwbaarheid van klinische tekenen van infectie lijkt daarom nuttig.

- specifieke afnametechnieken:
 - ~ techniek van Levine: bij deze test wordt een wisser gedraaid over 1 cm x 1 cm van de wonde met voldoende druk om vocht uit het wondweefsel te duwen
 - ~ afname door de letter Z te vormen over de totale wonde.

Resultaten

- 6 studies van goede methodologische kwaliteit (niveau 1 tot 3); hoge prevalentie van infectie: 45% van de wonden (95% BI van 32% tot 58%)
 - accuraatheid van tekenen en symptomen: de klassieke tekenen (purulent exsudaat, indicatoren voor infectie) en een trage genezing zijn niet specifiek genoeg om een infectie van een chronische wonde te bevestigen of uit te sluiten; pijn kan hier eventueel een uitzondering zijn (zie tabel 1)
 - accuraatheid van niet-invasieve technieken (N=4, n=198): zwakke aantonnende^ε en ontkenkende kracht voor alle technieken: zie tabel 2 op de website
 - vergelijking met niet-referentietesten: een verhoogd aantal witte bloedcellen of een gestegen bezinkingssnelheid hadden dezelfde predictieve waarde als de klinische tekenen en symptomen; een negatieve CRP was even voorspellend als de klinische tekenen om een infectie uit te sluiten.
- ^ε behalve 1 studie op 2 voor de techniek van Levine (aantonnende kracht=6,3)

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een toename van de pijn kan wijzen op een grotere kans van infectie bij chronische wonden. Ander bewijsmateriaal zal moeten uitmaken of enige vorm van kwantitatieve staalafname voor cultuur een diagnostische waarde heeft.

Tabel 1. **Positieve (LR+, aantonnende kracht) en negatieve likelihood ratio (LR-) en ontkenkende kracht** van tekenen en symptomen voor de diagnostiek van infectie bij een chronische wonde, met 95% BI (cijfers per studie).

	LR+ (aantonnende kracht) (95% BI)	LR- (95% BI)	Ontkenkende kracht**
Toename van de pijn	11 (0,58 - 200) 20 (1,1 - 334)	0,88 (0,75 - 1,0) 0,64 (0,41 - 0,99)	1,14 1,58
Purulent exsudaat	0,74 (0,29 - 1,5) 0,50 (0,13 - 2,0)	1,1 (0,86 - 1,6) 1,3 (0,85 - 1,9)	0,88 0,78
Stagnatie van het genezingsproces	1,0 (0,61 - 1,8) 2,3 (1,3 - 4,1)	0,96 (0,60 - 1,6) 0,29 (0,08 - 1,0)	1,04 3,36
Purulent exsudaat + 2 indicatoren van infectie* bij diabetisch ulcus	0,96 (0,60 - 1,6)	1,0 (0,61 - 1,8)	0,79

* pijn, erytheem, verharding, warmte, oedeem

** ontkenkende kracht berekend door de redactie

Financiering van de studie Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Institute of Gender and Health and the CIHR Institute of Aging

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

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review heeft verschillende beperkingen. De auteurs zochten in drie databanken, maar gebruikten blijkbaar niet de klassieke MeSH-termen ('wound infection', 'skin ulcer', 'varicose ulcer'). Slechts één auteur zocht in de literatuur en selecteerde de studies. Hoogstwaarschijnlijk is een aantal studies niet opgenomen in deze review. We weten niet of de onderzoekers contact opnamen met de auteurs van de oorspronkelijke studies om toegang te hebben tot ontbrekende gegevens. Het is mogelijk dat ook hier nuttige informatie verloren ging. De evaluatie van de methodologische kwaliteit van de publicaties gebeurde echter wel adequaat: 3 onderzoekers scoorden de studies onafhankelijk van elkaar op basis van een gestandaardiseerd schema.

De methodologie van de verschillende studies is variabel en de resultaten met niveau van bewijskracht lopen uiteen. De geëvalueerde uitkomstmaten werden niet altijd vergeleken met dezelfde referentietest. Dat was zelfs het geval voor de 6 studies van 'goede kwaliteit'. Deze studies hanteren verschillende definities voor infectie (bacteriële concentratie, al of niet inclusie van bèta-hemolytische streptokokken, ongeacht de hoeveelheid). Bij dergelijke ruime definities vermoeden we al onmiddellijk klinische heterogeniteit en een probleem bij de samenvatting van de resultaten. De auteurs konden dus de resultaten van de verschillende studies niet samenvoegen en evenmin wegen. Ze vermelden ook dat de originele studies niet keken naar de interobservatievariatie voor de (nochtans subjectieve) beoordeling van de klinische tekenen. De studies krijgen in deze review een niveau van bewijskracht toegekend op basis van 5 categorieën: de niveaus 1 tot 3 bevatten de studies met een onafhankelijke vergelijking van de testresultaten versus referentietest bij een groot aantal opeenvolgende patiënten (niveau 1), een klein aantal opeenvolgende patiënten (niveau 2) en bij niet-opeenvolgende patiënten (niveau 3); de niveau's 4 en 5 bevatten de studies zonder onafhankelijke vergelijking van de testresultaten versus al (niveau 4) of niet referentietest (niveau 5).

Interpretatie van de resultaten

Vier van de 6 studies met een niveau van bewijskracht 1 tot 3 zijn uitgevoerd in een acute zorgsetting, waarvan 2 in een ambulante setting. Dat kan het klinische plaatje beïnvloed hebben: sluipende infecties zijn ondervertegenwoordigd en patiënten met meer pijn komen sneller in een acute zorgsetting terecht. De inclusiecriteria zijn ruim: geen restricties voor zorgcontext, co-morbiditeit, wondtype of leeftijd (behalve exclusie van kinderen). De auteurs vermelden dat ze de resultaten van alle wonden samenvoegden, ongeacht het type wonde. De context van een wonde (bv. ulcus cruris versus doorligwonden) kan nochtans een belangrijke invloed hebben op de klinische tekenen van een infectie. We hebben uiteindelijk nood aan studies voor elke type wonde waarbij rekening wordt gehouden met de context (arthritis, diabetes,...).

Twee studies in een acute zorgsetting tonen aan dat toename van pijn het enige teken is met een goede aantonende kracht (>6) om te bevestigen dat de wonde geïnfecteerd is. Afwezigheid van meer pijn laat echter niet toe om een infectie uit te sluiten, net zoals bij de andere klinische tekenen. De 95% betrouwbaarheidsintervallen voor 'toename van pijn' (LR+ van 11 met 95% BI van 0,58 tot 200 en LR+ van 20 met 95% BI van 1,1 tot 334) zijn echter breed, waardoor de klinische relevantie van het resultaat zeer beperkt is en een pooling niet mogelijk.

Een snelle genezing wordt soms gebruikt als argument om een infectie uit te sluiten. De uitsluitende kracht van deze parameter is echter eveneens (zeer) zwak.

Volgens één studie van goede kwaliteit is de techniek van Levine, uitgevoerd in een onderzoekscentrum, de beste niet-invasieve test (aantonende kracht = 6,3). Een studie van minder goede kwaliteit komt dan weer tot andere resultaten met dezelfde techniek (zeer zwakke aantonende kracht).

Andere studies

In de literatuur is er weinig terug te vinden over de waarde van klinische tekenen en symptomen voor de diagnostiek van infectie bij verschillende types chronische wonden. Sommige richtlijnen voor goede praktijkvoering brengen diagnostische criteria aan voor infectie van een wonde. Volgens een eerste richtlijn verhogen de volgende tekenen de kans dat een wonde geïnfecteerd is: toename van de pijn, verandering van exsudaat, toename van fragiel granulatieweefsel, verslechtering van de wonde en slechte geur². Diepe infecties kunnen erytheem en warmte veroorzaken in de rand van de wonde. Een tweede richtlijn geeft volgende elementen aan: erytheem, oedeem, geur, purulent of slechtriekend exsudaat, toename van pijn in de wonde, koorts en fragiel granulatieweefsel³. Deze richtlijnen zijn gebaseerd op onderzoek van o.a. Bates-Jensens⁴, dat niet opgenomen is in deze review.

Besluit van Minerva

Deze review van studies met een hoge prevalentie van geïnfecteerde chronische wonden, toont aan dat de klassieke tekenen van een geïnfecteerde chronische wonde (purulent exsudaat, erytheem, warmte, slechte geur) niet toelaten om een infectie aan te tonen of uit te sluiten. Waarschijnlijk kan alleen een toename van de pijn een infectie doen vermoeden. Andere tekenen lijken niet relevanter te zijn om bij een chronische wonde een infectie te bevestigen of uit te sluiten. In deze review waarbij het onmogelijk was om de resultaten samen te voegen, is de bewijskracht voor een specifieke, weinig invasieve test eveneens zwak.

Voor de praktijk

Er zijn geen richtlijnen beschikbaar die zich specifiek richten op geïnfecteerde wonden. Een richtlijn voor de behandeling van chronische wonden geeft aanwijzingen over behandelingsopties bij geïnfecteerde wonden, naargelang de ernst van de infectie⁵, maar is gebaseerd op vaak (zeer) laag niveau van bewijskracht. Deze richtlijn stelt een cultuur op biopsie van de wonde voor als referentietest voor de diagnose van een infectie. Dezelfde referentietest vinden we ook terug in de hier besproken review.

Een klinisch teken of symptoom is volgens de hier besproken publicatie geen relevant criterium om een infectie van een chronische wonde te bevestigen of uit te sluiten. Een afnametechniek die voldoende lang duurt (5 seconden) en met voldoende druk om vocht uit het wondweefsel te duwen, zou kunnen geschikt zijn om een infectie aan te tonen, maar deze hypothese vraagt om bevestiging.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

C statistiek

Minerva publiceerde twee duidingen waarin de resultaten van analyses op basis van de C statistiek zijn weergegeven. In de duiding over de diagnostische waarde van BNP-bepaling versus ECG of RX-thorax als aanvulling bij de diagnose van hartfalen op basis van de klinische gegevens, zijn de resultaten van de C statistiek duidelijk weergegeven^{1,2}. In de duiding van een cohortstudie over de prognostische waarde van het inspanningselectrocardiogram bij vermoeden van angor, gebeurde dit iets minder gedetailleerd^{3,4}. Op basis van deze twee studies verduidelijken we in dit artikel het concept C statistiek.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

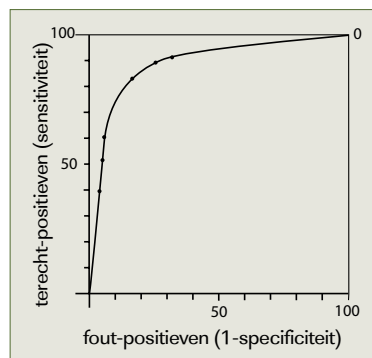
Een analyse op basis van de C statistiek is een analyse van de discriminerende waarde van een test. De C statistiek geeft aan in hoeverre een test, ten opzichte van louter toeval, een onderscheid kan maken tussen gezonde en zieke personen of tussen hoog- en laagrisicopersonen.

Voor binaire uitkomsten komt de C statistiek overeen met het gebied onder de curve ('area under the curve' of AUC) van de ROC-curve (Receiver Operating Characteristic). Op de y-as is de sensitiviteit (terecht positieven) weergegeven aan de hand van verschillende drempelwaarden van de binaire uitkomst (zie figuur 1). Op de x-as bevinden zich de fout-positieven (1-specificiteit). De meest optimale waarde bevindt zich in de linkerbovenhoek van de grafiek en geeft een hoog aantal terecht-positieven en een laag aantal fout-positieven aan.

Figuur 1. Roc-curve

Een ROC-curve is ook toepasselijk voor de onderlinge vergelijking van verschillende diagnostische testen. Dat is het geval in de 2 bovenvermelde diagnostische/prognostische studies die we besproken hebben in Minerva.

Het gebied onder de curve wijst op de accuraatheid van de test: 1 is een perfecte test die alle zieken kan detecteren



zonder fout-positieven (verticale rechte links op de grafiek) en 0,5 is een waardeloze test (komt overeen met de rechte van 45° vanaf 0) die evenveel terecht-positieven detecteert als fout-positieven.

Wanneer de C statistiek hoger ligt dan 0,7 worden de modellen over het algemeen

als aanvaardbaar aanzien en bij een C statistiek >0,8 als sterk aanvaardbaar⁵.

De C statistiek is een waardevolle techniek omdat deze niet afhankelijk is van de frequentie van de uitkomstmaat, wat bij andere analysetechnieken wel het geval is⁶.

In hun studie over de diagnostische waarde van BNP-bepaling versus ECG of RX-thorax presenteren Kelder et al. geen enkele grafiek². Ze geven de resultaten alleen weer in cijfers. Op basis van bovenvermelde normen tonen deze cijfers aan dat

een RX-thorax, een ECG of een BNP-bepaling alle drie diagnostische modellen zijn met een 'sterk' toegevoegde waarde aan het klinische model, met BNP-bepaling als sterkste model.

In de cohortstudie over de prognostische waarde van het inspanningselectrocardiogram bij vermoeden van angor, publiceerden Sekhri et al. wel de ROC-curves⁴ (figuur 2: zie website). Deze ROC-curves met analyse van de C statistiek tonen aan dat toevoeging van een inspannings-ECG (korte stippellijn in het blauw) aan een klinische evaluatie (zwarte doorlopende lijn) of aan de klinische evaluatie + rust-ECG (grote stippellijn in het rood) slechts een beperkte prognostische meerwaarde heeft bij patiënten met pijn op de borst en vermoeden van angor.

Pierre Chevalier

Referenties

1. Koeck P. Helpt de bepaling van BNP de huisarts bij de diagnostiek van chronisch hartfalen? *Minerva* 2012;11(3):36-7.
2. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;97:959-63.
3. Schröder E. Prognostische waarde van het inspanningselectrocardiogram bij vermoeden van angor. *Minerva* 2011;10(1):6-7.
4. Sekhri N, Feder GS, Junghans C, et al. Incremental prognostic value of the exercise electrocardiogram in the initial assessment of patients with suspected angina: cohort study. *BMJ* 2008;337:a2240.
5. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* (2nd Edition). New York, NY: John Wiley & Sons; 2000.
6. Ash A, Shwartz M. R2: a useful measure of model performance when predicting a dichotomous outcome. *Stat Med* 1999;18:375-84.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bv. door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is.

Gecorrigeerde Hedges' g

[Eng: Hedges' adjusted g]

In een meta-analyse geeft men een gemiddeld verschil met de standaardfout. Drie formules worden vaak gebruikt om deze standaardfout te berekenen. De Hedges' g maakt gebruik van een factor g die corrigeert voor bias bij kleine steekproeven.

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: standardised mean difference – SMD]

Het gestandaardiseerd gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven. Als studies verschillende instrumenten gebruiken, kunnen de resultaten door het toepassen van een standaardisatietechniek toch samengevoegd worden.

L'Abbé plot (Kristen L'Abbé 1987)

De L'Abbé plot zet voor iedere studie in een meta-analyse de resultaten van de interventiegroep uit tegen de resultaten van de controlegroep: elk resultaat met een vergelijking van twee studie-armen wordt uitgezet door middel van een punt op de grafiek met op de verticale as het risico in de interventiegroep en op de horizontale as het risico in de vergelijkingsgroep. De diagonale lijn geeft de afwezigheid van een verschil aan; boven de diagonale lijn bevinden zich de studies met een gunstig effect van de interventie en onder de diagonale lijn de studies met een gunstig effect in de vergelijkingsgroep. In latere versies van de L'Abbé plot is het punt een cirkel geworden, waarbij de diameter van de cirkel evenredig is aan de studiegrootte.

NNT - Number Needed to Treat

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

Negatieve likelihood ratio

[Eng: negative likelihood ratio - LR-]

De negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken.

$LR- = 1 - \text{sensitiviteit} / \text{specificiteit}$. De LR- is een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

Ontkennende kracht

De ontkennende kracht is de inverse van de negatieve likelihood ratio ($1/LR-$) en dus groter dan 1. Naarmate de ontkennende kracht het oneindige nadert, laat een negatieve diagnostische test beter toe om een pathologie uit te sluiten.

OR – Odds Ratio

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

Positieve likelihood ratio

[Syn: aantonende kracht Eng: positive likelihood ratio - LR+]

De positieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van aantonende kracht van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken. $LR+ = \text{sensitiviteit} / 1 - \text{specificiteit}$. Dit getal is groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.

Relatief risico – RR

[Eng: relative risk, RR]

Het relatieve risico is het quotiënt van twee absolute risico's, het risico in de interventiegroep en het risico in de controlegroep. In een interventieonderzoek is het 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.

Sequentie van toewijzing

[Eng: attribution sequence]

De randomisatieprocedure is een techniek om op toevallige wijze een steekproef te selecteren en te verdelen. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT), moeten de deelnemers door het toeval verdeeld worden over de verschillende studie-armen, bv. een nieuwe geneesmiddel versus een placebo. De sequentie van de toewijzing is de verplichte opeenvolging die voorzien is in het studieprotocol om deelnemers in een studie toe te wijzen aan een bepaalde studie-arm. Wanneer de onderzoekers de sequentie van toewijzing kunnen voorzien of voorspellen, is een studie methodologisch niet meer betrouwbaar.

Tal score

De Tal is een klinische score om de ernst van astma in te schatten op basis van verschillende criteria: ademhalingsritme, wheezing, cyanose. De score varieert van 0 tot 12; 12 wijst op zeer ernstige astma.

Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

• Heup- of knieprothese: een heparine met laagmoleculair gewicht of een factor Xa-inhibitor?

Referentie

Neumann I, Rada C, Carlos JC, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9.

Besluit

Deze meta-analyse bevestigt dat voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij majeure orthopedische ingrepen (heup- of knieprothese), rivaroxaban en apixaban geen duidelijke, klinische meerwaarde hebben ten opzichte van LMWH. De meta-analyse stelt verder vast dat het risico van bloedingen toeneemt bij hogere doses van beide factor Xa-inhibitoren.

• Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembool?

Referentie

Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

Besluit

In deze studie is rivaroxaban (eerst 2 x 15 mg per dag gedurende 3 weken en nadien 1 x 20 mg per dag gedurende 3, 6 of 12 maanden) op het vlak van werkzaamheid en veiligheid niet inferieur aan enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij patiënten met een acuut symptomatisch longembool. Alle patiënten waren jonger dan 65 jaar en de meesten waren gehospitaliseerd.

• Aspirine voor de preventie van sommige vormen van kanker (met metastasen) ?

Referentie

Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-27.

Besluit

Deze literatuuroverzichten, die bij de overzichten van RCT's gebaseerd waren op individuele patiëntgegevens, tonen aan dat langdurig gebruik van aspirine (minstens 3 jaar) in de primaire of secundaire cardiovasculaire preventie, nuttig kan

zijn voor de preventie van sommige vormen van kanker en van gemetastaseerd adenocarcinoom. Deze vaststelling kan een motief zijn voor verder interventioneel onderzoek met deze uitkomstmaten.

• Ongewenste effecten bij prostaatbiopsie

Referentie

Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61:1110-4.

Besluit

Deze studie illustreert, net zoals andere studies, de potentiële ongewenste effecten van prostaatbiopsie in het kader van prostaatkankerscreening. Dat kan een rol spelen bij het al of niet aanvaarden van een nieuwe biopsie. Deze ongewenste effecten komen frequent voor en hebben ook een kostenplaatje. Wanneer we met asymptomatische patiënten praten over de beslissing om te screenen op prostaatkanker door middel van een PSA-bepaling, bespreken we best ook de ongewenste effecten van biopsie.

• Vitamine D bepaling: andere resultaten naargelang de gebruikte test?

Referentie

Barake M, Daher RT, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43.

Besluit

Deze studie toont de variabiliteit aan van 25-hydroxyvitamine D-bepalingen naargelang de gebruikte test en zelfs bij gebruik van dezelfde test. Het is niet mogelijk om aanbevelingen te formuleren over vitamine D-screening. Er is immers geen referentietest beschikbaar, de normaalwaarden voor 25-hydroxyvitamine D zijn niet universeel aanvaard en er is geen bewijs dat de bepaling nuttig is als basis voor een behandeling. Alleen bij (zeer) oude vrouwen die in een zorgcentrum verblijven, hebben vitamine D-supplementen een gunstig effect voor de preventie van breuken en ook bij 65-plussers met een verhoogd risico van vallen, maar hier is de bewijskracht minder stevig.

Leestestmodules op de website

De leestest nr. 9 over de Minervanummers van februari en maart 2012 is goed voor 1 CP accreditering en is nog beschikbaar tot 31 maart 2013. Registratie en deelname aan de leestesten is gratis.
zie: <http://www.minerva-ebm.be/accreditation/home.asp>