

## **Exit holistische geneeskunde?**

### ***Helpt positief denken niet bij kanker?***

Algemeen wordt aangenomen dat de mentale ingesteldheid en de psychologische aanpassingstrategieën een invloed kunnen uitoefenen op de overlevingsduur van mensen nadat bij hen een kanker werd gevonden. Op een positieve en strijdvaardige wijze het hoofd bieden aan een ernstige bedreigende ziekte zou beter zijn dan machteloos de situatie te ondergaan, 'uitzichtloos ten onder gaan'. Personen met een positieve ingesteldheid en met de nodige vechtlust zouden een langere overlevingsduur hebben, zo bleek uit een studie uit 1979 bij vrouwen met borstkanker <sup>1</sup>.

In een systematische review heeft men nu de evidentie samengevat over het effect van psychologische copingstijlen (vechtlust, machteloosheid/uitzichtloosheid, ontkenning) op de overleving en het optreden van recidieven bij mensen met kanker <sup>2</sup>. Het besluit is dat er weinig of geen effect wordt gevonden. Evenmin lijken 'aanvaarding, fatalisme of ontkenning' een negatieve invloed te hebben. Het gevolg hiervan is dat het misschien weinig zin zou hebben om psychologische interventies te ontwikkelen en specifieke copingstijlen aan te bevelen om de overleving te vergroten. Belangrijk genoeg om hierbij stil te staan: de beweging van de holistische geneeskunde is immers een mijlpaal en is als stevige negentienzestiger niet zomaar van de tafel te vegen. Bovendien, wat met deze conclusies gedaan in de palliatieve zorg?

Als we dit lezen worden we heel stil. Huilen we van onmacht omdat we geen invloed meer hebben, ook niet als we dit zelf meemaken? Wat staat er ons te doen? Dit besluit nu klakkeloos overnemen en er ons vervolgens gewoon bij neerleggen? In de review werd uitsluitend prospectief observationeel onderzoek (cohortonderzoek) opgenomen. Maar, bestaat er ander onderzoek? De studies met positieve resultaten hadden een kleinere studiebevolking dan het gemiddelde van alle studies en er werd geen associatie gevonden tussen de studiekwaliteit en de studieresultaten. Er was belangrijke heterogeniteit tussen de verschillende studies en er waren bovendien weinig studies per copingcategorie. Volgens de auteurs zijn de positieve resultaten zelfs enkel te 'danken' aan de lage methodologische kwaliteit van deze studies. Aan de andere kant is in het artikel niet duidelijk op welke wijze de auteurs de methodologische kwaliteit hebben onderzocht!

Deze systematische review constateert dat er te weinig en te kleine studies zijn om conclusies te kunnen trekken. Toch concluderen de auteurs dat zulke interventies ongeschikt, ja zelfs ongepast zouden kunnen zijn. Een brug te ver? Als er geen evidentie te vinden is, heeft dit dan te maken met het feit dat er ondanks uitgebreid en goed onderzoek inderdaad geen effect is? Of eerder omdat er geen goed onderzoek naar gebeurd is? Anderzijds is de conclusie van deze review ook weer niet zo verwonderlijk: er is ook weinig effect gevonden van 'life events', copingstijl en persoonlijkheidskenmerken op de ontwikkeling van borstkanker <sup>3</sup>. Of mogen we hier niet veralgemenen? Misschien bestaat er wel een effect van copingstrategieën op de kwaliteit van leven: die is erg belangrijk bij personen met kanker. Dit werd hier niet onderzocht. Psychologische adaptatie is een geheel van processen, bedoeld om een harmonie te verwezenlijken. Copinggedrag is slechts één van de mogelijkheden. Hoewel er nogal wat literatuur bestaat over psychologische interventies bij kankerpatiënten, bestaan er in dit domein nog geen criteria om de 'effectiviteit' ervan duidelijk te omschrijven <sup>4</sup>. Copingstrategieën helpen patiënten zich beter en sterker te voelen. Overleven wordt op deze manier niet het enige objectief; de kwaliteit van het eigen leven en van de relaties, van de waarden waarvoor zij leven en de eigen spiritualiteit verdienen ook de nodige aandacht en inzet <sup>5</sup>.

Zijn de conclusies van deze review voorbarig, zijn ze misschien een te grote simplificatie van de werkelijkheid? Terecht kunnen we de vraag stellen of het wel mogelijk is in dit domein met deze methodologieën en met de beperkte conceptuele afbakening conclusies te trekken. Immers, voor wie is het duidelijk wat een positieve aanpak is, wat de actieve deelname van de patiënt inhoudt en wat ieder van ons verstaat onder 'positief denken'? Is dat anders bezig zijn met de dood, is dat beter afscheid nemen? De geneeskunde heeft zeker nog niet alle mogelijke sporen onderzocht, over gezond blijven is nog maar weinig onderzoek verricht. In het geval van kanker is coping een vorm van *problem solving* dus ziektegericht, salutogenie<sup>6,7</sup> is heling en dus gezondheidsgericht.

Stel dan dat we inzicht zouden hebben in echte helende processen: zijn interventies hier dan mogelijk, is 'helen' aan te leren? Zo ja, wat is dan het onderscheid tussen de effecten naarmate deze tumorgericht zijn of eerder salutogeen? De terreinafbakening is hier onduidelijk en bij onvoldoende aandacht voor de concepten dreigt er chaos! Vaak bedoelt iedereen wat anders. Lijden pijnspecialisten al niet 30 jaar aan ditzelfde euvel? Er bestaat in dit domein van de gezondheidszorg een grote nood aan systematische reviews, maar in eerste instantie aan goed basaal onderzoek.

Misschien betekent dit einde van de holistische geneeskunde ook een nieuw begin. Daarvoor moet prioritair werk gemaakt worden van basale concepten. Over onderwerpen als de kwaliteit van leven bij personen met kanker bestaan helaas weinig studies<sup>8</sup>. Wat houdt het begrip kwaliteit van leven hier in? Eens er duidelijke concepten bestaan, kunnen oncologen, psycho-oncologen en andere onderzoekers zich buigen over de keuze van de meest aangepaste methoden om in dit domein onderzoek te doen.

De holistische geneeskunde is verre van dood, een vernieuwende visie dringt zich echter wel op. Wie voelt zich geroepen?

*E. Vermeire, H. Stuer*

## Literatuur

1. Reynolds P, Hurley S, Torres M, et al. Use of coping strategies and breast cancer survival: results from the Black/White cancer survival study. *Am J Epidemiol* 2000;152:940-9.
2. Petticrew M, Bell R, Hunter D. Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *BMJ* 2002;325:1066-75.
3. Butow PN, Hiller JE, Price MA, et al. Epidemiological evidence for a relationship between life-events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. *J Psychosom Res* 2000;49:169-81.
4. Owen JE, Klapow JC, Hicken B, Tucker DC. Psychological interventions for cancer: review and analysis using a three-tiered outcomes model. *Psychooncology* 2001;10:218-30.
5. Kneier AW. Coping with melanoma: ten strategies that promote psychological adjustment. *Surg Clin North Am* 2003; 83:417-30.
6. Antonovsky A. Health, stress and coping. San Francisco: Jossey-Bass Publishers, 1979.
7. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. San Francisco: Jossey-Bass Publishers, 1987.
8. Shimozuma K, Okamoto T, Katsumata N, et al. Systematic overview of quality of life studies for breast cancer. *Breast Cancer* 2002;9:196-202.

# Screening naar prostaat­kanker

Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ. Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urol* 2002;167:2427-34.

Duiding: J. Weyler

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de waarde van de combinatie van totaal en vrij PSA als screeningsstrategie voor prostaat­kanker?

### Achtergrond

Het is bekend dat de bepaling van totaal PSA alleen als screeningstest voor de vroegtijdige diagnose van prostaat­kanker faalt ten gevolge van het onaanvaardbaar hoge percentage vals-positieven. Verschillende methoden, waaronder leeftijds­specifieke afkappunten, verandering van PSA over de tijd en de verhouding van PSA en prostaat­volume op echografie, werden reeds bestudeerd in de hoop om dit probleem op te lossen zonder een reductie van het detectievermogen van de test te veroorzaken. Bepaling van het percentage vrij PSA zou een veelbelovende methode kunnen zijn. Enerzijds hebben mannen met prostaat­kanker een hoger percentage PSA gebonden aan een reeks serum­proteïnen en daarom een lager percentage vrij PSA dan mannen zonder prostaat­kanker. Anderzijds zou de aanwezigheid van benigne prostaathypertrofie leiden tot een stijging van vrij PSA.

### Bestudeerde populatie

De patiënten uit dit onderzoek werden gerekruteerd uit een gerandomiseerde, placebo­gecontroleerde studie, de Physicians' Health Study (PHS), die het effect van aspirine en bètacaroteen onderzocht bij 22 071 mannelijke Amerikaanse artsen. Zij waren 40 tot 84 jaar oud bij inclusie in 1982. Mannen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, kanker (behalve melanoma), nier- of leverlijden, maagzweer, jicht of met een contra-indicatie voor het gebruik van aspirine, andere bloedverdunners of vitamine A, werden uitgesloten. Van 14 916 deelnemers werden bij aanvang van de studie plasmastalen gestockeerd op een temperatuur van -70°C. Voor deze studie includeerde men 430 mannen met prostaat­kanker en 1 642 mannen zonder prostaat­kanker. Hun gemiddelde leeftijd was 60,5 jaar en 92% was ouder dan 50 jaar.

### Onderzoeksopzet

In dit 'nested case-control onderzoek' zoekt men voor elk van de 430 gevallen van prostaat­kanker die in een follow-up periode van twaalf jaar werden gediagnosti-

ceerd vier controlepatiënten van dezelfde leeftijd uit dezelfde populatie. Met behulp van de bloedstalen die bij aanvang van de studie in 1982 werden verzameld en bewaard, onderzocht men de waarden van totaal en vrij PSA.

### Uitkomstmeting

Voor verschillende strategieën gaat men na wat hun invloed is op sensitiviteit en specificiteit. Eerst vergelijkt men enkelvoudige testen (totaal PSA, vrij PSA of percentage vrij PSA) en vervolgens gecombineerde testen. De resultaten van verschillende afkapwaarden van de verschillende testen en strategieën werden uitgezet in ROC-curves. De oppervlakte onder de curve is de maat voor het discriminerend vermogen van de teststrategie.

### Resultaten

Indien men voor totaal PSA het afkappunt neemt op 4 ng/ml detecteert men 149 kankers, maar vindt men ook 144 vals-positieven. Wanneer men bij een totaal PSA van 4 tot 10 ng/ml het percentage vrij PSA mee bepaalt, detecteert men 133-140 kankers en daalt het aantal vals-positieven naar 83-117, afhankelijk van welk afkappunt men kiest voor het percentage vrij PSA. Bij een afkappunt van 20% is er geen stijging van het aantal vals-negatieven tot negen jaar follow-up en daalt het aantal vals-positieven met 42%. Een afkappunt voor percentage vrij PSA van 20%, gecombineerd met een totaal PSA van 3 tot 10 ng/ml leidt tot 10% meer gedetecteerde kankers en tot 12,5% minder vals-positieven dan de conventionele strategie met een totaal PSA, groter dan 4 ng/ml (zie tabel 1).

De kankers die men mist door combinatie van totaal en percentage vrij PSA worden later ontdekt, zijn frequenter bij oudere mannen en bevinden zich in een milder stadium dan de gemiste kankers met enkel totaal PSA. In hun conclusie stellen de auteurs dat er evidentie is voor het feit dat het implementeren van vrij PSA-bepaling zou leiden tot een verbeterde detectie én een daling van het aantal onnodige biopsieën ten opzichte van een conventionele screeningsstrategie uitsluitend gebaseerd op totaal PSA. Ze merken op dat verder onderzoek nodig is, zowel met betrekking tot de veralgemeenbaarheid van de studiebevindingen, als met betrekking tot de gebruikte methodologie.



Tabel 1: Aantal terecht-positieven en vals-positieven bij verschillende screeningsstrategieën.

	Aantal terecht-positieven na 12 jaar	Aantal terecht-positieven na 9 jaar	Aantal onnodige biopsieën*	% daling van het aantal vals-positieven
Aantal patiënten	430	229	1 642	
Totaal PSA >4 ng/ml	149	97	144	
Totaal PSA 4-10 ng/ml met % vrij PSA ≤:				
25%	140	92	117	19
24%	140	92	113	22
23%	139	92	103	28
22%	137	92	99	31
20%	133	91	83	42
18%	128	88	66	54
Totaal PSA >3 ng/ml	189	116	239	
Totaal PSA 3-10 ng/ml met % vrij PSA ≤:				
25%	179	111	176	26
24%	177	111	169	29
23%	174	110	153	36
22%	171	110	143	40
20%	164	108	126	47
18%	151	103	102	57

\* vals-positieven

### Financiering

De studie werd gefinancierd door het 'National Heart, Lung and Blood Institute' en het 'National Cancer Institute' (V.S.).

### Belangenvermenging

Eén van de auteurs heeft banden met producenten van screeningstesten.

## BESPREKING

### Beperkingen van het onderzoek

Bij dit onderzoek zijn enkele belangrijke opmerkingen te maken. De auteurs stellen dat deze vorm van onderzoek voor deze onderzoeksvraag drie belangrijke voordelen heeft. In de eerste plaats zou het prospectieve karakter garanderen dat zeer duidelijk aangetoond kan worden wie op het moment van testen prostaatkanker had en wie niet. We durven dit sterk te betwijfelen. Het is niet uitgesloten en in de oudere leeftijdscategorieën zelfs waarschijnlijk dat bij een aantal screeningspositieven bij onmiddellijke diagnostische oppuntstelling histologisch een aandoening bevestigd wordt die in de hier voorgestelde setting (follow-up van twaalf jaar) geen aanleiding zou gegeven hebben tot een diagnose van prostaatkanker (bijvoorbeeld door ontbreken van progressie of overlijden). De hier gepresenteerde lage (pseudo)sensitiviteiten zijn dus weliswaar zeer informatief en geven aan dat de bij screening gemeten sensitiviteiten een overschatting zijn van waar het echt om gaat. Inderdaad zou het bij een aantal zogezegd terecht-positieven eigenlijk nooit tot de ontwikkeling van prostaatkanker komen, en ook dit geeft bij implementatie aanleiding tot onnodige biop-

sieën én onnodige behandeling. Anderzijds moet ook opgemerkt worden dat het waarschijnlijk is dat een aantal van de nu zogenaamd gemiste kankers bij herhaaldelijk screenen toch ook gedetecteerd zouden zijn in één van de opvolgende screeningsronden.

De studie laat niet toe uitspraken te doen over de aard van de (hypothetisch) bij screening gedetecteerde kankers. In deze prospectieve context is het dus merkwaardig dat de auteurs in hun bespreking zelfs gewag maken van de stadiumverdeling van de hypothetisch gevonden en gemiste kankers in de voorgestelde strategieën.

Verder zou deze onderzoeksvorm informatie geven over de 'lead-time' (tijd tussen het detecteerbaar zijn van de aandoening en de klinische manifestatie ervan). Dit klopt, maar er wordt verder niets mee gedaan. Ten slotte, en dit vinden de auteurs het belangrijkste voordeel, worden de controles getrokken uit een welbepaalde natuurlijke populatie bij wie de PSA-test niet werd voorgesteld. Dit heeft inderdaad het voordeel dat geen selectiemechanismen meespelen die het risico bepalen voor vals-positiviteit (zoals de aanwezigheid van een benigne prostaathypertrofie).

Maar dit voordeel weegt niet echt op tegen de beperkingen van dit onderzoek, namelijk de bruikbaarheid voor een gezondheidsbeleid.

### Relevantie voor de praktijk

Het is essentieel dat onderzoek naar diagnostische kenmerken gevoerd wordt in een setting die relevant is voor de onderzoeksvraag, en dat is in deze studie om verschillende redenen niet het geval. Het is duidelijk dat de consequentie van welke strategie dan ook is dat screeningspositieven onmiddellijk na de test onderworpen worden aan verder diagnostisch onderzoek en eventuele behandeling. Aan de implicaties van deze realiteit wordt in deze paper voorbijgegaan. De diagnostische setting is in essentie **cross-sectioneel**. De juiste onderzoeksvraag is in deze cross-sectionele setting verder niet wat het percentage is van de gemiste

'cases' (1-sensitiviteit) en wat het percentage is van de gebiopteerde gezonden (1-specificiteit), maar wat de kans is op prostaatkanker bij de criteriumpositieven en wat die kans is bij de criteriumnegatieven. Om deze kansen te kunnen berekenen is de case-control aanpak gevaarlijk, tenzij juist in de ingebedde setting waar deze kansen reconstrueerbaar zijn (door de controles te vermenigvuldigen met hun steekproefconstante). Wanneer we via extrapolatie van de onderzoeksgegevens naar het totale PHS-cohort een tabel construeren die op populatieniveau aangeeft wat de resultaten zouden zijn van een strategie gebaseerd op totaal PSA of een strategie gecombineerd met vrij PSA toegepast bij de populatie met een totaal PSA van 4 tot 10ng/ml en met als drempel 20% of minder, krijgen we het volgende resultaat (*zie tabellen 2 en 3*).

Tabel 2: Testeigenschappen van totaal PSA

	Prostaatkanker in 12 jaar follow-up		
	Aanwezig	Afwezig	Totaal
Positief op totaal PSA	149	1 898	2 047
Negatief op totaal PSA	281	19 743	20 024
<b>Totaal</b>	<b>430</b>	<b>21 641</b>	<b>22 071</b>

Sensitiviteit van totaal PSA: 34,6%

Specificiteit van totaal PSA: 91,2%

Voorspellende waarde van een positieve test: 7,3%

Tabel 3: Testeigenschappen van totaal PSA gecombineerd met vrij PSA.

	Prostaatkanker in 12 jaar follow-up		
	Aanwezig	Afwezig	Totaal
Positief op totaal + vrij PSA	133	1 094	1 227
Negatief op totaal + vrij PSA	297	20 547	20 844
<b>Totaal</b>	<b>430</b>	<b>21 641</b>	<b>22 071</b>

Sensitiviteit van totaal PSA+vrij PSA: 30,9%

Specificiteit van totaal PSA+vrij PSA: 94,9%

Voorspellende waarde van een positieve test: 10,8%

Op deze wijze voorgesteld zien we inderdaad een beperkte daling van de 'sensitiviteit' (34,6% naar 30,9%) en een stijging van de specificiteit (91,2% naar 94,9%). We zien daarentegen ook de blijvend slechte score voor de kans op prostaatkanker (ontwikkeling in de volgende twaalf jaar) in beide strategieën (430/22 071 ofwel 1,9%). Merkwaardig is tevens dat de 'verbeterde' specificiteit net geen 95% haalt, hetgeen de basis is voor de leeftijdspecifieke afkappunten van totaal PSA<sup>1</sup>. Deze analyse wordt echter in het artikel niet gemaakt, men beperkt zich tot het aangeven van de (weliswaar belangrijke) reductie in onnodige biopsieën. Een andere conclusie zou dus kunnen geweest zijn dat uit deze in een cohort ingebedde case-control studie ('nested case-con-

trol') blijkt dat indien op één (enkele) screeningstest geen diagnostische oppuntstelling volgt, afhankelijk van de gevolgde strategie bij de testpositieven 7,5% tot 11% prostaatkanker ontwikkelt. Deze positiviteit op het criterium duidt dus op een verhoogd risico (testnegatieven hebben een kans van 1,4% om toch prostaatkanker te hebben), maar hieruit besluiten dat er evidentie is voor gebruik als screeningsstrategie lijkt misplaatst.

### Screenen zonder wetenschappelijke onderbouwing

Merkwaardig in het verhaal van de prostaatkanker-screening is, dat ondanks het ontbreken van evidentie voor het implementeren, toch een zeer sterke druk ervaren wordt om dit toch te doen. Dit enthousiasme

vertaalt zich in een grote bereidheid tot screenen, screeningspositieven te behandelen, zelfs indien er nog steeds onvoldoende evidentie is om ervan uit te gaan dat bij screening gedetecteerde en in een vroeg stadium behandelde prostaatkanker een gunstiger ver-

loop kent dan niet behandelde. Opmerkelijk is verder dat de positief gescreende en behandelde patiënt, het optreden van bijwerkingen (incontinentie en impotentie) minimaliseert en dat deze zich eerder dan gedupeerd, door het programma gered voelt <sup>2</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



'Watchful waiting' blijft de beste strategie met betrekking tot de implementatie van screeningsprogramma's voor prostaatkanker <sup>3</sup>. Ondertussen moet het gebruik van de PSA-bepaling als screeningstest voor prostaatkanker bij symptoomloze mannen worden afgeraden. Verder onderzoek is nodig naar optimale behandeling bij vroegtijdige letsels en meer specifieke diagnostische (screenings-)procedures <sup>4,5</sup>.

De redactie

## Literatuur

1. Kalish LA, McKinlay JB. Serum prostate-specific antigen levels (PSA) in men without clinical evidence of prostate cancer: age-specific reference ranges for total PSA, free PSA, and percent free PSA. *Urology* 1999;54:1022-7.
2. Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663-7.
3. Weyler J. Prostate cancer: Screening or watchful waiting? *Ann Oncol* 1998;9:9-11.
4. Harris R, Lohr KN. Screening for Prostate Cancer: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:915-6.

## Memantine bij de ziekte van Alzheimer

Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.

Duiding: E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is bij personen met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer, de effectiviteit van 20 mg memantine per dag gedurende 28 weken in vergelijking met placebo op het geheugen, het dagelijks functioneren en het gedrag.

### Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is een frequente oorzaak van dementie. Er bestaat evidentie dat de hyperstimulatie van de neurotransmitter L-glutamaat een rol speelt in de pathogenese van deze ziekte, zoals dit trouwens ook het geval is bij de letsels die optreden bij een cerebrovasculair accident. Een N-methyl-D-aspartaatreceptorantagonist, zoals memantine, kan de neurotoxiciteit van exciterende aminozuren inhiberen zonder de fysio-

logische activiteit van glutamaat, nodig voor het geheugen, te verstoren <sup>1</sup>.

### Bestudeerde populatie

Thuiswonende personen van ten minste 50 jaar oud met de vermoedelijke diagnose van de ziekte van Alzheimer volgens de criteria van DSM-IV en deze van de 'National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association' in de VS werden geïncludeerd. Verdere inclusiecriteria waren een MMSE-score van 3-14, een stadium 5 of 6 op de Global Deterioration Scale (GDS) en een hoger stadium dan 6 volgens de Functional Assessment Staging-schaal (FAST), wijzend op dementiegerelateerde tekorten om één of

vertaalt zich in een grote bereidheid tot screenen, screeningspositieven te behandelen, zelfs indien er nog steeds onvoldoende evidentie is om ervan uit te gaan dat bij screening gedetecteerde en in een vroeg stadium behandelde prostaatkanker een gunstiger ver-

loop kent dan niet behandelde. Opmerkelijk is verder dat de positief gescreende en behandelde patiënt, het optreden van bijwerkingen (incontinentie en impotentie) minimaliseert en dat deze zich eerder dan gedupeerd, door het programma gered voelt <sup>2</sup>.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



'Watchful waiting' blijft de beste strategie met betrekking tot de implementatie van screeningsprogramma's voor prostaatkanker <sup>3</sup>. Ondertussen moet het gebruik van de PSA-bepaling als screeningstest voor prostaatkanker bij symptoomloze mannen worden afgeraden. Verder onderzoek is nodig naar optimale behandeling bij vroegtijdige letsels en meer specifieke diagnostische (screenings-)procedures <sup>4,5</sup>.

De redactie

## Literatuur

1. Kalish LA, McKinlay JB. Serum prostate-specific antigen levels (PSA) in men without clinical evidence of prostate cancer: age-specific reference ranges for total PSA, free PSA, and percent free PSA. *Urology* 1999;54:1022-7.
2. Ransohoff DF, McNaughton Collins M, Fowler FJ. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med* 2002;113:663-7.
3. Weyler J. Prostate cancer: Screening or watchful waiting? *Ann Oncol* 1998;9:9-11.
4. Harris R, Lohr KN. Screening for Prostate Cancer: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:915-6.

## Memantine bij de ziekte van Alzheimer

Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.

Duiding: E. Vermeire

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is bij personen met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Alzheimer, de effectiviteit van 20 mg memantine per dag gedurende 28 weken in vergelijking met placebo op het geheugen, het dagelijks functioneren en het gedrag.

### Achtergrond

De ziekte van Alzheimer is een frequente oorzaak van dementie. Er bestaat evidentie dat de hyperstimulatie van de neurotransmitter L-glutamaat een rol speelt in de pathogenese van deze ziekte, zoals dit trouwens ook het geval is bij de letsels die optreden bij een cerebrovasculair accident. Een N-methyl-D-aspartaatreceptorantagonist, zoals memantine, kan de neurotoxiciteit van exciterende aminozuren inhiberen zonder de fysio-

logische activiteit van glutamaat, nodig voor het geheugen, te verstoren <sup>1</sup>.

### Bestudeerde populatie

Thuiswonende personen van ten minste 50 jaar oud met de vermoedelijke diagnose van de ziekte van Alzheimer volgens de criteria van DSM-IV en deze van de 'National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association' in de VS werden geïncludeerd. Verdere inclusiecriteria waren een MMSE-score van 3-14, een stadium 5 of 6 op de Global Deterioration Scale (GDS) en een hoger stadium dan 6 volgens de Functional Assessment Staging-schaal (FAST), wijzend op dementiegerelateerde tekorten om één of

meerdere dagelijkse basisactiviteiten te verrichten. Alle personen in de studie hadden een CT-scan of een MRI van de hersenen ondergaan. Personen met vasculaire dementie, dementie of neurologische problemen anders dan Alzheimer, een majeure depressie of een score hoger dan 4 op een **ischemieschaal**, werden geëxcludeerd. Verder werden personen uitgesloten die specifieke neurologische medicatie innamen, zoals bijvoorbeeld anti-epileptica en antidepressiva.

### Onderzoeksoepzet

In deze RCT werden 252 thuiswonende Alzheimer-patiënten van gemiddeld 76 jaar oud, van wie 67% vrouwen, gedurende 28 weken behandeld met 20 mg memantine of placebo.

### Uitkomstmeting

Met behulp van zeven gevalideerde schalen en vragenlijsten (**ADCS-ADLsev**, **CIBIC-plus**, **SIB**, **MMSE**, **FAST**, **GDS**, **NPI**) werd de evolutie van cognitie, functioneren en gedrag geëvalueerd.

### Resultaten

Op drie van de zeven schalen is er een statistisch significant verschil vast te stellen in het voordeel van memantine, echter niet op de MMSE (zie tabel 1). Memantine gaf niet meer neveneffecten dan placebo. De auteurs concluderen dat behandeling met memantine de klinische achteruitgang van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer vermindert.

Tabel 1: Evolutie van de scores op de CIBIC-plus, de ADCS-ADLsev, de SIB en de MMSE-schaal volgens de LOCF-analyse.

	Scores bij aanvang		Scores na 28 weken behandeling		95% BI**	p-waarde
	Memantine	Placebo	Memantine (SD)	Placebo (SD)		
CIBIC-plus	4,0	4,0	4,5 (1,12)	4,8 (1,09)	-0,51 tot 0,02	0,06
ADCS-ADLsev	26,8	27,4	-3,1 (6,79)	-5,2 (6,33)	0,49 tot 3,78	0,02*
FAST	2,8	2,8	0,2 (1,24)	0,6 (1,39)		0,02*
SIB	65,9	68,3	-4,0 (11,34)	-10,1 (13,50)		<0,001*
MMSE	7,7	8,1	-0,5 (2,40)	-1,2 (3,02)		0,18

SD: standaard deviatie

\* statistisch significant

\*\* 95% BI van het verschil tussen de groepen voor het scoreverschil van aanvang tot eindpuntmeting.

## BESPREKING

In het rapport van deze RCT is niet duidelijk beschreven hoe de patiënten werden gerekruteerd. De in- en exclusiecriteria zijn wel vermeld. De randomisatie wordt duidelijk beschreven en er is zeker **concealment of allocation**. Bij de uitvallers (28%, met vermelding dat snelle achteruitgang van de mentale toestand meestal de reden was voor uitval) werden de eindpunten gemeten op het ogenblik van uitval en een tweede keer op het einde van de studie. De analyse gebeurde volgens **intention-to-treat** en werd niet uitgevoerd door de firma die het geneesmiddel leverde. In de resultatentabel van de effectiviteitanalyses worden p-waarden gegeven, maar slechts voor twee schalen een 95% betrouwbaarheidsinterval (CIBIC-plus en ADCS-ADLsev).

Er worden drie statistisch significante verschillen gevonden. Voor slechts één hiervan wordt een betrouwbaarheidsinterval gerapporteerd. Dit is zeer breed, hetgeen kan wijzen op een klein klinisch relevant verschil. In een recente Cochrane review over dit onderwerp<sup>1</sup>, waarin deze studie niet was opgenomen omdat ze nog niet was gepubliceerd, luidt de conclusie van de reviewers dat memantine een veilig geneesmiddel is dat zou kunnen worden gebruikt bij alle vormen van de ziekte van Alzheimer. De meeste studies in deze systematische review zijn echter te klein en te kort om klinisch relevante effecten te kunnen detecteren. Deze studie van Reisberg draagt in die zin niet meer wetenschappelijke evidentie aan. Vermits de cholinesterase-inhibitoren slechts een bescheiden effect bieden, blijft de nood aan niet-cholinerge producten hoog<sup>2-5</sup>. Er zal nog verder moeten worden gezocht naar andere producten.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Uit deze studie blijkt dat memantine de klinische achteruitgang van patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer vermindert. Dit effect is echter klinisch zo gering, dat we ook voor memantine kunnen besluiten dat het niet in aanmerking komt voor systematisch gebruik. Het besluit van het Minerva themanummer 'Dementie' blijft dus gehandhaafd: de bestaande studies met cholinesterase-inhibitoren en niet-cholinerge producten tonen bescheiden effecten met zeer geringe klinische relevantie. Door het gebrek aan vergelijkende studies kan geen keuze worden gemaakt tussen de verschillende groepen Alzheimer-medicatie<sup>5</sup>.

De redactie



## Financiering

Merz Pharmaceuticals leverde de producten en ondersteunde dit project financieel. Het 'National Institute on Aging of the National Institutes of Health' (V.S.) ondersteunde de methodologie.

## Belangenvermenging

De auteurs hebben van de firma's Lundbeck, Merz en Forest vergoedingen ontvangen voor voordrachten.

## Literatuur

1. Areosa SA, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
2. Doraiswamy PM. Non-cholinergic strategies for treating and preventing Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2002;16: 811-24.
3. Winblad B, Mobius HJ, Stoffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease: are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002;62(Suppl):217-25.
4. No authors given. Alzheimer's disease emerging noncholinergic treatments. *Geriatrics* 2003;58(Suppl):3-14, inside back cover.
5. Themanummer dementie. *Minerva* 2002;1(1):2-16.

## Ottawa enkelregels ter uitsluiting van een fractuur

Bachmann L, Kolb E, Koller M, et al. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ* 2003;326:417-23.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

De waarschijnlijkheid van een fractuur van de enkel of de middenvoet bij een patiënt die zich aanmeldt met een letsel aan de enkel hangt af van de medische setting. Ze zal hoger zijn op een spoedgevallendienst (maximaal 15%) dan in een huisartsenpopulatie (1 tot 4% afhankelijk van de soort praktijk<sup>1</sup>). Voor elk letsel een radiografie aanvragen is duur. In 1992 heeft Stiell<sup>2</sup> duidelijke criteria voorgesteld om een eerste selectie op basis van klinische symptomen mogelijk te maken, namelijk de 'Ottawa enkelregels'. Het gebruik van deze regels laat toe om een radiografisch onderzoek voor te behouden voor gevallen waarbij een fractuur waarschijnlijk is. Zij steunen op de volgende criteria:

Radiografieën zijn nodig in geval van pijn ter hoogte van de malleoli en bij aanwezigheid van één van de volgende vaststellingen:

- pijnlijke palpatie van de onderste 6 cm van de laterale of mediale malleolus,
- onmogelijkheid om vier passen te zetten, hetzij onmiddellijk na het ongeval, hetzij tijdens het onderzoek.

Radiografieën zijn nodig in geval van pijn ter hoogte van de middenvoet en bij aanwezigheid van één van de volgende vaststellingen:

- pijn ter hoogte van de basis van metatarsaal V,

- pijn ter hoogte van het tarsaal os naviculare,
- onmogelijkheid om vier passen te zetten, hetzij onmiddellijk na het ongeval, hetzij tijdens het onderzoek.

Vele studies hebben de waarde van deze regels onderzocht. Bachmann et al. maken er een methodologische synthese van na een uitgebreide zoektocht in de literatuur. Zij hebben de studies behouden die het mogelijk maken om de **sensitiviteit** en de **specificiteit** van de test te evalueren. Van de 32 geïdentificeerde studies werden er vijf niet opgenomen in de meta-analyse om verschillende redenen: alleen abstract gepubliceerd, niet-prospectief onderzoek, radioloog op de hoogte van de resultaten van de test (niet blind), wijzigingen van de regels. De 27 geïncludeerde studies leveren 39 tabellen met gegevens over sensitiviteit, gemiddelde specificiteit, **negatieve likelihood ratio** (analyse met **random effects model**). De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*.

De auteurs concluderen dat de Ottawa enkelregels een nuttig instrument zijn ter uitsluiting van fracturen van de enkel en de middenvoet met een sensitiviteit van 100% en een matige specificiteit. Door het toepassen van deze regels kan het aantal onnodige radiografieën met 30 tot 40% worden gereduceerd.

## Financiering

Merz Pharmaceuticals leverde de producten en ondersteunde dit project financieel. Het 'National Institute on Aging of the National Institutes of Health' (V.S.) ondersteunde de methodologie.

## Belangenvermenging

De auteurs hebben van de firma's Lundbeck, Merz en Forest vergoedingen ontvangen voor voordrachten.

## Literatuur

1. Areosa SA, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
2. Doraiswamy PM. Non-cholinergic strategies for treating and preventing Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2002;16: 811-24.
3. Winblad B, Mobius HJ, Stoffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease: are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm* 2002;62(Suppl):217-25.
4. No authors given. Alzheimer's disease emerging noncholinergic treatments. *Geriatrics* 2003;58(Suppl):3-14, inside back cover.
5. Themanummer dementie. *Minerva* 2002;1(1):2-16.

## Ottawa enkelregels ter uitsluiting van een fractuur

Bachmann L, Kolb E, Koller M, et al. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ* 2003;326:417-23.

Duiding: P. Chevalier

## SAMENVATTING

De waarschijnlijkheid van een fractuur van de enkel of de middenvoet bij een patiënt die zich aanmeldt met een letsel aan de enkel hangt af van de medische setting. Ze zal hoger zijn op een spoedgevallendienst (maximaal 15%) dan in een huisartsenpopulatie (1 tot 4% afhankelijk van de soort praktijk<sup>1</sup>). Voor elk letsel een radiografie aanvragen is duur. In 1992 heeft Stiell<sup>2</sup> duidelijke criteria voorgesteld om een eerste selectie op basis van klinische symptomen mogelijk te maken, namelijk de 'Ottawa enkelregels'. Het gebruik van deze regels laat toe om een radiografisch onderzoek voor te behouden voor gevallen waarbij een fractuur waarschijnlijk is. Zij steunen op de volgende criteria:

Radiografieën zijn nodig in geval van pijn ter hoogte van de malleoli en bij aanwezigheid van één van de volgende vaststellingen:

- pijnlijke palpatie van de onderste 6 cm van de laterale of mediale malleolus,
- onmogelijkheid om vier passen te zetten, hetzij onmiddellijk na het ongeval, hetzij tijdens het onderzoek.

Radiografieën zijn nodig in geval van pijn ter hoogte van de middenvoet en bij aanwezigheid van één van de volgende vaststellingen:

- pijn ter hoogte van de basis van metatarsaal V,

- pijn ter hoogte van het tarsaal os naviculare,
- onmogelijkheid om vier passen te zetten, hetzij onmiddellijk na het ongeval, hetzij tijdens het onderzoek.

Vele studies hebben de waarde van deze regels onderzocht. Bachmann et al. maken er een methodologische synthese van na een uitgebreide zoektocht in de literatuur. Zij hebben de studies behouden die het mogelijk maken om de **sensitiviteit** en de **specificiteit** van de test te evalueren. Van de 32 geïdentificeerde studies werden er vijf niet opgenomen in de meta-analyse om verschillende redenen: alleen abstract gepubliceerd, niet-prospectief onderzoek, radioloog op de hoogte van de resultaten van de test (niet blind), wijzigingen van de regels. De 27 geïncludeerde studies leveren 39 tabellen met gegevens over sensitiviteit, gemiddelde specificiteit, **negatieve likelihood ratio** (analyse met **random effects model**). De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in *tabel 1*.

De auteurs concluderen dat de Ottawa enkelregels een nuttig instrument zijn ter uitsluiting van fracturen van de enkel en de middenvoet met een sensitiviteit van 100% en een matige specificiteit. Door het toepassen van deze regels kan het aantal onnodige radiografieën met 30 tot 40% worden gereduceerd.

Tabel 1: De gepoolde diagnostische waarde van de Ottawa enkelregels.

Karakteristiek	Sensitiviteit % (95% BI)	Gemiddelde specificiteit (interkwartiel interval)	Negatieve Likelihood Ratio (95% BI)	Waarschijnlijkheid van fractuur %* (95% BI)
Alle studies samen (n=39 tabellen)	97,6 (96,4 tot 98,9)	31,5 (23,3 tot 44,4)	0,10 (0,06 tot 0,16)	1,73 (1,05 tot 2,75)
<b>Type van evaluatie</b>				
Enkel (n=15)	98,0 (96,3 tot 99,3)	39,8 (27,9 tot 47,7)	0,08 (0,03 tot 0,18)	1,39 (0,53 tot 3,08)
Voet (n=10)	99,0 (97,3 tot 100)	37,8 (24,7 tot 70,1)	0,08 (0,03 tot 0,20)	1,39 (0,53 tot 3,41)
Gecombineerd (n=14)	96,4 (93,8 tot 98,6)	26,3 (19,4 tot 34,3)	0,17 (0,10 tot 0,30)	2,91 (1,73 tot 5,03)
<b>Populatie</b>				
Kinderen (n=7)	99,3 (98,3 tot 100)	26,7 (23,8 tot 34,3)	0,07 (0,03 tot 0,18)	1,22 (0,53 tot 3,08)
Volwassen (n=32)	97,3 (95,7 tot 98,6)	36,6 (22,3 tot 46,1)	0,11 (0,06 tot 0,18)	1,90 (1,05 tot 3,08)
<b>Tijdstip van onderzoek</b>				
≤48h (n=5)	99,6 (98,2 tot 100)	27,9 (24,7 tot 31,5)	0,06 (0,02 tot 0,19)	1,05 (0,35 tot 3,24)
>48h (n=34)	97,3 (95,9 tot 98,5)	36,6 (19,9 tot 46,8)	0,11 (0,07 tot 0,18)	1,90 (1,22 tot 3,08)
<b>Volgens prevalentie van fractuur</b>				
onderste kwartiel			0,04 (0,02 tot 0,11)	0,70 (0,35 tot 1,90)

\*: op basis van een fractuurincidentie van 15% (spoedgevallendienst).

## BESPREKING

Deze synthese is uitgevoerd op basis van een systematische zoektocht in meerdere databanken, zonder beperking in taal en met validering van de in aanmerking genomen studies en volgens een correcte methodologie. De resultaten werden gepoold volgens de verschillende karakteristieken van de bestudeerde groepen (kinderen of volwassenen, enkel of middenvoet, prevalentie van fractuur, tijdstip van onderzoek). Ze tonen een zeer goede sensitiviteit (bijna 100%) van de test om een fractuur uit te sluiten, maar een povere specificiteit (26 tot 40%) om een fractuur aan te tonen. Anders uitgedrukt: de negatieve likelihood ratio is laag, dus een negatieve test kan een fractuur met hoge waarschijnlijkheid uitsluiten<sup>1</sup>, hetgeen wordt geïllustreerd door de lage waarschijnlijkheid van een fractuur in geval van een negatieve test.

Op de 15 581 patiënten die in de 27 studies werden geïncludeerd, vertoonden er 47 (0,3%) een **vals-negatief** resultaat, dit betekent een fractuur ondanks een negatieve test. De sensitiviteit van de test is beter indien de test wordt toegepast in de eerste 48 uren na het trauma (99,6%). Ook bij kinderen is de sensitiviteit hoog (99,3%).

De Ottawa enkelregels worden aanbevolen in de recente internationale en nationale guidelines<sup>3-5</sup>. Maar ook andere testen zijn voorgesteld, zoals bijvoorbeeld deze van Kievit uit Leiden<sup>6</sup> die bijkomende elementen bij de Ottawa regels includeerde, namelijk deformatie, instabiliteit, crepitaties, bleekheid, cyanose, hematoom, haemartrose en leeftijd. De specificiteit van deze test is beter (88%; 95% BI 85-91), maar de sensitiviteit is minder (83%; 95% BI 69-94).

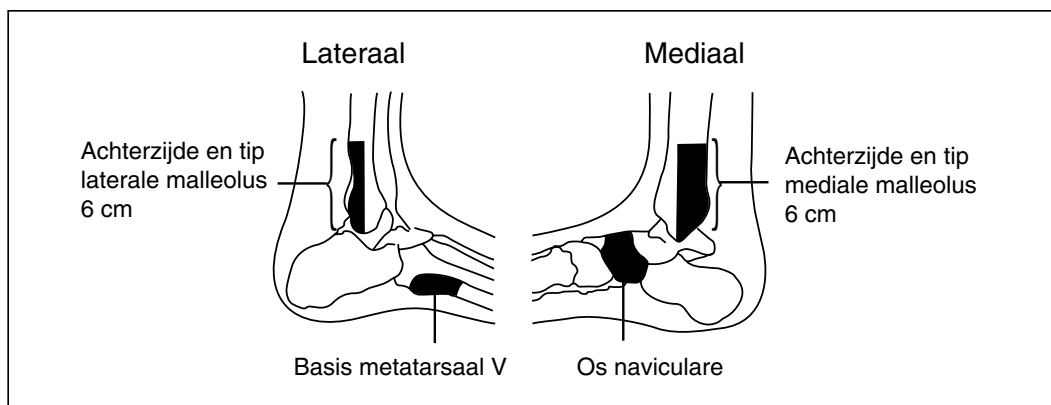
Alhoewel de Ottawa enkelregels gevalideerd zijn om patiënten te selecteren voor wie een radiografie niet nodig is, wordt radiografisch onderzoek in de praktijk vaak gerechtvaardigd door wettelijke noodzaak (arbeidsongeval bijvoorbeeld), verzekering (sportongeval) of onder druk van de patiënt.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De Ottawa enkelregels zijn een gemakkelijke en gevalideerde test om een fractuur uit te sluiten in geval van een letsel aan de enkel of de middenvoet bij volwassenen en kinderen. De sensitiviteit van deze test is hoger binnen de eerste 48 uur na het ongeval.

*De redactie*

**Financiering**

Niet vermeld

**Belangenvermenging**

Niet aangegeven

**Literatuur**

1. Michels J, Bruyninckx R, Boeckx J. Acuut enkelletsel. Besliskunde oefening. *Huisarts Nu* 2000;9:394-9.
2. Stiell J, Greenberg G, Mc Knight R, et al. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med* 1992;21:384-90.
3. Van Dijk C. CBO-richtlijn voor diagnostiek van het acute enkelletsel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2097-101.
4. Goudswaard A, Thomas S, Van Den Bosch W, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7.
5. Wijffels P, De Naeyer P, Van Royen P. Enkeldistorsie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;9:382-93.
6. Van Riet YE, Van der Schouw Y, Van der Werken C. Minder röntgenfoto's en toch goede klinische zorg door geprotocolleerde fysische diagnostiek bij enkelletsels. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:224-8.

**Nekpijn: manuele therapie, kinesitherapie of huisartsenzorg?**

1. Hoving JL, Koes BW, de Vet HCW. Manual therapy, physical therapy or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. *Ann Intern Med* 2002;136:713-22.
2. Korthals-de Bos IBC, Hoving JL, van Tulder MW. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:911-6.

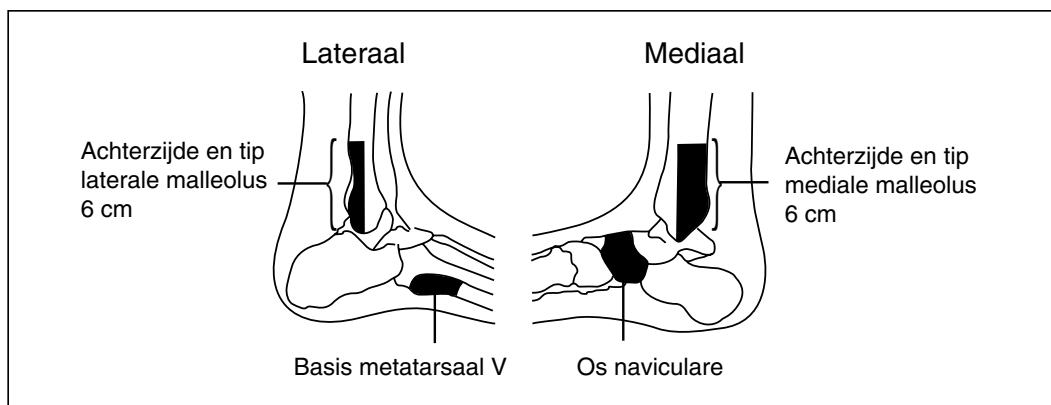
Duiding: G. Vanderstraeten

**SAMENVATTING**

In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) werd de invloed nagegaan van manuele therapie (60 patiënten), kinesitherapie (59 patiënten) en klassieke opvang door de huisarts (64 patiënten) bij 183 patiënten (leeftijd 18 tot 70 jaar) met specifieke nekpijn sedert minstens twee weken. De manuele therapie bestond uit mobilisaties van spieren en gewrichten gedurende zes weken, éénmaal per week. Bruuske manipulatie met lage amplitude en hoge snelheid werd niet toegepast. De kinesitherapiegroep kreeg voornamelijk actieve oefentherapie gedurende twaalf sessies

gespreid over zes weken. De opvang door de huisarts bestond uit adviezen over de psychosociale impact en zelfbehandeling via warmtetoediening, oefeningen en ergonomie. De patiënt kreeg hierover een brochure mee. Medicatie (paracetamol of NSAID's) was toegestaan. Een follow-up consultatie van circa tien minuten om de twee weken was facultatief.

Een zespuntsschaal werd gebruikt voor de evaluatie van het subjectieve herstel. De behandeling was succesvol bij een score 'geheel genezen' of 'sterk verbeterd'. Tevens werden de ernst van de mechanische

**Financiering**

Niet vermeld

**Belangenvermenging**

Niet aangegeven

**Literatuur**

1. Michels J, Bruyninckx R, Boeckx J. Acuut enkelletsel. Besliskunde oefening. *Huisarts Nu* 2000;9:394-9.
2. Stiell J, Greenberg G, Mc Knight R, et al. A study to develop clinical decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. *Ann Emerg Med* 1992;21:384-90.
3. Van Dijk C. CBO-richtlijn voor diagnostiek van het acute enkelletsel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2097-101.
4. Goudswaard A, Thomas S, Van Den Bosch W, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7.
5. Wijffels P, De Naeyer P, Van Royen P. Enkeldistorsie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;9:382-93.
6. Van Riet YE, Van der Schouw Y, Van der Werken C. Minder röntgenfoto's en toch goede klinische zorg door geprotocolleerde fysieke diagnostiek bij enkelletsels. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:224-8.

**Nekpijn: manuele therapie, kinesitherapie of huisartsenzorg?**

1. Hoving JL, Koes BW, de Vet HCW. Manual therapy, physical therapy or continued care by a general practitioner for patients with neck pain. *Ann Intern Med* 2002;136:713-22.
2. Korthals-de Bos IBC, Hoving JL, van Tulder MW. Cost effectiveness of physiotherapy, manual therapy and general practitioner care for neck pain: economic evaluation alongside a randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:911-6.

Duiding: G. Vanderstraeten

**SAMENVATTING**

In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) werd de invloed nagegaan van manuele therapie (60 patiënten), kinesitherapie (59 patiënten) en klassieke opvang door de huisarts (64 patiënten) bij 183 patiënten (leeftijd 18 tot 70 jaar) met specifieke nekpijn sedert minstens twee weken. De manuele therapie bestond uit mobilisaties van spieren en gewrichten gedurende zes weken, éénmaal per week. Bruuske manipulatie met lage amplitude en hoge snelheid werd niet toegepast. De kinesitherapiegroep kreeg voornamelijk actieve oefentherapie gedurende twaalf sessies

gespreid over zes weken. De opvang door de huisarts bestond uit adviezen over de psychosociale impact en zelfbehandeling via warmtetoediening, oefeningen en ergonomie. De patiënt kreeg hierover een brochure mee. Medicatie (paracetamol of NSAID's) was toegestaan. Een follow-up consultatie van circa tien minuten om de twee weken was facultatief.

Een zespuntsschaal werd gebruikt voor de evaluatie van het subjectieve herstel. De behandeling was succesvol bij een score 'geheel genezen' of 'sterk verbeterd'. Tevens werden de ernst van de mechanische

bepierking (score van 0 tot 10) en de pijn (score van 1 tot 10) geëvalueerd. De functionele beperking werd nagegaan door middel van de **Neck Disability Index** en de mobiliteit met behulp van een elektronische inclinometer. Ten slotte werd ook gebruikgemaakt van een gezondheidsindex (Euro Quality of Life Scale: 0-100).

In de publicatie van Hoving et al. worden de resultaten van de eerste zes weken gerapporteerd. De publicatie van Korthals-de Bos et al. (BMJ) rapporteert de resultaten na één jaar en voegt hieraan een economische analyse toe.

#### **Resultaten op korte termijn: na zes weken**

Na de eerste zes weken bedroeg de succespercentage 68,3% voor de manuele therapiegroep, 50,8% voor de kinesitherapiegroep en 35,9% voor de groep met opvang door de huisarts. Vergeleken met kinesitherapie en huisartsenopvang werden in de manuele therapiegroep statistisch significante verschillen opgemerkt voor de pijnintensiteit. Dit was niet het geval voor de 'disability' score. Globaal gezien scoorde manuele the-

rapie beter dan de twee overige behandelingsmethoden, maar dit was niet statistisch significant. Tussen de kinesitherapiegroep en de opvang door de huisarts zijn er geen significante verschillen in pijnverbetering en bewegingsmogelijkheid.

#### **Resultaten op lange termijn: na één jaar**

Na één jaar waren er geen statistisch significante verschillen in succespercentage tussen de drie behandelgroepen aantoonbaar.

In de kostenanalyse werd rekening gehouden met directe kosten verbonden aan de behandelingen zelf (honoraria, medicatie, verplaatsing, onvoorziene kosten van partner enzovoort), maar ook met de indirecte kosten (verlies aan productie door absentie op het werk of dagen inactiviteit van patiënten). Deze onkosten werden gedurende één jaar door de patiënt in een dagboek bijgehouden.

De auteurs berekenden dat de kosten voor manuele therapie lager waren dan voor kinesitherapie en huisartsenzorg. Zij concluderen dat manuele therapie meer kosteneffectief is dan beide andere behandelstrategieën.

## **BESPREKING**

### **Methodologische beperkingen**

De methodologische zwakte van deze studie is het ontbreken van een controlegroep of een goede placebogroep. Tevens is de populatie vrij heterogeen: de duur van de nekpijn varieert immers van minstens twee weken tot meer dan dertien weken (bij één derde van de behandelde patiënten). Hierbij dient rekening te worden gehouden met de spontane verbetering, zeker bij patiënten met een korte klachtenperiode. Er was evenwel een evenredige verdeling over de drie groepen. Naast de methodologische problemen zijn er mogelijk ook enkele contaminatieproblemen. In de manuele therapiegroep werden passieve mobilisatietechnieken gebruikt voor gewrichten en spieren samen met voorzichtige manipulatie. In de kinesitherapiegroep werd de nadruk gelegd op actieve oefentherapie, maar werden ook stretchtechnieken aangewend. Deze passieve mobiliserende factor is zeker overlappend met de eerste groep. Tevens werden in groep met huisartsenzorg oefeningen geadviseerd aan de hand van een brochure.

### **Nevenwerkingen**

De neveneffecten worden weinig in de verf gezet: er is een toename van de nekpijn van meer dan twee dagen, voornamelijk in de manuele therapiegroep (18,4%); hoofdpijn en paresthesieën komen voornamelijk voor in de manuele en kinesitherapiegroepen. Een dubbelblinde gecontroleerde studie over de waarde van manuele therapie werd niet eerder gepubliceerd. Verder worden uitgesproken neveneffecten van manuele therapie gerapporteerd, alhoewel deze zeldzaam zijn. Echte manipulaties met korte, snelle mobilisatie dienen met mate toegepast te worden, zeker bij oudere patiënten, omwille van de soms uitgesproken neveneffecten.

In de literatuur wijzen enkele systematische reviews op een verbetering van symptomen tengevolge van manipulatie of mobilisatie<sup>1,2</sup>. Andere studies konden evenwel geen significant verschil aantonen tussen mobilisatie en manipulatie voor het effect op pijn<sup>3-7</sup>. Er wordt enkel gesproken over een symptomatische verbetering van dergelijke effecten, maar dit is niet statistisch significant. Er worden evenmin significante verbeteringen opgemerkt voor 'therapie' in de vorm van adviezen en informatie voor de patiënt<sup>8</sup>.

### **Lange termijn**

Belangrijk is dat deze studie over een volledig jaar liep. Wat de effectiviteit betreft, merken we op dat er een snellere verbetering wordt waargenomen in de manuele therapiegroep ten opzichte van de twee andere groepen tot aan de 26ste week, maar dat op het einde van het jaar nog slechts verwaarloosbare verschillen aanwezig zijn. Er is dus geen significante verbetering meer tussen de verschillende groepen op het einde van het jaar.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij patiënten met aspecifieke nekpijn sinds minstens twee weken manuele therapie op korte termijn (zes weken) effectiever is dan kinesitherapie of huisartsenzorg. Deze aanpak bleek in Nederland ook kosteneffectiever.

Deze eerste vergelijkende studie dient nog door verder onderzoek te worden bevestigd, waarbij vergelijking met een valabele controlegroep en een kostenberekening in België wenselijk zijn.

*De redactie*

### Financiering

Nederlands Instituut voor Wetenschappelijk Onderzoek

### Belangenvermenging

Niet aangegeven

### Literatuur

1. Koes BW, Assendelft WJ, Van der Heijden GJ, et al. Spinal manipulation and mobilisation for back and neck pain: a blinded review. *BMJ* 1991;303:1298-303.
2. Kjellman GV, Skargren EI, Oberg BE. A critical analysis of randomised clinical trials on neck pain and treatment efficacy. A review of the literature. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:139-52.
3. Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH, et al. Manipulation and mobilization of the cervical spine: a systematic review of the literature. *Spine* 1996;21:1746-60.
4. Cassidy JD, Lopes AA, Yong-Hing K. The immediate effect of manipulation versus mobilization on pain and range of motion in the cervical spine: a randomised controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1992;15:570-5.
5. Koes BW, Bouter LM, Van Mameren H, et al. Randomised clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: results of one year follow-up. *BMJ* 1992;304:601-5.
6. Sloop PR, Smith DS, Goldenberg E, et al. Manipulation for chronic neck pain: a double-blind controlled study. *Spine* 1982;7:532-5.
7. Howe DH, Newcombe RG, Wade MT. Manipulation of the cervical spine: a pilot study. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33:574-9.
8. Kamwendo K, Linton SJ. A controlled study of the effect of neck school in medical secretaries. *Scan J Rehab Med* 1991; 23:143-52.

## Vormt oestrogensubstitutie een risico voor DVT?

Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopauzal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:680-90.

Duiding: M. Temmerman

### SAMENVATTING

Deze meta-analyse tracht een antwoord te geven op de vraag of het risico van trombo-embolie verhoogd is bij postmenopauzale vrouwen onder hormonale substitutie met oestrogenen. De auteurs hebben een uitgebreid literatuuronderzoek gedaan van de Engelstalige publicaties die ze vonden via een aantal zoeksystemen (Medline, Cochrane, HealthStar) en selecteerden alle publicaties over hormonale substitutie en trombo-embolie. Op hun zoektocht vonden zij 3 363 abstracts,

waarvan zij twaalf studies behielden: drie gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT), acht case-control studies en één cohortstudie. De studies werden geselecteerd door twee onafhankelijke reviewers die het eens waren over de kwaliteit van de publicaties in 76% van de selecties. De basisgegevens van deze twaalf publicaties werden in een meta-analyse gepoold. Uit de resultaten van alle studies tezamen blijkt duidelijk dat het huidige oestrogeengebruik geassocieerd was met een

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij patiënten met aspecifieke nekpijn sinds minstens twee weken manuele therapie op korte termijn (zes weken) effectiever is dan kinesitherapie of huisartsenzorg. Deze aanpak bleek in Nederland ook kosteneffectiever.

Deze eerste vergelijkende studie dient nog door verder onderzoek te worden bevestigd, waarbij vergelijking met een valabele controlegroep en een kostenberekening in België wenselijk zijn.

*De redactie*

### Financiering

Nederlands Instituut voor Wetenschappelijk Onderzoek

### Belangenvermenging

Niet aangegeven

### Literatuur

1. Koes BW, Assendelft WJ, Van der Heijden GJ, et al. Spinal manipulation and mobilisation for back and neck pain: a blinded review. *BMJ* 1991;303:1298-303.
2. Kjellman GV, Skargren EI, Oberg BE. A critical analysis of randomised clinical trials on neck pain and treatment efficacy. A review of the literature. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:139-52.
3. Hurwitz EL, Aker PD, Adams AH, et al. Manipulation and mobilization of the cervical spine: a systematic review of the literature. *Spine* 1996;21:1746-60.
4. Cassidy JD, Lopes AA, Yong-Hing K. The immediate effect of manipulation versus mobilization on pain and range of motion in the cervical spine: a randomised controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther* 1992;15:570-5.
5. Koes BW, Bouter LM, Van Mameren H, et al. Randomised clinical trial of manipulative therapy and physiotherapy for persistent back and neck complaints: results of one year follow-up. *BMJ* 1992;304:601-5.
6. Sloop PR, Smith DS, Goldenberg E, et al. Manipulation for chronic neck pain: a double-blind controlled study. *Spine* 1982;7:532-5.
7. Howe DH, Newcombe RG, Wade MT. Manipulation of the cervical spine: a pilot study. *J R Coll Gen Pract* 1983; 33:574-9.
8. Kamwendo K, Linton SJ. A controlled study of the effect of neck school in medical secretaries. *Scan J Rehab Med* 1991; 23:143-52.

## Vormt oestrogensubstitutie een risico voor DVT?

Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopauzale oestrogen substitutie en risico voor venos tromboembolie: A systematische review en meta-analyse voor de U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136:680-90.

Duiding: M. Temmerman

### SAMENVATTING

Deze meta-analyse tracht een antwoord te geven op de vraag of het risico van trombo-embolie verhoogd is bij postmenopauzale vrouwen onder hormonale substitutie met oestrogenen. De auteurs hebben een uitgebreid literatuuronderzoek gedaan van de Engelstalige publicaties die ze vonden via een aantal zoeksystemen (Medline, Cochrane, HealthStar) en selecteerden alle publicaties over hormonale substitutie en trombo-embolie. Op hun zoektocht vonden zij 3 363 abstracts,

waarvan zij twaalf studies behielden: drie gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT), acht case-control studies en één cohortstudie. De studies werden geselecteerd door twee onafhankelijke reviewers die het eens waren over de kwaliteit van de publicaties in 76% van de selecties. De basisgegevens van deze twaalf publicaties werden in een meta-analyse gepoold. Uit de resultaten van alle studies tezamen blijkt duidelijk dat het huidige oestrogeengebruik geassocieerd was met een



twee- tot driemaal hoger risico van trombo-embolie (RR 2,15; 95% BI 1,64-2,81), onafhankelijk van studieopzet of methode. Vrouwen zonder hormonale substitutie hebben een risico van trombo-embolie van 1,3 per 10 000 vrouwen per jaar; bij vrouwen onder hor-

monale substitutie loopt dit op tot 2,8 per 10 000 per jaar, dus een verhoging van het risico van 1,5 per 10 000 per jaar. De meeste studies waren het erover eens dat deze toename vooral belangrijk was in het eerste jaar van de inname van hormonen.

## BESPREKING

De resultaten van deze meta-analyse zijn gelijklopend met de resultaten van de recente Women's Health Initiative studie (WHI), namelijk een relatief risico van trombo-embolie van respectievelijk 2,14 en 2,11<sup>1</sup>. In de meta-analyse bleek dit risico verhoogd, ongeacht het type hormonale substitutie en onderliggende morbiditeit. Deze opvallende gelijkenissen doorheen verschillende studiemethoden, populaties en preparaten, maakt de associatie vrij sterk. Ook zijn er nu voldoende gegevens voorhanden die aantonen dat het risico hoger is in het eerste jaar na het starten van de therapie, waarbij dan vooral vrouwen met een onderliggende trombofilie getroffen worden. De pathofysiologie bij vrouwen die later problemen stellen, is waarschijnlijk multifactorieel.

Ondanks de sterke associaties blijven een aantal vragen onbeantwoord. De meta-analyse liet niet toe, evenmin als de WHI-studie, om het progesteroneffect in deze associatie te meten. Progesteron wordt in het algemeen niet als trombogeen beschouwd, maar men zal moeten wachten op de resultaten van de oestrogeen-zonder-progesteron-arm van de WHI-studie vooraleer daarover conclusies te trekken. Ook over het effect van bijvoorbeeld raloxifene en transcutaan oestrogeen konden in deze studie geen conclusies getrokken worden. Zwakke punten in de publicatie zijn het gevolg van het feit dat het om een meta-analyse gaat waarbij de resultaten van studies met verschillende methodologie en populatie samen geanalyseerd worden. De leeftijd alleen al was sterk verschillend in de studies evenals de selectiecriteria zoals bijvoorbeeld de voorgeschiedenis van trombo-embolische processen. Toch blijven de conclusies overeind dankzij het grote aantal patiënten en de consistentie van de gegevens.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie bevestigt dat het risico van trombo-embolieën significant gestegen is bij vrouwen die hormonale substitutie nemen. Dit argument ondersteunt de aanbeveling om de indicatie voor hormonale substitutietherapie te beperken tot vrouwen met hinderlijke perimenopauzale klachten (onder andere flushes)<sup>2</sup>.

*De redactie*

### Financiering

Niet vermeld

### Belangenvermenging

De studie werd gesponsord door het 'Oregon Health and Science University Evidence-based Practice Center'.

### Literatuur

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
2. Lemiengre M. (Editoriaal) Hormonale substitutie: het einde van een illusie? *Huisarts Nu (Minerva)* 2003;31:358-62.