



# Minerva

3

april 2015 | volume 14

onafhankelijk tijdschrift

**Evidence**

**Based**

**Medicine**

voor de eerste lijn

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

## EDITORIAAL

**Primum non nocere** 26  
Pol Specenier

## MINERVA

**Een deel van de zorg voor chronisch zieken  
delegeren naar verpleegkundigen?** 27  
Gilles Henrard

**Mesalazine: niet werkzaam voor de preventie  
van recidiverende diverticulitis** 29  
Pierre Chevalier

**Echografie of CT-scan voor de bevestiging  
van de diagnose van acute nierkoliek** 31  
François Jouret

**Methylprednisolon voor patiënten  
met vergevorderde kanker?** 33  
Julien Mathonet

**Chronische whiplash gerelateerde klachten:  
invloed van kinesitherapeutische interventies  
op pijn en functionele beperkingen** 35  
Jean-Marc Feron

## EBM-BEGRIPPEN

**Het minimaal klinisch relevante verschil** 37  
Pierre Chevalier

**VERKLARENDE WOORDENLIJST** 38



## 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](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle 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.

### Redactie

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Catherine Demonie, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

### Medewerkers aan dit nummer

- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe
- Redactie: Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

### Belangenconflicten

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:  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

### MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles  
~ 02 764 53 44 ~ [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

HDD Graphics, 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.



### Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

### 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, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

### Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in 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.

## Primum non nocere

### Rapportering van ongewenste effecten van geneesmiddelen: vatbaar voor verbetering

Pol Specenier, Dienst Oncologie Universitair Ziekenhuis Antwerpen, RIZIV

**B**ij het instellen van een medische behandeling dienen we de potentiële voor- en nadelen van de behandeling tegen elkaar af te wegen<sup>1</sup>. Om de clinicus in staat te stellen een gefundeerde beslissing te nemen is een zo volledig mogelijke rapportering van de in klinische studies vastgestelde ongewenste effecten van een behandeling erg belangrijk.

Sivendran et al. publiceerden in 2014 een studie over de volledige rapportering van ongewenste effecten in de oncologische literatuur (tussen 1 januari 2009 en 31 december 2011)<sup>2</sup>. De auteurs includeerden alleen fase III-studies die het effect van een farmacologische behandeling onderzochten bij patiënten met solide tumoren. 175 publicaties voldeden aan de zoekcriteria. Op basis van de aanbevelingen van de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) groep<sup>3</sup> toetsten 8 experts de publicaties op 14 criteria. De kwaliteitsscore was lager voor publicaties die hun financieringsbron niet vermeldden. Er was geen enkele correlatie tussen deze kwaliteitsscore en de impact factor van het tijdschrift. Voor de rapportering van ongewenste effecten bestaat er reeds lang een universeel aanvaard, gestandaardiseerd, gedetailleerd scoringssysteem met duidelijk gedefinieerde graden van ernst<sup>4</sup>. Toch stelden Sivendran et al. vast dat ongeveer één derde van de publicaties vage termen gebruiken zoals bv. *'het schema werd relatief goed verdragen'*<sup>2</sup>. Slechts een kleine minderheid van de publicaties vermeldde de zeldzame ongewenste effecten. Meer dan 80% van de publicaties combineerde ongewenste effecten met verschillende graden van ernst. Minder dan 20% vermeldde of er een behandelingsstop voorzien was in het geval van toxiciteit en of terugkerende ongewenste effecten bij eenzelfde patiënt al dan niet als een afzonderlijk event meetelden. Meer dan 90% van de publicaties specificeerde wel hoe de ongewenste effecten gemeten werden. Dat is niet verwonderlijk aangezien men in de oncologische wereld veel gebruik maakt van het CTC-scoringsysteem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)<sup>4</sup>. Een gelijkaardig gestandaardiseerd scoringssysteem zou wellicht ook nuttig zijn voor andere domeinen van de geneeskunde<sup>5</sup>. Het is wel hoopgevend dat in het korte tijdsbestek van 2009 tot 2011 een gunstige evolutie merkbaar is<sup>2</sup>.

Peron et al. kwamen in een ander systematisch overzicht van de oncologische literatuur tot zeer gelijklopende bevindingen<sup>6</sup>. Deze auteurs includeerden 325 gerandomiseerde fase III-studies gepubliceerd tussen januari 2007 en december 2011. De mediane score voor het vermelden van ongewenste effecten (*AE reporting quality score* - AERQS) bedroeg 10,1 op een schaal van 16 punten. Industriegefinancierde studies scoorden gemiddeld beter dan studies die niet door de industrie gefinancierd waren, wat al eerder vastgesteld was in het domein van pijnbehandeling<sup>7</sup>. Dat pleit alvast tegen het argument dat druk door de industrie aan de basis ligt van de sub-optimale rapportering van ongewenste effecten. Peron et al. stelden ook vast dat studies met meer toxiciteit in de experimentele studie-arm dan in de controle-arm even goed scoorden als studies met minder toxiciteit in de experimentele arm. Intercontinentale studies haalden de beste scores<sup>6</sup>.

Het vermelden van ongewenste effecten is zeker niet rooskleuiger in andere domeinen van de geneeskunde<sup>7-10</sup>, waar men overigens vaak geen gestandaardiseerd scoringssysteem gebruikt om de toxiciteit te evalueren<sup>5</sup>. Buiten de oncologie is de toepassing van de CONSORT-aanbevelingen bovendien slechts in beperkte mate onderzocht.

We kunnen besluiten dat de rapportering van ongewenste effecten in klinische studies onvolledig, suboptimaal en erg heterogeen is. Dat probleem beperkt zich niet tot publicaties in tijdschriften met een lagere impact factor. Auteurs, reviewers en editors zouden meer aandacht moeten schenken aan een correcte opvolging van de CONSORT-aanbevelingen die inmiddels al 10 jaar bestaan<sup>3</sup>. Uiteraard hangt dit ook samen met het probleem van publicatiebias. Studies met een negatief resultaat voor de experimentele groep worden nog steeds minder vaak gepubliceerd of verschijnen op een later tijdstip in tijdschriften met een lagere impact factor dan studies met een positief resultaat<sup>11-14</sup>. Sponsors, onderzoekers, regelgevers en uitgevers dragen hierbij een gedeelde verantwoordelijkheid. Het doel blijft dat zorgverstrekkers zo volledig mogelijk geïnformeerd zijn zodat optimaal kan overlegd worden met de patiënt over de batenrisicoverhouding van de behandeling.

#### Referenties

1. Hippocrates. Epidemics. Book I, Section XI.
2. Sivendran S, Latif A, McBride RB, et al. Adverse event reporting in cancer clinical trial publications. *J Clin Oncol* 2014;32:83-9.
3. Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
4. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
5. Carlesso LC, Macdermid JC, Santaguida LP. Standardization of adverse event terminology and reporting in orthopaedic physical therapy: application to the cervical spine. *J Orthop Sports Phys Ther* 2010;40:455-63.
6. Péron J, Maillet D, Can HK, et al. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2013;31:3957-63.
7. Smith SM, Wang AT, Katz NP, et al. Adverse event assessment, analysis, and reporting in recent published analgesic clinical trials: ACTTION systematic review and recommendations. *Pain* 2013;154:997-1008.
8. Breau RH, Gaboury I, Scales CD Jr, et al. Reporting of harm in randomized controlled trials published in the urological literature. *J Urol* 2010;183:1693-7.
9. Faggion CM Jr, Tu YK, Giannakopoulos NN. Reporting adverse events in randomized controlled trials in periodontology: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2013;40:889-95.
10. Sinha S, Sinha S, Ashby E, et al. Quality of reporting in randomized trials published in high-quality surgical journals. *J Am Coll Surg* 2009;209:565-71.
11. Koletsi D, Karagianni A, Pandis N, et al. Are studies reporting significant results more likely to be published? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009;136:632-5.
12. Littner Y, Mimouni FB, Dollberg S, Mandel D. Negative results and impact factor: a lesson from neonatology. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1036-7.
13. Paulson K, Saeed M, Mills J, et al. Publication bias is present in blood and marrow transplantation: an analysis of abstracts at an international meeting. *Blood* 2011;118:6698-701.
14. Suñé P, Suñé JM, Montoro JB. Positive outcomes influence the rate and time to publication, but not the impact factor of publications of clinical trial results. *PLoS One* 2013;8:e54583.

# Een deel van de zorg voor chronisch zieken delegeren naar verpleegkundigen?

## Achtergrond

De werkbelasting als gevolg van de behandeling neemt bij chronisch zieke patiënten steeds maar toe<sup>1</sup> en is waarschijnlijk het meest opvallend in de eerste lijn. Voor sommige aandoeningen (diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie) bestaan er voldoende aanbevelingen. Ook de multidisciplinaire aanpak van chronische aandoeningen is zeer actueel. De capaciteiten van verpleegkundigen om gezondheidseducatie te geven zijn al voldoende wetenschappelijk onderbouwd<sup>2</sup>. In deze context is het interessant om na te gaan in hoeverre taken kunnen verdeeld worden tussen huisartsen en verpleegkundigen.

## Samenvatting

### Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

### Referentie

Shaw RJ, McDuffie JR, Hendrix CC, et al. Effects of nurse-managed protocols in the outpatient management of adults with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:113-21.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE et CINAHL (januari 1980 tot januari 2014)
- ClinicalTrials.gov voor ongepubliceerde studies
- referentielijsten van relevante publicaties
- alleen Engelstalige publicaties.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's of **quasi-gerandomiseerde** studies die het effect van een door verpleegkundigen gecoördineerd protocol vergelijken met gewone zorg bij volwassenen met diabetes, hypertensie of hypercholesterolemie
- exclusie van gehospitaliseerde patiënten
- 18 van de 2954 gevonden studies werden geïncludeerd: 16 RCT's en 2 quasi-gerandomiseerde RCT's; 7 studies vonden plaats in de V.S. en 11 in West-Europa; in 15 studies ging het om diabetespatiënten; in alle studies gebeurde de coördinatie van het protocol door 'geregistreerde' verpleegkundigen in de V.S. en een gelijkgesteld profiel in de studies buiten de V.S.; in 3 studies kregen de verpleegkundigen een training in een specifiek studiedomein (bv. diabetes) en in 10 studies een studie-specifieke training; alle studies gebruikten een geschreven protocol dat toeliet aan de verpleegkundige om de dosering van de medicatie te wijzigen en gezondheidseducatie te geven of zelfzorg te stimuleren.

### Bestudeerde populatie

- inclusie van 23004 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58,3 jaar (range van 37,2 tot 72,1); 47% vrouwen; de meeste studies (N=15) vonden plaats bij ambulante patiënten die op consultatie gingen in het ziekenhuis
- follow-up van 6 tot 12 maanden.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten van de meta-analyse:
  - ~ HbA1c bij diabetespatiënten
  - ~ bloeddruk bij hypertensiepatiënten
  - ~ cholesterolgehalte bij patiënten met hyperlipidemie
- indien een meta-analyse onmogelijk was: kwalitatieve evaluatie van de studies:
  - ~ therapietrouw van de patiënten
  - ~ opvolging van het protocol door de verpleegkundigen
  - ~ ongewenste effecten van de interventie
  - ~ effect op zorggebruik

## Klinische vraag

Verbetert de introductie van een door verpleegkundigen gecoördineerd protocol de kwaliteit van de aanpak bij ambulante, chronisch zieke patiënten (met diabetes, hypertensie of hypercholesterolemie) op het vlak van HbA1c-controle, bloeddrukwaarden of cholesterol in vergelijking met gewone zorg?

- meta-analyses met berekening van het gemiddelde verschil en het **gewogen gemiddelde verschil**
- opsporen van heterogeniteit met Cochran Q en I<sup>2</sup>-testen en subgroepenanalyses en opsporen van publicatiebias aan de hand van funnel plots en door raadpleging van ClinicalTrials.gov.

## Resultaten

- resultaten van de meta-analyses voor interventie met gecoördineerd protocol versus gewone zorg:
  - ~ HbA1c (N=8, n=2663): vermindering van 0,4% (95% BI van 0,1% tot 0,7%); Q=23,19 en I<sup>2</sup>=70%
  - ~ bloeddruk (N=13, n= 10 362): vermindering van de systolische bloeddruk met 3,68 mm Hg (95% BI van 1,05 tot -6,31 mm Hg) en van de diastolische bloeddruk met 1,56 mm Hg (95% BI van 0,36 tot 2,76 mm Hg); I<sup>2</sup> > 70%
  - ~ totale cholesterol (N=9, n=3 994): vermindering van 9,37 mg/dl (95% BI van -20,77 tot +2,02 mg/dl)
- kwalitatieve evaluatie:
  - ~ therapietrouw van de patiënten (N=4): globaal gezien een klein positief effect voor de interventiegroep
  - ~ opvolging van het protocol door de verpleegkundige (N=2): tendens tot meer opstarten van behandeling of aanpassen van de doses in de interventiegroep
  - ~ ongewenste effecten van de behandeling (slechts 1 studie, bij diabetespatiënten): incidentie van ernstige hypoglykemie gelijklopend in de 2 groepen
  - ~ effect op zorggebruik (N=3): totale salaris- en geneesmiddelenkosten lager in de interventiegroep (1 studie); ziekenhuiskosten lager in de interventiegroep (2 studies).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een teamaanpak met een protocol dat gecoördineerd wordt door een verpleegkundige een positief effect kan hebben op de behandeling van ambulante volwassenen met een chronische aandoening zoals diabetes, hypertensie en hyperlipidemie.

Financiering van de studie U.S. Department of Veterans Affairs, dat niet is tussengekomen in het verloop of het publicatieproces van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur verklaart tijdens de studie vergoedingen te hebben ontvangen van het U.S. Department of Veterans Affairs; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een valide onderzoeksopzet en is gebaseerd op de criteria van de AHRQ<sup>3</sup>. Twee auteurs selecteerden de studies en bij discordantie kwam een derde auteur tussen. De extractie van de gegevens gebeurde door 1 auteur en een tweede verifieerde dit. Publicatiebias werd opgespoord aan de hand van funnel plots wanneer er meer dan 10 studies per analyse beschikbaar waren en door raadpleging van ClinicalTrials.gov. De auteurs evalueerden de kwaliteit van de studies en het risico van bias. Slechts 4 van de 18 studies hadden een laag risico van bias. Inadequate randomisatie was één van de beperkingen in verschillende studies. Ze kenden een niveau van bewijskracht toe volgens de criteria van de AHRQ<sup>3</sup>. Het niveau van bewijskracht varieerde van matig tot zwak. De heterogeniteit in de studies was globaal gezien hoog. De auteurs beperkten zich niet alleen tot de gegevens waarmee ze een meta-analyse konden uitvoeren, maar bespraken ook de andere resultaten op een meer beschrijvende manier.

## Resultaten in perspectief

Volgens een KCE-rapport (2012) bestaan er op internationaal niveau verschillende evaluaties van de taakverdeling tussen verschillende gezondheidswerkers<sup>4</sup>. De hier besproken studie brengt enkele elementen aan die het debat in België kunnen stimuleren. Enige voorzichtigheid is evenwel geboden. De interventie is complex. Welk belang hebben de verschillende aspecten van de interventie (een protocol introduceren, gezondheidseducatie geven, de rol van de verpleegkundige...)? In de hier besproken studie zijn de interventies en de gewone zorg waarmee wordt vergeleken slechts beperkt beschreven. De resultaten kunnen trouwens erg afhankelijk zijn van de context waarin de interventie plaatsgrijpt. Zo ging het meestal om ambulante patiënten die op raadpleging kwamen in een ziekenhuis. In de Belgische context zouden enkele specifieke drempels de toepassing kunnen bemoeilijken (o.a. aanvaardbaarheid voor de patiënt, wettelijke verantwoordelijkheid).

De auteurs gebruikten in deze studie hoofdzakelijk inter-

mediaire uitkomstmaten. Het ware interessant geweest om het effect van deze interventie te onderzoeken in termen van een klinisch relevant voordeel en/of winst op het vlak van organisatie (tijd en werkkost).

Op basis van de resultaten kunnen we stellen dat de effectgrootte vrij matig is. Nochtans suggereren deze resultaten dat de introductie van een protocol met een verpleegkundige als coördinator, minstens evenveel effect heeft als de gewone zorg. Dat opent dan weer perspectieven op het vlak van herorganisatie van de zorg. Andere studies over dit onderwerp bevestigen dat. Carey et al. evalueerden in een systematische review het effect van een dergelijke interventie bij diabetespatiënten<sup>5</sup>. Deze auteurs stelden vast dat coördinatie van de diabeteszorg door een verpleegkundige leidt tot een goede glykemiecontrole en tot meer autonomie voor de patiënt. Een andere systematische review includeerde 31 publicaties van goede methodologische kwaliteit over de impact van coördinatie van de eerstelijnszorg door een verpleegkundige versus coördinatie door de huisarts op uitkomstmaten bij de patiënt<sup>6</sup>. De auteurs stelden vast dat de zorg geleid door verpleegkundigen dezelfde positieve gezondheidssuitkomst kan hebben voor de patiënt als de arts-gecoördineerde zorg (matig niveau van bewijskracht) en dat het inzetten van verpleegkundigen in het bijzonder effectief is voor het verbeteren van de therapietrouw, vooral bij chronische aandoeningen. Ten slotte willen we nog verwijzen naar het onderzoek van Harris et al. over de impact van multidisciplinaire teamzorg op de subjectieve kwaliteit van leven bij Australische eerstelijnspatiënten<sup>7</sup>. Vrouwelijke patiënten, patiënten met 2 of meer chronische aandoeningen en patiënten die in de stad wonen, hadden meer kans om multidisciplinaire zorg te krijgen. Patiënten die konden genieten van een multidisciplinaire aanpak schatten de kwaliteit van hun leven gunstiger in dan patiënten zonder multidisciplinaire zorg. Niettegenstaande de beperkingen van de hier besproken studie, zouden de resultaten wel kunnen aanzetten om bepaalde drempels weg te werken en verder experimenteel onderzoek te stimuleren.

## Besluit van Minerva

Bij de opvolging van sommige chronische aandoeningen in de ambulante zorg kan de introductie van een protocol dat gecoördineerd wordt door een verpleegkundige, leiden tot een lichte verbetering van sommige parameters (bloeddruk, cholesterol en HbA1c) in vergelijking met gewone zorg.

## Voor de praktijk

Bij ons weten bestaan er momenteel geen richtlijnen over het verdelen van taken tussen gezondheidswerkers bij patiënten met een chronische aandoening. De verdeling van taken tussen gezondheidswerkers krijgt in klinische aanbevelingen voor iedere aandoening afzonderlijk dikwijls weinig aandacht. Deze bespreking is een aanzet voor klinici om zich geleidelijk aan in deze richting te begeven. Indien het de bedoeling is om de eerstelijnsgezondheidszorg te herstructureren zal ook de doelmatigheid van deze interventies moeten onderzocht worden. De resultaten van de hier besproken studie nodigen uit om verder de gunstige invloed van een multidisciplinaire aanpak van chronische aandoeningen te evalueren en in deze zin te blijven experimenteren.

## Referenties

1. Programma voor de verbetering van de levenskwaliteit van personen met chronische ziekten. Ministerie van Volksgezondheid en Sociale Zaken.
2. Stanley JM. *Advanced Practice Nursing: Emphasizing Common Roles*. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2011.
3. Agency for Healthcare Research and Quality. *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Accessed at [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports)
4. Paulus D, Van den Heede K, Mertens R. Organisatie van zorg voor chronisch zieken in België: ontwikkeling van een position paper. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Reports 190A. D/2012/10.273/79.
5. Carey N, Courtenay M. A review of the activity and effects of nurse-led care in diabetes. *J Clin Nurs* 2007;16(11C):296-304.
6. Keleher H, Parker R, Abdulwadud O, Francis K. Systematic review of the effectiveness of primary care nursing. *Int J Nurs Pract* 2009;15:16-24.
7. Harris M F, Jayasinghe UW, Taggart JR, et al. Multidisciplinary Team Care Arrangements in the management of patients with chronic disease in Australian general practice. *Med J Aust* 2011;194:236-9.

# Mesalazine niet werkzaam voor de preventie van recidiverende diverticulitis

## Achtergrond

Mesalazine is een actieve metabooliet van sulfasalazine en is geïndiceerd voor de behandeling van ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn. Mesalazine wordt ook vaak gebruikt bij een diverticulaire aandoening van het colon. Volgens Clinical Evidence zijn er nog geen goed opgezette studies uitgevoerd die het nut van mesalazine bij een symptomatische diverticulaire aandoening onderbouwen, noch op het vlak van pijnstilling, noch op het vlak van vermindering van complicaties<sup>1</sup>. Bij een vierde tot een derde van de patiënten met acute diverticulitis treedt een recidief op<sup>2</sup>. De bewijskracht voor het preventieve effect van geneesmiddelen is gering: kleine studies met meer focus op symptomen van chronische diverticulaire aandoening dan op gedocumenteerde diverticulitis en/of studies van onvoldoende methodologische kwaliteit<sup>3</sup>.

## Klinische vraag

Is mesalazine aan verschillende doses (van 1,2 tot 4,8 gram per dag) gedurende 104 weken effectiever dan placebo voor de preventie van recidiverende diverticulitis bij volwassenen die een acute diverticulitis doormaakten en genezen zijn zonder chirurgische ingreep?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier,  
médecin généraliste

### Referentie

Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, et al. Mesalazine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014;147:793-802.

## Bestudeerde populatie

- 590 patiënten in de PREVENT1- en 592 in de PREVENT2-studie; minstens 18 jaar oud; in de voorbije 24 maanden minstens 1 gedocumenteerde episode van acute diverticulitis (met minstens 3 divertikels) genezen zonder chirurgische interventie; voorafgaande acute diverticulitis bevestigd op CT scan, MRI, echografie, colonoscopie, sigmoidoscopie of bariumlavement; leukocyten en neutrofielen binnen de normale waarden
- exclusiecriteria: zwangerschap, antecedenten van colorectale chirurgie (behalve hemorroïdectomie, appendectomie, poliepectomie), gecompliceerde diverticulitis (perforatie, fistelvorming), alleen rechts gelokaliseerde diverticulose, actief maagulcus, IBS, endometriose of dysmenorroe, actueel gebruik van sommige geneesmiddelen (biologische, immunomodulators, steroïden)
- gemiddelde leeftijd van 56 jaar; 53,6% vrouwen; overgewicht bij 39,9% van de patiënten en obesitas bij 41,5%; 59,7% van de patiënten met 1 gedocumenteerde episode van diverticulitis; mediane duur van 16,5 weken (range van 0 tot 122) sinds de recentste episode.

## Onderzoekopzet

- 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, multinationale studies met een identiek protocol (PREVENT1 en PREVENT2)
- interventie: mesalazine 1,2 g per dag (n=145+148) of mesalazine 2,4 g per dag (n=145+148) of mesalazine 4,8 g per dag (n=151+150) of placebo (n=149+146) gedurende 104 weken; mesalazine werd toegediend in tabletten van 1,2 g + het aantal placebo-tabletten nodig om tot een totaal van 4 tabletten per dag te komen; versus placebo: 4 placebo-tabletten per dag
- studieduur: 104 weken
- 14 opvolgbezoeken met lichamelijk onderzoek, lano-onderzoek en anamnese van symptomen; volledige CT-scan van het abdomen binnen de 24 u en labo-onderzoek bij vermoeden van al dan niet gecompliceerde diverticulitis.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: proportie patiënten zonder recidief na 104 weken (definitie recidief: chirurgische interventie voor diverticulaire aandoening, acute diverticulitis op CT-scan, verhoogd aantal leukocyten, buikpijn) (zie *methodologische beschouwingen*)

- secundaire uitkomstmaten: tijd tot optreden van recidief van diverticulitis en proportie patiënten waarbij chirurgische interventie vereist was
- tertiaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven (EQ-5D en Health Utilities Index Version Mark 2 (HUI2)) op weken 16, 52, 78 en 104
- ongewenste effecten
- **intention to treat analyse** (inname van minstens 1 dosis van het geneesmiddel).

## Resultaten

- analyse in beide RCT's van resp. 87,3% en 90,5% van de patiënten (opvolging tot 104 weken, ook indien de studie werd stopgezet, tot er een recidief optrad of tot een chirurgische interventie noodzakelijk was); de studie-uitval was hoog: in PREVENT1 kreeg 36,4% van de patiënten in de mesalazinegroep 4,8 g per dag en 52,3% in de placebogroep de interventie tot het einde, in de PREVENT2 was dit resp. 47,3% (mesalazine 2,4 g per dag) en 52,1% (placebo) in PREVENT2; resp. 17,2% en 17,1% van de patiënten stopten de studie omwille van ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaat: geen significante vermindering van het aantal recidieven van diverticulitis:
  - ~ PREVENT1: geen recidief bij 53 tot 63% van de patiënten in de mesalazinegroep versus 65% in de placebogroep
  - ~ PREVENT2: geen recidief bij 59% tot 69% van de patiënten in de mesalazinegroep versus 68% in de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten: geen effect van mesalazine op de tijd tot optreden van een recidief, geen verschil tussen de studie-armen voor het aantal patiënten bij wie een chirurgische interventie noodzakelijk was en voor kwaliteit van leven
- ongewenste effecten: de auteurs melden dat er zich geen nieuwe ongewenste effecten voordeden bij de toediening van mesalazine.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mesalazine niet superieur is aan placebo voor de preventie van recidiverende diverticulitis. Mesalazine is voor deze indicatie niet aanbevolen.

Financiering van de studie Firma Shire Development LLC, die tussenkwam in alle fasen van het onderzoek, behalve bij de interpretatie en de beslissing voor publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs 3 van de 9 auteurs kregen vergoedingen van de sponsor voor verschillende redenen en 2 auteurs zijn werknemer van de sponsor en bezitten ook aandelen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze RCT bevat verschillende positieve aspecten. De **power**berekening (90%) is gebaseerd op de hypothese van een recidiefvrij percentage van 75% in de placebogroep en 90% in de mesalazinegroep met 4,8 gram per dag. Het vereiste aantal patiënten bedroeg 584 in elke studie, wat ook bereikt is. Het aantal patiënten met een recidief in de placebogroep was echter hoger dan voorzien, wat de relatieve werkzaamheid van mesalazine kan beïnvloeden.

De auteurs voerden de randomisatie uit via at random gegenereerde blokken, met initiële stratificatie per regio en per aantal vroegere episodes van diverticulitis (1 of meer dan 1).

De patiënten zonder volledige follow-up werden bij de intention to treat analyse beschouwd als deelnemers met therapiefalen. De auteurs voerden bijkomende **sensitiviteitsanalyses** uit waarbij ze gebruik maakten van verschillende methoden om de drop-outs te analyseren (patiënten die de studie stopten, maar wel werden opgevolgd). Ze deden ook subgroepanalyses volgens regio, aantal vroegere episodes van diverticulitis, leeftijd, BMI, enz...

Een belangrijk probleem van deze studie is de verwarring over de diagnostiek van diverticulitis: het geheel van de aanvankelijk vooropgestelde criteria is 6 maanden na de start van de studie herleid tot alleen CT-scan. Twaalf maanden voor het einde van de studie zijn de initiële criteria uiteindelijk opnieuw toegepast (CT scan + buikpijn + leukocyten gestegen met 15%). De meeste recidieven van diverticulitis zijn echter alleen op basis van CT-scan vastgelegd.

## Resultaten in perspectief

De definitie van ongecompliceerde diverticulitis is over het algemeen gebaseerd op exclusiecriteria (exclusie van gecompliceerde diverticulitis), eerder dan op duidelijk omschreven inclusiecriteria. Sommige auteurs geven de voorkeur aan de term ongecompliceerde diverticulaire aandoening, een terminologie die nog minder duidelijk is. De veranderingen bij het vastleggen van de diagnostische criteria in de hier besproken studie illustreren duidelijk het ontbreken van een internationale consensus.

Er is tot nu toe geen bewijs dat mesalazine nuttig is voor de behandeling van een diverticulaire aandoening van

het colon. Minerva publiceerde in 2014 hierover een korte bespreking<sup>4,5</sup>. Deze RCT was goed opgezet maar had te weinig power. We besloten dat de toediening van mesalazine gedurende 6 weken op het vlak van pijnvermindering geen meerwaarde heeft boven placebo voor de behandeling van een ongecompliceerde, pijnlijke diverticulaire aandoening bij volwassenen tussen 45 en 80 jaar. De hier besproken RCT gaat over preventie van recidiverende diverticulitis (minstens 1 episode in de voorbij 24 maanden) en kan geen voordeel aantonen van verschillende (hoge) doses mesalazine. We vinden geen andere RCT's van goede methodologische kwaliteit over mesalazine als preventie van recidiverende diverticulitis (minstens 2 gedocumenteerde episodes).

## Ongewenste effecten

In de abstract van hun publicatie vermelden de auteurs dat er geen nieuwe ongewenste effecten geregistreerd zijn. Bij de resultaten van de studie merken we een groot aantal patiënten met ongewenste effecten: 72,5 en 74,1% van de patiënten in de mesalazinegroepen, en 76,2 en 73,9% in de placebogroepen. De incidentie van ernstige ongewenste effecten lijkt niet te verschillen tussen de studie-armen: 11,2% in de mesalazinegroep en 10,9% in de placebogroep in de PREVENT1-studie; 8,1% in de mesalazinegroep en 10,6% in de placebogroep in de PREVENT2-studie. De onderzoekers menen dat deze ongewenste effecten niet gerelateerd zijn aan het onderzocht geneesmiddel, wat ons zeer verwondert. Temeer daar ze zelf 1 geval van medicatiegerelateerde agranulocytose vermelden in de mesalazine 4,8 gram groep.

In de samenvatting van de productkenmerken van de specialiteiten die mesalazine bevatten, is een lange lijst met ongewenste effecten opgenomen, waarvan sommige zeer zeldzaam zijn (< 1/10 000) maar wel (zeer) ernstig. In de rubriek 'Voorzorgen' vermeldt de samenvatting van de productkenmerken door mesalazine geïnduceerde cardiale overgevoeligheidsreacties (myo- en pericarditis), ernstige bloedafwijkingen (anemie, aplastische anemie, trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie en leukopenie met inbegrip van granulocytopenie en neutropenie). Interacties met sommige geneesmiddelen verhogen het risico van bloedafwijkingen.

## Referenties

1. Humes D, Smith JK, Spiller RC. Colonic diverticular disease. Clinical Evidence. Search date May 2010.
2. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, et al. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. Br J Surg 2010;97:952-7.
3. Unlü C, Daniels L, Vrouwenraets BC, Boermeester MA. Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulitis. Int J Colorectal Dis 2012;27:1131-6.
4. Kruis W, Meier E, Schmacher M, et al; German SAC-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:680-90.
5. Diverticulaire aandoening van het colon en mesalazine. Minerva online 15/02/2014.
6. Berger MY, De Wit NJ, Vogelenzang R, et al. NHC-Standaard Diverticulitis. Huisarts Wet 2011;54:492-9.

## Productnamen

mesalazine: Claversal®, Colitofalk®, Mesalazine Teva®, Pentasa®, Mezavant®, Mesalazine IPS®

## Besluit van Minerva

Deze 2 RCT's met hetzelfde protocol en met een globaal goede methodologische kwaliteit (behalve voor de definitie van diverticulitis waarover geen consensus bestaat) tonen aan dat een langdurige (104 weken) behandeling met mesalazine aan verschillende doses (1,2 en 4,8 g per dag) niet effectief is voor de preventie van recidiverende diverticulitis.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard over diverticulitis spreekt zich niet uit over de preventie van recidieven<sup>6</sup>. Kleinere studies onderzochten de werkzaamheid van sommige geneesmiddelen waaronder mesalazine voor de preventie van symptomen van ongecompliceerde diverticulaire aandoeningen van het colon, zonder oog voor de preventie van recidiverende diverticulitis. De hier besproken RCT toont aan dat mesalazine zelfs aan een hoge dosis (4,8 gram per dag) niet superieur is aan placebo op het vlak van preventie. Mesalazine kan echter (zeer zelden) ernstige ongewenste effecten veroorzaken. Er zijn dus goede argumenten om het gebruik van mesalazine af te raden voor deze indicatie.

# Echografie of CT-scan voor de bevestiging van de diagnose van acute nierkoliek

## Achtergrond

Voor de correcte aanpak van acute nierkolieken is meestal diagnostisch onderzoek vereist. Een CT-scan van de buik heeft een hoge sensitiviteit voor het opsporen van ureterstenen<sup>1</sup>. Het systematische gebruik stelt de patiënten echter bloot aan ioniserende straling, een risico van overdiagnose en een hogere financiële kost. Geen enkele studie toonde tot nu toe aan dat CT-scan voor patiënten met acute nierkolieken een betere uitkomst geeft dan echografie<sup>2</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

### Referentie

Smith-Bindman R, Aubin C, Bailitz J, et al. Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. *N. Eng J Med* 2014;371:1100-10.

## Bestudeerde populatie

- 2776 patiënten tussen 18 en 76 jaar (gemiddeld 40,4 jaar); gerekruteerd op 15 spoedafdelingen van universitaire ziekenhuizen in de V.S.; met flank- of buikpijn waarbij de behandelende arts via medische beeldvorming de diagnose van nierstenen wilde bevestigen of uitsluiten
- exclusiecriteria: zwangere vrouwen; patiënten bij wie een alternatieve diagnose zeer waarschijnlijk was (acute cholecystitis, appendicitis, aneurysma van de aorta, darmobstructie of ischemie); patiënten met obesitas (mannen >129 kg en vrouwen >113 kg); patiënten met 1 nier of die een niertransplantatie ondergingen of dialyse kregen
- studie liep tussen oktober 2011 en februari 2013
- klinische en biologische patiëntkenmerken gelijk in de 3 groepen
- 17 patiënten na randomisatie uitgesloten omdat ze al medische beeldvorming ondergingen vóór de gegevensverzameling; bij 113 patiënten geen follow-up gegevens beschikbaar.

## Onderzoekopzet

- prospectieve, pragmatische, multicenter studie
- 1:1:1 randomisatie over 3 groepen:
  - ~ groep 1: 908 patiënten met echografie van de nier door een spoedarts
  - ~ groep 2: 1893 patiënten met echografie van de nier door een radioloog
  - ~ groep 3: 958 patiënten met CT-scan van de buik
- zowel de patiënten als de artsen waren op de hoogte van de inhoud van de interventie
- na de toewijzing aan een groep werd de verdere zorg voor de patiënt overgelaten aan de behandelende artsen (bv. al dan niet bijkomende beeldvorming)
- evaluatie na 3, 7, 30, 90 en 180 dagen door middel van gestructureerd interview en op basis van het medisch dossier.
- ethische supervisie door de Universiteit van Californië; urgentie-artsen en radiologen met specifieke opleiding.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal laattijdige ernstige diagnoses (vooraf gedefinieerde lijst<sup>3</sup> van gemiste of laattijdig gestelde diagnoses) binnen de 30 dagen na de randomisatie
  - ~ gemiddelde cumulatieve blootstelling aan straling in de 6 maanden na de randomisatie
  - ~ berekening van de totale kost van de bezoeken aan de spoeddienst
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ ernstige ongewenste effecten volgens de criteria van het FDA; ernstige ongewenste gebeurtenis-

## Klinische vraag

Wat is het effect van echografie versus CT-scan van het abdomen op het aantal laattijdige, ernstige diagnoses met complicaties bij patiënten met vermoeden van acute nierkoliek?

- sen gerelateerd aan de studieparticipatie; heropname in ziekenhuis of op spoeddienst na ontslag
- ~ zelf gerapporteerde pijn op een **visueel analoge schaal** van 11 punten
- ~ de **accuraatheid** van de eerste test die de patiënt onderging op basis van een bewezen niersteen binnen de 6 maanden na de randomisatie (spontane lozing of verwijdering via urologische interventie)
- **intention to treat analyse**, behalve voor de accurateheid van de test.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal laattijdige ernstige diagnoses met complicaties bij 11 patiënten (0,4%); geen verschil tussen de 3 groepen ( $p=0,30$ )
  - ~ significant minder gemiddelde blootstelling aan straling in de echografiegroepen versus de CT-groep: 10,1mSv en 9,3mSv versus 17,2mSv ( $p<0,001$ )
  - ~ de totale kostprijs is nog niet geanalyseerd in deze publicatie
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ aantal en ernst van de ongewenste effecten is gelijklopend in de 3 groepen (groep 1: 12,4%, groep 2: 10,8% en groep 3: 11,2%;  $p=0,50$ ); 466 ernstige ongewenste effecten kwamen voor bij 316 patiënten en 91,4% van deze patiënten werd opgenomen in het ziekenhuis; 5 sterfgevallen tijdens de studie waren niet gerelateerd aan de studie
  - ~ geen significant verschil tussen de 3 groepen in aantal patiënten met een heropname in ziekenhuis of spoeddienst en in zelf gerapporteerde pijnscores
  - ~ geen significant verschil in aantal patiënten met een bevestigde diagnose van nierstenen binnen de 6 maanden na de randomisatie (groep 1: 34,5%, groep 2: 31,2% en groep 3: 32,7%,  $p=0,39$ ); in de echografiegroepen werden tijdens de spoedopname meer bijkomende testen gedaan dan in de groep met CT-scan (bij 40,7% van de patiënten in groep 1, bij 27% in groep 2 versus bij 5,1% in groep 3;  $p<0,001$ ).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat initiële echografie leidt tot een lagere cumulatieve blootstelling aan straling dan CT-scan, zonder significant verschil in aantal laattijdige ernstige diagnoses met complicaties, ernstige ongewenste effecten, pijnscores en aantal nieuwe opnames op spoeddienst of in ziekenhuis.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality

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



## Methodologische beschouwingen

Het grote aantal patiënten, de klinische relevantie en de kwaliteit van de opvolging zijn methodologische troeven van deze prospectieve, multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie. De definitie van acute nierkoliek komt overeen met de gangbare klinische praktijk. Door de exclusie van sommige patiëntengroepen (bv. patiënten met obesitas) is het moeilijk om de resultaten te veralgemenen. Overgewicht verhoogt immers in belangrijke mate het risico van acute nierkolieken<sup>4</sup>. De geloofwaardigheid van de studie wordt versterkt door de kwaliteit van de follow-up criteria en van de primaire en de secundaire uitkomstmaten<sup>3</sup>, met inbegrip van de berekening van de blootstelling aan straling en de pragmatische a posteriori definitie van acute nierkoliek. Interpretatiebias is mogelijk omdat de patiënten die de verwijdering van de niersteen niet objectiveerden, bestempeld werden als “vals-positief” bij de follow-up. Alle deelnemende centra waren universitaire ziekenhuizen met urgentie-artsen opgeleid in echografie. Patiënten die in aanmerking kwamen konden alleen gerandomiseerd worden tijdens de uren dat alle drie 3 beeldvormende technieken beschikbaar waren, waardoor rekruteringsbias mogelijk was.

## Interpretatie van de resultaten

Globaal gezien is deze studie correct beschreven, geanalyseerd en geïnterpreteerd. De meeste beschikbare studies over dit onderwerp zijn observationele of retrospectieve studies<sup>5,6</sup>. De titel van de studie komt niet helemaal overeen met de doelstelling. De inclusiecriteria focussen in feite op patiënten met symptomen van acute nierkoliek en niet met niersteenlijden in het algemeen. De conclusies van de studie zijn dus toepasbaar in de specifieke context van de diagnose van vermoedelijke acute nierkoliek en niet in de context van een systematische opvolging van patiënten met nierstenen.

In de hier besproken studie is er geen verschil vastgesteld in risico van een laattijdige diagnose van een ernstige pathologie tussen de 3 diagnostische methodes. De patiëntengroep was vrij homogeen door de exclusie van patiënten met vermoeden van een andere diagnose dan acute nierkoliek. In vergelijking met CT-scan daalde bij echografie de cumulatieve blootstelling aan straling met

de helft (17,2 mSv versus 10,1 mSv;  $p < 0,001$ ). In deze studie werd wel niet de lage dosis CT-scan gebruikt, namelijk 0,7 tot 2,8 mSv<sup>7</sup> die meer en meer aanbevolen wordt bij de diagnose en therapeutische planning van niersteenlijden<sup>8</sup>. De sensitiviteit van de echografie door een urgentie-arts of radioloog was minder goed dan deze van de CT-scan (54 of 57% versus 88%;  $p < 0,001$ ), maar de specificiteit was dan wel beter (71 of 73% versus 58%;  $p < 0,001$ ). Bijgevolg hadden de patiënten in de echografiegroep meer kans om doorverwezen te worden voor bijkomend onderzoek. Op die manier onderging 40,7% van de patiënten in de echografiegroep bij het verdere verloop een CT-scan, terwijl alleen 5,1% van de patiënten in de CT-scangroep nadien ook een echografie onderging ( $p < 0,001$ ). De echografie door een radioloog duurde mediaan langer dan beide andere diagnostische onderzoeken ( $p < 0,001$ ).

Bij de extrapolatie van deze studieresultaten zouden we kunnen veronderstellen dat het gebruik van een CT-scan en dus de blootstelling aan ioniserende straling bij een vermoeden van acute nierkoliek met 80% zouden kunnen verminderen, zonder een negatief effect te hebben op de verdere evolutie van de patiënt. Zowel in academische als in niet-academische centra vereist echografie echter een continue opleiding van radiologen en urgentie-artsen. Daarnaast zal de snelle ontwikkeling van de telegeneeskunde met o.m. diagnostiek van acute nierkoliek<sup>9,10</sup> het gebruik van echografie doen verminderen. Ten slotte willen we ook wijzen op een continue technologische optimalisatie van de CT-scan<sup>8</sup>, zoals de lage-dosis modaliteit. Meer prospectieve studies zijn nodig om na te gaan welke klinische, biologische en logistieke kenmerken het best kunnen voorspellen welke beeldvorming ideaal is voor een patiënt met acute nierkolieken.

## Referenties

1. Coursey CA, Casalino DD, Reimer EM, et al. ACR Appropriateness Criteria acute onset flank pain — suspicion of stone disease. *Ultrasound Q* 2012;28:227-33.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Computed Tomography imaging for the diagnosis of renal colic: a review of clinical and cost-effectiveness. Novembre 2014.
3. Mills AM, Dean AJ, Hollander JE, Chen EH. Abdominal pain: a survey of clinically important outcomes for future research. *CJEM* 2010;12:485-90.
4. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455-62.
5. Fwu CW, Eggers PW, Kimmel PL, et al. Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States. *Kidney Int* 2013;83:479-86.
6. Westphalen AC, Hsia RY, Maselli JH, et al. Radiological imaging of patients with suspected urinary tract stones: national trends, diagnoses, and predictors. *Acad Emerg Med* 2011;18:699-707.
7. Niemann, T, Kollmann, G, Bongartz. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:396-401.
8. Renard-Penna R, Martin A, Conort P, et al. Kidney stones and imaging: what can your radiologist do for you? *World J Urol* 2015;33:193-202.
9. Hayes, WS, Tohme WG, Komo D, et al. A telemedicine consultative service for the evaluation of patients with urolithiasis. *Urology* 1998;51:39-43.
10. Seong NJ, Kim B, Lee S, et al. Off-site smartphone reading of CT images for patients with inconclusive diagnoses of appendicitis from on-call radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:3-09.
11. Arndt UP, Van Koningsbruggen PJ, Salden NM, et al. NHC-Standaard Urinesteenlijden (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997;40:491-502.
12. Richtlijnen medische beeldvorming. Belgische Vereniging voor Radiologie.

## Besluit van Minerva

Deze prospectieve, pragmatische studie in de tweede lijn bij patiënten met vermoeden van een acute nierkoliek, wijst op het nut van echografie versus CT-scan van het abdomen door een verminderde blootstelling aan straling, althans bij een acute crisis die behandeld wordt op een spoeddienst. Het relatieve belang van beide diagnostische methodes in post-acute omstandigheden moet nog onderzocht worden.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard stelt voor om bij vermoeden van gecompliceerd urinesteenlijden (koorts, peritoneale prikkeling, kinderen, zwangere vrouwen, falen van symptomatische behandeling) door te verwijzen naar een spoeddienst<sup>11</sup>. In deze omstandigheden zal beeldvormend onderzoek zeker aangewezen zijn. De huidige aanbevelingen geven de voorkeur aan CT-scan (niveau van aanbeveling B) van het abdomen boven echografie (niveau van aanbeveling C), maar benadrukken dat de eerste diagnostische methode meer blootstelling aan stralen veroorzaakt<sup>12</sup>. De hier besproken studie laat vermoeden dat patiënten die zich aanbieden op een spoeddienst met acute nierkolieken in de eerste plaats een echografie kunnen ondergaan en bij de minste diagnostische twijfel een CT-scan.

# Methylprednisolon voor patiënten met vergevorderde kanker?

## Achtergrond

Pijn bij kanker heeft verschillende oorzaken en de behandeling is complex<sup>1</sup>. Door hun sterke anti-inflammatoire werking worden corticosteroiden soms aanzien als adjuvante analgetica<sup>2</sup> en in de palliatieve zorg worden ze frequent gebruikt als behandeling van kankergerelateerde pijn<sup>3</sup>, hoewel hun werkzaamheid voor deze indicatie weinig wetenschappelijk onderbouwd is<sup>4</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Julien Mathonet, Département de Médecine Générale, Université de Liège

### Referentie

Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2014;32:3221-8.

## Bestudeerde populatie

- patiënten met kanker; minstens 18 jaar oud; gerekruteerd in 5 centra voor palliatieve zorg en oncologische poliklinieken in Noorwegen; gemiddelde pijn op een **numerieke ratingschaal** (NRS: schaal van 0 tot 10, resp. geen pijn tot ergst mogelijke pijn) van  $\geq 4$  en  $\leq 8$  gedurende de voorbije 24 uren; verwachte levensduur van minstens 4 weken; behandeld met opioïden voor matige tot ernstige kankergerelateerde pijn; zowel ambulante als gehospitaliseerde patiënten
- van de 592 gescreende patiënten werden er 50 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd van 64 jaar (SD 2 jaar); gemiddeld opioïdengebruik van 222 mg equivalent orale morfine; gemiddelde pijnscore op de NRS van resp. 4,76 en 4,36
- exclusiecriteria: NRS-score  $\geq 8$  in de voorbije 24 uren; gebruik van corticosteroiden tijdens de 4 voorbije weken; diabetes; gastroduodenaal ulcus; gebruik van NSAID; radiotherapie of systemische kankerbehandeling opgestart in de laatste 4 weken; ruggenmergcompressie; botchirurgie vereist; ernstige cognitieve verslechtering; verandering van opioïdengebruik tijdens de 48 uren vóór inclusie
- meeste patiënten in een vergevorderd kankerstadium met palliatieve zorg; bij 96% is de kanker gemetastaseerd; gemiddelde Karnofskyscore = 66 (score van 0 tot 100 voor performantie bij het uitvoeren van dagelijkse taken, waarbij een hogere score overeenkomt met een betere performantie); 26,5% van de patiënten kreeg een systemische behandeling (chemotherapie en/of hormonale therapie)
- meest voorkomende vormen van kanker: longkanker (23%), gastro-intestinale kanker (23%) en gynaecologische kanker (19%).

## Onderzoekopzet

- multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde, **parallelgroepen** studie
- interventie: tweemaal per dag 16 mg methylprednisolon (n=26) versus tweemaal per dag placebo (n=23) gedurende 7 dagen
- telefonische opvolging door een studieverpleegkundige gedurende de 7 interventiedagen om de opvolging van het protocol te garanderen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde pijnintensiteit op dag 7 (op basis van de **Brief Pain Inventory**) tussen de methylprednisolongroep en de placebogroep
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ verandering in morfinegebruik in beide groepen van dag 0 tot dag 7 (absolute gemiddelde verschillen en relatieve verschillen in orale morfine-equivalenten); dagelijkse registratie van pijn-

## Klinische vraag

Wat is het effect van methylprednisolon versus placebo op pijn, vermoeidheid en eetlust bij volwassenen met kanker die al een pijnbehandeling met opioïden krijgen?

intensiteit in rusttoestand (Edmonton Symptom Assessment System: NRS van 0 tot 10), gerapporteerd als **AUC**; verandering in vermoeidheid en eetlust tussen dag 0 en dag 7 (op basis van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire C30 (5), schaal van 0 tot 100, waarbij 100 overeenkomt met maximale vermoeidheid en maximaal verlies van eetlust); globale tevredenheid over de interventie op dag 7 (numerieke ratingschaal van 0 [geen voordeel] tot 10 [veel voordeel])

- ongewenste effecten op dag 7 via semigestructureerde interviews
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in gemiddelde pijnintensiteit op dag 7 (-0,08; 95% BI van -0,97 tot 1,13); gemiddelde pijnscore op dag 7 in de methylprednisolongroep = 3,60 (95% BI van 2,79 tot 4,41) en in de placebogroep = 3,68 (95% BI van 2,99 tot 4,37); na correctie voor verschillen tussen de 2 groepen in pijnintensiteit bij aanvang van de studie bleef het verschil niet significant
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide groepen in gebruik van opioïden (dezelfde stijging van het gebruik in beide groepen) en in pijnintensiteit bij rust; statistisch significante verbetering van de vermoeidheid in de methylprednisolongroep versus placebo; ten opzichte van de aanvangswaarde een verbetering van 17 punten (95% BI van -27 tot -6) in de methylprednisolongroep versus een niet-significante verslechtering van 3 punten (95% BI van -5 tot 11) in de placebogroep; statistisch significante verbetering van de eetlust in de methylprednisolongroep versus placebo; verbetering ten opzichte van de aanvangswaarde van 24 punten (95% BI van -38 tot -11) in de methylprednisolongroep versus een niet-significante verslechtering van 2 punten (95% BI van -8,1 tot 11,2) in de placebogroep; significant meer voldoening over de behandeling na 7 dagen in de methylprednisolongroep (NRS-score van 5,4; 95% BI van 4,05 tot 6,7) dan in de placebogroep (NRS-score van 2,0; 95% BI van 0,71 tot 3,29)
- ongewenste effecten: geen significante verschillen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat 32 mg methylprednisolon per dag geen supplementaire pijnstilling biedt aan patiënten met kanker die al behandeld worden met opioïden. De supplementaire behandeling met methylprednisolon verminderde wel de vermoeidheid, verbeterde de eetlust en verhoogde de patiënttevredenheid. Het klinische nut op lange termijn moet nog onderzocht worden.

## Methodologische beschouwingen

Deze RCT lijkt goed opgezet en de beschrijving is vrij helder (op basis van de 'Good Clinical Practice Guidelines'). De randomisatie gebeurde computergestuurd door personeel dat niet bij de studie betrokken was. Bij de randomisatie stratificeerden de auteurs volgens studiecentrum en in functie van pijn door botmetastasen. De **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing** zijn kort beschreven en lijken correct.

Om de klinisch relevante drempel van 1,5 (op een schaal van 0 tot 10) te halen voor het gemiddeld verschil in pijnintensiteit moesten de auteurs 22 patiënten includeren in beide onderzoeksgroepen.

Bij de selectie van de patiënten willen we enkele bemerkingen plaatsen. De rekruteringsperiode in de 5 centra heeft lang geduurd: uiteindelijk konden de auteurs na 4 jaar 50 van de 592 gescreende patiënten includeren. De lijst met exclusiecriteria was lang. Vanuit onderzoeksstandpunt lijkt deze procedure adequaat, maar we kunnen ons afvragen of de onderzoekspopulatie nog overeenkomt met de groep van ambulante kankerpatiënten in de laatste levensfase. 28% van de patiënten kon niet deelnemen omdat ze in de voorbije 4 weken een dosis corticosteroiden hadden gebruikt.

Door de korte studieduur is de studie-uitval gering (1 in elke groep).

De auteurs drukken de resultaten van de primaire uitkomstmaat 'pijnintensiteit' uit in gemiddeld verschil tussen de 2 onderzoeksgroepen. Naast deze gemiddelde scores ware het ook interessant geweest om te weten hoeveel patiënten significant verbeterden.

## Resultaten in perspectief

In deze RCT had methylprednisolon geen significant effect op de pijn na 7 dagen noch bij dagelijkse evaluatie, terwijl het gebruik van opioïden niet verschilde tussen beide groepen.

## Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat 32 mg methylprednisolon per dag als adjuvans aan opioïden geen klinisch relevant effect heeft op pijn bij kankerpatiënten in de laatste levensfase. De resultaten zijn echter moeilijk extrapoleerbaar naar kankerpatiënten in de ambulante zorg. Op korte termijn kan deze aanpak wel een gunstig effect hebben op vermoeidheid en verlies van eetlust.

## Voor de praktijk

De GAIN-richtlijn beveelt het gebruik van corticosteroiden als pijnstilling niet aan<sup>14</sup>. Behalve in zeer specifieke situaties is het niet aangewezen om corticosteroiden voor te schrijven als adjuvante pijnstilling bij kankerpatiënten<sup>14,15</sup>. De hier besproken studie stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

Bij patiënten in de palliatieve zorg kunnen corticosteroiden overwogen worden voor een korte periode om vermoeidheid tegen te gaan en de eetlust te stimuleren. Er zijn echter geen gegevens bekend over de gevolgen bij langdurig gebruik. De evidentie beperkt zich tot de aanpak van specifieke oorzaken. Bij deze indicaties dient een behandeling met corticosteroiden nauwkeurig gepland en regelmatig geëvalueerd te worden. Al bij de start moet voorzien worden hoe de molecule zal afgebouwd worden<sup>16</sup>. De hier besproken studie stelt ook deze aanbeveling niet in vraag.

Vermoeidheid, eetlust en globale patiënttevredenheid, de secundaire uitkomstmaten, verbeterden wel significant. Wanneer er geen significant verschil is voor de primaire uitkomstmaat, hebben de secundaire uitkomstmaten alleen een 'hypothesevormende' waarde, zelfs als de resultaten statistisch significant zijn<sup>6</sup>. Verder wijst het betrouwbaarheidsinterval voor vermoeidheid op een verschil dat klinisch niet relevant is.

Met een dergelijke kleine steekproef was het niet mogelijk om subgroepanalyses uit te voeren, wat wel interessant zou geweest zijn gezien het mogelijke nut van corticosteroiden in zeer specifieke gevallen van kankergerelateerde pijn.

De auteurs stelden weinig ongewenste effecten vast. Ook andere studies bevestigen dat corticosteroiden bij deze populatie en bij een zo korte behandelingsduur weinig ongewenste effecten veroorzaken<sup>7,8</sup>, maar wijzen erop dat de toxiciteit van corticosteroiden toeneemt bij accumulatie van de doses en bij een langere gebruiksduur<sup>9,10</sup>.

De korte studieduur van 7 dagen vormt een probleem, en de auteurs wijzen hier zelf ook op. We moeten er rekening mee houden dat het effect pas later optreedt, samen met de ongewenste effecten.

Deze studie laat dus niet toe om uitspraken te doen over de plaats van corticosteroiden binnen de globale strategie voor pijnstilling bij patiënten met gevorderde kanker.

## Andere studies

Recent zijn er weinig studies van goede methodologische kwaliteit gepubliceerd over het effect van corticosteroiden op kankergerelateerde pijn. De hier besproken studie is volgens de auteurs de eerste gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie.

In enkele studies van twijfelachtige methodologische kwaliteit had een corticosteroidenbehandeling een matig effect op pijn bij kankerpatiënten<sup>4,7</sup>.

Goed opgezette studies toonden aan dat corticosteroiden een pijnstillend effect hebben in specifieke situaties zoals hoofdpijn bij hersentumoren<sup>11</sup> of pijn bij gemetastaseerde prostaatkanker<sup>12</sup>.

Het effect van corticosteroiden op symptomen van kankergerelateerde vermoeidheid en verlies van eetlust is goed aangetoond<sup>8,13</sup>, maar alleen over een korte periode.

Referenties zie website

Financiering van de studie Telemark Hospital Trust en South-Eastern Norway Regional Health Authority, overheidsinstellingen die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

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

# Chronische whiplash gerelateerde klachten: invloed van kinesitherapeutische interventies op pijn en functionele beperkingen

## Klinische vraag

### Achtergrond

Whiplash klachten komen meestal voor na een verkeersongeval en kunnen grote sociale en economische gevolgen hebben. Zes maanden na het ongeval heeft meer dan de helft van de patiënten nog klachten en tot 30% van de patiënten heeft matige tot ernstige pijn en functionele beperkingen<sup>1,2</sup>. In dit geval spreken we van chronische whiplash gerelateerde klachten (*whiplash associated disorder*, afgekort als WAD). Verschillende behandelingen worden voorgesteld voor deze complexe problematiek, maar momenteel ontbreekt de nodige bewijskracht. Uit veiligheidsoverwegingen bevelen richtlijnen vooral een conservatieve aanpak aan zoals bv. kinesitherapie. In de hier besproken PROMISE-studie evalueren de auteurs het effect van een veelzijdig, intensief programma met kinesitherapie in combinatie met cognitieve gedragstherapie.

Wat is de werkzaamheid van een uitgebreide interventie onder supervisie van een kinesitherapeut versus een algemeen kinesitherapeutisch advies met voorlichting op het vlak van pijn bij patiënten met chronische whiplash gerelateerde klachten?

## Samenvatting

### Duiding

Jean-Marc Feron, Département de Médecine Générale, Université de Liège

### Referentie

Michaleff ZA, Maher CC, Lin CW, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:133-41.

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met whiplash gerelateerde klachten (WAD) graad 1 of 2 die minstens 3 en maximum 5 jaar duurden; met minstens matige pijn of matige activiteitenbeperking omwille van pijn; behalve geneesmiddelen geen behandeling voor deze klachten
- exclusiecriteria: patiënten met WAD graad 3 (getroffen zenuwwortel) of 4 (bevestigde fractuur op het moment van ongeval), ernstige wervelkolomaandoening, rugoperatie in het voorbije jaar, contra-indicatie voor oefentherapie of niet in staat om oefentherapie te volgen omwille van medische redenen
- patiëntkenmerken: 172 personen tussen 18 en 65 jaar, gerekruteerd via de media en sommige verzekeringsinstellingen in Australië; gemiddelde duur van de WAD-klachten: 2 jaar; de meeste patiënten kwamen in aanmerking voor een vergoeding.

### Onderzoekopzet

- pragmatische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met blinding van de evaluatoren
- alle deelnemers kregen een voorlichtingsboekje met informatie over WAD en hoe om te gaan met klachten en over een eenvoudig oefenprogramma om nekpijn te verminderen
- randomisatie van 172 patiënten over:
  - ~ interventiegroep (n=86): uitgebreid programma met 20 geïndividualiseerde oefensessies in combinatie met cognitieve gedragstherapie onder supervisie van een kinesitherapeut
  - ~ controlegroep (n=86): eenmalige raadpleging van 30 min. bij een kinesitherapeut met uitleg, advies en oefeningen voor thuis; mogelijkheid om nog 2 x telefonisch nader advies te vragen
- interventies uitgevoerd door 25 kinesitherapeuten met ervaring in de interventies en met specifieke training voor deze studie
- follow-up na 14 weken, 6 en 12 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gemiddelde pijnintensiteit gedurende de voorbije week op een numerieke schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergst mogelijke pijn)
- secundaire eindpunten: gemiddelde pijnintensiteit gedurende de voorbije 24 u, zelf gerapporteerde genezing (-5 = zeker slechter, 0 = gelijk, 5 = gene-

zen), mate van beperking aan de hand van de Neck Disability Index en de Whiplash Disability Questionnaire, kwaliteit van leven (Short Term Form 36), functionele capaciteiten (Patient Specific Functional Scale) en mobiliteit van de werkvelkolom (inclinometer); ongewenste effecten bij follow-up na 3 maanden

- evaluatie van de invloed van een hypergevoelig pijnsysteem of psychische stress op het effect van de behandeling
- effectberekening volgens het lineaire model
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: de uitgebreide interventie was niet superieur aan het eenmalig advies op het vlak van pijn; het verschil in gemiddelde pijnintensiteit tussen uitgebreide en eenmalige interventie was op geen enkel follow-upmoment groter dan de vooraf vastgelegde klinisch relevante drempel van 2 units
- secundaire uitkomstmaten: voor de meeste secundaire analyses geen statistisch significante verschillen; voor zelf gerapporteerd herstel en functionele capaciteiten enkele statistisch significante resultaten, maar deze waren klinisch niet relevant; geen ernstige ongewenste effecten gemeld
- een hypergevoelig pijnsysteem of psychische stress hadden geen invloed op de resultaten voor pijnintensiteit.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een eenvoudig kinesitherapeutisch advies even effectief is als een uitgebreid kinesitherapieprogramma. De nood aan effectieve en betaalbare strategieën om acute en chronische whiplash klachten te voorkomen en te behandelen is een belangrijke prioriteit. Toekomstig onderzoek zou moeten rekening houden met een beter inzicht in de mechanismen van pijn en disfunctioneren en zou de werkzaamheid en de timing van geneesmiddelen en de inhoud en de implementatie van educatie en advies verder moeten evalueren.

Financiering van de studie The National Health and Medical Research Council, the Motor Accidents Authority of New South Wales, the Motor Accidents Insurance Commission Queensland, die niet zijn tussengekomen in de opzet, het verloop en de publicatie van de studie.

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

## Methodologische beschouwingen

Bij whiplash gaat het meestal om een hyperextensie van de cervicale wervelkolom door een plotse achterwaartse of zijwaartse klap bij een auto-ongeval of in andere omstandigheden. Pijn en disfunctie duren meestal enkele weken. Bij een aantal patiënten (tot 30%) echter worden de klachten chronisch, zonder dat men tot nu toe een duidelijke oorzaak heeft kunnen aanwijzen. Zoals vaak het geval is bij chronische pijn, is ook whiplash een multidimensioneel fenomeen<sup>3</sup>. Pijn en functionele disfunctie zijn nauw met elkaar verbonden<sup>4</sup>. Een claim voor schadevergoeding bij een verzekeringsinstelling zou een invloed kunnen hebben op beide variabelen. In de hier besproken studie gebeurde de rekrutering onder meer via verzekeringsinstellingen wat voor selectiebias zou kunnen gezorgd hebben. De auteurs berekenden het aantal patiënten nodig om voldoende statistische **power** te hebben. In de loop van het onderzoek is het inclusiecriteria voor de duur van de klachten verlengd van maximum 2 jaar tot maximum 5 jaar, waardoor de klinische relevantie van de studie toenam.

In het studieprotocol was een **geheimhouding van de toewijzing** voorzien, een **blinde uitkomstevaluatie** en een intention to treat analyse. Daardoor konden de auteurs de overige mogelijke vormen van bias beperken. De 2 groepen waren gelijk op het vlak van medicamenteuze behandelingen. Het aantal patiënten onder opioïden was trouwens beperkt (in beide groepen resp. 17 en 26 deelnemers).

Slechts een klein aantal patiënten stopte de studie (13% bij follow-up na 12 maanden), en de studiecontext sluit goed aan bij de dagelijkse praktijk (behalve de duur van de sessies: 1 uur). Er is geen enkel ernstig ongewenst effect gemeld.

## Besluit van Minerva

Deze vrij goed opgezette pragmatische RCT toont aan dat een uitgebreid oefenprogramma met inbegrip van cognitieve gedragstherapie onder supervisie van een kinesitherapeut (20 sessies van een uur) niet superieur is aan een algemeen, eenvoudig kinesitherapeutisch advies voor de behandeling van chronische whiplash gerelateerde klachten.

## Voor de praktijk

De NICE-richtlijn van 2009 beveelt voor patiënten met whiplash geassocieerde klachten progressieve programma's gecombineerd met kinesitherapie en multimodale programma's aan<sup>12</sup>. Deze bevatten gestandaardiseerde, psychosociale rehabilitatieprogramma's met als doel de dagelijkse activiteiten gradueel te laten toenemen door de psychologische drempels om deze activiteiten uit te voeren, te overbruggen. Deze programma's zijn gebaseerd op educatie en aanmoediging en worden gecombineerd met kinesitherapie en multimodale programma's. Bij multimodale programma's worden klachten aangepakt met input van verschillende professionele gezondheidswerkers. Relaxatietraining, oefeningen om cervicale of lumbale lordose te verminderen, psychologische ondersteuning om angst te verminderen, fixatie van de ogen, massage en mobilisatie van de wervelkolom zijn enkele componenten van multimodale programma's.

De hier besproken studie legt de nadruk op therapeutische begeleiding in de vorm van een algemeen kinesitherapeutisch advies en een uitgebreid oefenprogramma onder supervisie van een kinesitherapeut. Verder onderzoek is nodig om een aangepaste en adequate aanpak van whiplash geassocieerde klachten te kunnen aanbevelen.

## Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie zijn duidelijk en volledig beschreven. De drempel voor klinische relevantie van het verschil was vooraf vastgelegd, op basis van vroegere studies bij dezelfde populatie.

De auteurs poolden hun resultaten met de resultaten van 3 studies (met een variabele methodologische kwaliteit) bij dezelfde populatie<sup>5-7</sup>. De 4 RCT's hadden 'functionele beperkingen' als gemeenschappelijke uitkomstmaat. Bij deze meta-analyse vonden de auteurs geen klinisch relevant verschil tussen oefeningen en educatie/advies op het vlak van functionele beperkingen.

In 2012 besprak Minerva een studie over de behandeling van acute en subacute nekpijn<sup>8,9</sup>. We besloten toen dat een behandeling van 12 weken met spinale manipulatie tot betere resultaten leidt dan medicatie, zowel op korte als op lange termijn, maar dat het verschil waarschijnlijk te klein is om klinisch relevant te zijn en bovendien hadden patiënten evenveel pijnvermindering met geïnstrueerde thuisoefeningen.

De Cochrane Collaboration publiceerde in 2010 een meta-analyse over het effect van manipulatie versus mobilisatie voor chronische nekpijn<sup>10</sup>. In de acute fase stelden ze geen verschil vast tussen beide behandelingen op het vlak van pijn en functionele beperkingen. Gegevens op lange termijn waren niet beschikbaar. In een Cochrane review over het effect van educatie bij chronische nekpijn (2012) kon men evenmin een effect vaststellen<sup>11</sup>.

## Referenties

1. Barnsley L. Whiplash after motor vehicle crashes. [Editorial] *BMJ* 2013;347:f5966.
2. Kamper SJ, Rebeck TJ, Maher CC, McAuley JH, Sterling M. Course and prognostic factors of whiplash: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2008; 138: 617-29.
3. Blincoe L, Seay A, Zaloshnja E, et al. The economic impact of motor vehicle crashes, 2000. Washington DC: US Department of Transportation, 2002.
4. Angst F, Gantenbein AR, Lehmann S, et al. Multidimensional associative factors for improvement in pain, function, and working capacity after rehabilitation of whiplash associated disorder: a prognostic, prospective outcome study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:130.
5. Stewart MJ, Maher CC, Refshauge KM, et al. Randomized controlled trial of exercise for chronic whiplash-associated disorders. *Pain* 2007 128:59-68.
6. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash?—A preliminary RCT. *Pain* 2007;129:28-34.
7. Scholten-Peeters CG, Neeleman-van der Steen CW, van der Windt DA, et al. Education by general practitioners or education and exercises by physiotherapists for patients with whiplash-associated disorders? A randomized clinical trial. *Spine* 2006;31:723-31
8. Parlevliet T. Spinale manipulatie, medicatie of oefeningen thuis voor acute en subacute nekpijn. *Minerva* 2012;11(10):127-8.
9. Bronfort G, Evans R, Anderson AV, et al. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain. *Ann Intern Med* 2012;156:1-10.
10. Cross A, Forget M, St George K, et al. Manipulation or mobilisation for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3.
11. Cross A, Forget M, St George K, et al. Patient education for neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3.
12. NICE. Managing long-term sickness and incapacity for work. National Institute for Health and Care Excellence. NICE public health guidance 19, maart 2009.

## Het minimaal klinisch relevante verschil Of wanneer betekent 'verbetering' werkelijk 'verbetering voor de patiënt'?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In 2014 stelden we de vraag naar het nut van glycopyrronium versus placebo bij patiënten met COPD<sup>1,2</sup>. In de besproken RCT (de GLOW2-studie) was de score op de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) op week 52 statistisch significant, maar klinisch niet relevant beter in de glycopyrroniumgroep (en de tiotropiumgroep) versus de placebogroep. De drempel voor een klinisch relevant verschil is bij consensus een verschil van 4 punten. De mindere mate van verslechtering van de ESW in de glycopyrronium- en de tiotropiumgroep in vergelijking met de placebogroep blijft in absolute waarde ook onder de algemeen aanvaarde drempel voor een klinisch relevante verbetering. In non-inferioriteitsstudies wordt de marge voor non-inferioriteit vooraf vastgelegd in het onderzoeksprotocol. Deze marge moet kleiner zijn dan het afkappunt voor klinisch relevante superioriteit. Over het algemeen wordt een waarde gekozen die de helft en soms twee derde bedraagt van het afkappunt voor superioriteit<sup>3</sup>.

### Wat betekent het concept "minimaal klinisch verschil" en hoe wordt dit vastgelegd?

Het minimaal klinisch relevante verschil (*Eng: minimal clinically important difference, MCID*) is het kleinste gunstige effect dat waardevol is voor de patiënt<sup>4</sup>. Bij het vastleggen van de MCID kunnen verschillende problemen opduiken<sup>5</sup>.

McClothlin et al. zetten de verschillende manieren voor de bepaling van de MCID op een rijtje<sup>6</sup>.

- berekening door consensus (Delphi-techniek): aan een expertenpanel wordt gevraagd om individueel een onafhankelijk oordeel te geven over wat overeenkomt met een klinisch relevant verschil; de beoordelingen worden in de expertengroep geëvalueerd en bediscussieerd tot er een consensus is over een precieze cijfermatige waarde voor de MCID.
- ankermethode (*Eng: anchor-based method*): koppelt de uitkomst op een numerieke schaal aan een kwalitatieve categorie die door de patiënt wordt aangegeven. Voorbeeld: in een studie over gonartrose of coxartrose was de MCID voor de WOMAC-score gebaseerd op het 75<sup>e</sup> percentiel van de WOMAC-score; 75% van de patiënten die zichzelf onderbrachten in de categorie 'een gunstig effect ervaren' (=anker) hadden een verbetering die gelijk was aan of groter dan de op deze manier bekomen MCID<sup>7</sup>.
- distributie-gebaseerde methodes: gebaseerd op de statistische eigenschappen van de distributie van de resultaten van een bepaalde uitkomstmaat. Experts noch patiënten spelen een rol bij deze methodes. Deze methodes bepalen hoe groot een verandering moet zijn om aan te tonen dat de verandering van een uitkomstmaat als antwoord op een interventie superieur is aan de verandering door toeval. Distribu-

tie-gebaseerde methodes zijn niet aanbevolen als eerste keuze methode en bij het gebruik ervan wordt de MCID soms vervangen door het 'minimaal meetbaar verschil' (minimal detectable change)<sup>8</sup>.

Bij extensie kunnen we de MCID interpreteren als de drempel voor klinische relevantie van de resultaten van bepaalde uitkomstmaten in een studie. Op die manier kunnen we het onderscheid maken tussen een statistisch significant resultaat enerzijds en een klinisch relevant resultaat anderzijds.

Laten we terugkeren naar de hierboven vermelde GLOW2-studie<sup>2</sup>. Het verschil in SGRQ-score tussen de glycopyrroniumgroep en de placebogroep bedraagt op het einde van de studie -3,32 in het voordeel van de glycopyrroniumgroep, met een 95% BI van -5,287 tot -1,346 en een p-waarde <0,001. Statistisch gezien is dit resultaat significant. Het minimaal klinisch relevante verschil was vooraf vastgelegd op een verschil van 4 eenheden, op basis van experimentele gegevens en interviews met patiënten. Het statistisch significante verschil van 3,32 bereikt dus niet het minimaal klinisch relevante verschil van 4.

Sommige auteurs menen dat men niet alleen rekening moet houden met een gemiddeld resultaat (met 95% BI), maar ook met het aantal patiënten waarvan de resultaten zich boven de vastgelegde drempel bevinden. In de GLOW2-studie behaalt 54,3% van de patiënten in de glycopyrroniumgroep een vermindering in SGRQ-score van minstens 4 punten versus 50,8% in de placebogroep. Het verschil in aantal patiënten bedraagt hier dus 3,5%. Klinisch lijkt dit verschil in percentage patiënten niet relevant, maar door het ontbreken van een gevalideerde referentie voor de relevantie, is deze beoordeling volledig arbitrair.

#### Referenties

1. Chevalier P, Van Meerhaeghe A. Wat is het (relatieve) nut van glycopyrronium voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2014;13(1):4-5.
2. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
3. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
4. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Book Series. Copyright 2008. The Cochrane Collaboration.
5. Chevalier P. Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil. *Minerva* 2011;10(8):103.
6. McClothlin AE, Lewis RJ. Minimally clinically important difference. Defining what really matters to patients. *JAMA* 2014;312:1342-3.
7. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis* 2005;64:34-7.
8. Turner D, Schünemann HJ, Griffith LE, et al. The minimal detectable change cannot replace the minimal important difference. *J Clin Epidemiol* 2000;63:28-36.

### Accuraatheid

[Eng: accuracy]

Een test is accuraat als de resultaten overeenkomen met de 'gouden standaard'. De accuraatheid omvat de sensitiviteit zowel als de specificiteit en wordt als volgt berekend: aantal terecht-positieven plus het aantal terecht-negatieven gedeeld door het totaal aantal testen.

### Area under the curve - AUC

De 'area under the curve' van een ROC-curve geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test en 0,5 is een waarde-loze test.

### Blinde uitkomstevaluatie

[Eng: blind outcome assessment]

Een blinde uitkomstevaluatie houdt in dat het klasseren of benoemen van de uitkomsten wordt uitgevoerd door personen, die niet op de hoogte zijn van de groep waarin de patiënten zijn ingedeeld.

### Brief Pain Inventory - BPI

Vragenlijst die de gemiddelde ernst meet van de pijn gedurende de laatste 24 uur op een schaal van 10 waarbij 0 geen pijn betekent en 10 de ergst voorstelbare pijn voor een patiënt.

### Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: concealment of allocation]

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld 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. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

### Gewogen gemiddelde verschil

[Eng: weighted mean difference]

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen, is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties).

### Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

### Numerieke ratingschaal (NRS)

De numerieke rating scale is een specifieke meetschaal die bestaat uit 11 nummers van 0 tot 10. In het geval van pijn bijvoorbeeld betekent dit: 0= geen pijn en 10= de ergst voorstelbare pijn. De minimumscore bevindt zich links en de maximumscore rechts. De patiënt dient het getal te omcirkelen dat het

best overeenkomt met zijn bevindingen gedurende de voorbije week.

### Parallelgroepen studie

De meeste RCT's hebben een parallelgroepen opzet. Dat wil zeggen dat elk van de onderzoeksgroepen slechts één van de onderzochte behandelingen krijgt.

### Power

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

### Quasi-randomisatie

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. De verdeling in groepen gebeurt meestal aan de hand van 'random numbers'. Men spreekt van quasi-randomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld.

### Sensitiviteitsanalyse

[Eng: sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

### Sequentie van de 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 nieuw 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.

### Visueel analoge schaal - VAS

[Eng: visual Analogue Scale]

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.). Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart. Veel pijn -----  
- geen pijn.

April  
2015

## NIEUWE KORTE BESPREKINGEN OP DE WEBSITE



### Nut van magnesium bij nachtelijke beenkrampen

#### Referentie

Sebo P, Cerutti B, Haller DM. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations. *Fam Pract* 2014;31:7-19

#### Duiding

Ramon Cohen, médecin généraliste

#### Besluit

In deze systematische review is er geen meerwaarde aangetoond van magnesium boven placebo voor de behandeling van nachtelijke beenkrampen. Door de methodologische beperkingen van de studies konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. Voor zwangere vrouwen zou er eventueel een voordeel kunnen bestaan, maar dit moet eerst bevestigd worden in andere studies. De Duodecimrichtlijn uitgegeven door EBM Practice Net raadt een passieve stretching aan van de verkrampte spier, als profylaxie het vermijden van uitlokkende factoren. Bij ernstige gevallen beveelt de richtlijn aan om kininesulfaat, diazepam of meprobamaat te overwegen, wat door Minerva niet ondersteund wordt. De patiënten moeten steeds opgevolgd worden gedurende de eerste weken om de werkzaamheid en de ongewenste effecten van de behandeling te evalueren.

### Behandeling van diepe veneuze trombose: dabigatran of warfarine?

#### Referentie

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.

#### Duiding

Corentin Duyver, Bruno Verstraete, Centre Académique de Médecine Générale UCL

#### Besluit

Deze RCT waarvan de resultaten gepoold werden met deze van een voorgaande studie, vergelijkt dabigatran met warfarine na een initiële anticoagulatie met heparine en warfarine. Het risico van recidiverende veneuze trombo-embolie is even groot in beide groepen en in de gepoolde analyse is er geen statistisch significant verschil voor het aantal majeure bloedingen. Head tot head vergelijkingen van de nieuwe orale anticoagulantia ontbreken tot op heden.

### Degeneratief meniscusletsel: heeft meniscectomie een meerwaarde?

#### Referenties

Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al; Finnish Degenerative Meniscal Lesion Study (FIDELITY) Group. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear. *N Engl J Med* 2013;369:2515-24.

Khan M, Evaniew N, Bedi A, et al. Arthroscopic surgery for degenerative tears of the meniscus: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014;186:1057-64.

#### Duiding

Jean-Jacques ROMBOUTS, Professeur Emérite, Chirurgie Orthopédique, UCL

#### Besluit

De hier besproken gerandomiseerde studie en meta-analyse bevestigen dat, zoals reeds aangenomen is bij gonartrose, artroscopisch debridement van de meniscus na 12 maanden geen klinisch voordeel biedt ten opzichte van een schijninterventie bij patiënten van middelbare leeftijd met een degeneratief meniscusletsel en zonder bewezen artrose of met een milde vorm van artrose.

### Regelmatige fysieke training bij permanente voorkamerfibrillatie?

#### Referentie

Reed JL, Mark AE, Reid RD, et al. The effects of chronic exercise training in individuals with permanent atrial fibrillation: a systematic review. *Can J Cardiol* 2013;29:1721-8.

#### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

#### Besluit

Deze systematische review kon maar een gering aantal studies includeren (6 waarvan 3 RCT's) met een klein aantal deelnemers (in het totaal 118 deelnemers in de 3 RCT's), en met een variabele maar korte studieduur, verschillende soorten oefeningen met ongelijke frequentie en duur. Sommige resultaten zijn bemoedigend, maar de bewijskracht is gering en praktische besluiten formuleren is niet mogelijk.

### Hoog tijd om het geneesmiddelengebruik bij ouderen met complexe problematiek te verminderen

#### Referentie

van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G, et al. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing* 2014;43:20-5.

#### Duiding

Jean-Pierre Sturtewagen, Farmaka vzw

#### Besluit

Deze review toont net zoals andere studies via indirect bewijs aan dat het stopzetten van anticholinerge en psychotrope medicatie bij ouderen het risico van valpartijen vermindert en een gunstig effect heeft op de cognitieve capaciteiten. Tijdens het levenseinde medicatie verminderen of stopzetten is nog weinig onderzocht en een onderbouwde conclusie is moeilijk.