



Inhoud juli 2017 volume 16 nummer 6

Editoriaal

Schaduw en over de screening naar het globaal cardiovasculair risico in primaire preventie? Paul De Cort	136
---	-----

Minerva

- Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen?
Isabelle Dehaene, Kristien Roelens, Tom Poelman 138
- Logopedie en kinesithérapie bij volwassenen met chronische idiopathische hoest: zinvol?
Eline Van Kerckhove, Tom Poelman 142
- Helpt muziek luisteren bij slapeloosheid?
Tom Declercq, Tom Poelman 146
- Hoe gaan huisartsen om met arbeidsongeschiktheid bij patiënten met depressieve klachten?
Maaïke Heyerick, Marc Lemiengre 150
- Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen?
Gert Laekeman 154

EBM-begrippen

Bepaling van een klinisch relevante drempel voor NNT Barbara Michiels	158
--	-----



Schaduwen over de screening naar het globaal cardiovasculair risico in primaire preventie?

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Sedert de jaren '60 zijn de Framingham-scorelijst en iets later de SCORE-tabel (Systematic Coronary Risk Estimation) algemeen aanvaarde medische begrippen die de basis vormen om het globaal cardiovasculair risico in te schatten. Men wist al langer dat individuele risicofactoren zeer belangrijke markers waren voor hart- en bloedvatziekten, maar het samen aanwezig zijn van enkele van deze factoren bleek een versterkend nefast effect te hebben. Dat gaf de aanzet tot de beloftevolle klinische hypothese dat voor elk individu het cumulatief risico kan ingeschat en behandeld worden. Bij een SCORE >10 bijvoorbeeld zal men de aanwezige risicofactoren dan rigoureuzer aanpakken dan bij een SCORE <5.

Aan de 6 klassieke in te schatten risicofactoren (leeftijd, geslacht, roken, bloeddruk, cholesterol, diabetes) zijn meer recent ongezonde voeding, excessief alcoholgebruik, abdominale obesitas, psychosociale stress en te weinig fysieke activiteit toegevoegd. Het LDL- en HDL-cholesterol kregen onlangs een meer prominente betekenis (1). Let wel, de 9 beïnvloedbare risicofactoren van dit lijstje zijn zonder twijfel waardevol en dragen bij tot 90% van alle cardiovasculaire accidenten (2). De laatste tijd is er echter veel discussie over nog ontbrekende risicofactoren (3,4), afkappunten voor laag, matig of hoog risicoprofiel voor behandeling (5,6), normaalwaarden voor bloeddruk (7,8), keuze van cholesterolfractie (9,10), enzovoort. Maar dat is niet alles. Men kan immers nog meer prangende vragen stellen zoals: de klinische doeltreffendheid van het werken met risicotabellen (tot nu toe nog nooit aangetoond), de mate van implementatie van deze methode op bevolkingsniveau. Laten we dit probleem verder schetsen aan de hand van twee recente publicaties.

Vooreerst moeten we ons afvragen of het gebruik van de tabellen voor primaire preventie wel degelijk een vermindering van cardiovasculaire accidenten en sterfte oplevert. Tot nu toe bleef het antwoord hierop onzeker en een recente review van de Cochrane Collaboration probeerde klaarheid te scheppen door de klinische resultaten van de toepassing van risicotabellen te toetsen aan usual care (11). Men vond 41 RCT's die beantwoordden aan de inclusiecriteria (n=194 035). Alle studies vonden plaats in de eerste lijn. Behalve de Framingham-scorelijst werden de SCORE, PROCAM (Duitsland) en QRISK (V.K.) gebruikt. Door het gebruik van verschillende tabellen is de afkappa-waarde voor behandeling een bron van heterogeniteit. De leeftijd van de deelnemers lag tussen de 40 en de 70 jaar en de follow-up tussen 0 en 10 jaar (≥ 1 jaar in 21 studies). Alle studies behandelden voornamelijk primaire preventie. Enkele studies includeerden echter ook patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis, echter nooit meer dan 30% van de totale onderzoekspopulatie. Het resultaat suggereert dat het gebruik van risicotabellen die het globaal cardiovasculair risico bepalen ten opzichte van usual care, weinig of geen effect heeft op de reductie van cardiovasculaire complicaties (5,4% versus 5,3%; RR 1,01 met 95% BI van 0,95 tot 1,08; $I^2=25%$) (evidentie van lage kwaliteit). De totale cholesterol daalde niet en de systolische bloeddruk daalde met 2,77 mmHg (95% BI van -4,16 tot -1,38). Daartegenover deed het gebruik van risicotabellen het medicatiegebruik significant toenemen: statinegebruik nam toe met 15,7% versus 10,7% met usual care (RR 1,47; 95% BI van 1,15 tot 1,87; $I^2=40%$), gebruik van antihypertensiva nam toe met 17,2% versus 11,4% met usual care (RR 1,51, 95% BI van 1,08 tot 2,11; $I^2=53%$). Een duidelijke klinische winst kan met het gebruik van tabellen dus niet worden aangetoond. Wel zeker is dat door deze methode meer medicatie wordt toegediend. Toch een teleurstellende conclusie! Een behandeling op basis van de intuïtieve inschatting van het risico door de huisarts of op basis van individuele risicofactoren schijnt dus evengoed te werken. Men zou hieruit echter ook kunnen concluderen dat er betere modellen nodig zijn om 'globale cardiovasculaire risicobepaling' in te schatten: meer en beter gewogen risicofactoren?, andere afkappunten voor behandeling?, enzovoort. Uiteraard zullen ook deze eerst getest moeten worden in studies met voldoende power, alvorens ze effectief toe te passen.

En dan is er nog een andere ontvullende, recente publicatie over de toepasbaarheid van de globale risicotabellen voor primaire preventie in de eerste lijn. Een nieuwe systematische review en meta-analyse van 21 studies in overwegend Westerse eerstelijnspraktijken bekeek de determinanten die bijdragen tot een goede toepassing van de methode (12). Men onderzocht meer bepaald het effect van verschillende bekrachtigers (reminders, schriftelijke of telefonische uitnodiging, extra deskundig personeel zoals praktijkfacilitatoren of verpleegkundigen, feedback, alerts, financiële incentives,...) op het registreren van cardiovasculaire risicofactoren (participatiegraad van patiënten en screeningsgraad bij zorgverstrekkers). Specifieke ‘versterkers’ voor verhoogde participatie aan de screening bleken te zijn: reminders voor de arts (vooral computerprogramma-gebaseerd zoals flash alerts), inzet van specifiek personeel (dat de screening uitvoert, niet enkel ondersteunt), financiële incentives (kosteloze screening voor de patiënt, in gezondheidszorgsystemen waar dit niet a priori het geval was) en een combinatie van meerdere benaderingen. Deze elementen zal de Belgische huisarts zeker herkennen, naast een reeks meer specifieke drempels zoals het gebrek aan afstemming tussen de 1^e en de 2^e lijn door gebruik van andere richtlijnen of gebreken aan de software van het EMD waardoor de huisarts bijvoorbeeld niet automatisch verwittigd wordt als de waarden van bepaalde risicofactoren verhoogd zijn.

We kunnen besluiten dat de klinische meerwaarde van het berekenen van een globaal cardiovasculair risico onvoldoende wetenschappelijk bewezen is. Het terugdringen van de bekende risicofactoren blijft een grote uitdaging, maar we beschikken nog niet over een goed algoritme dat erin slaagt om alle factoren correct te wegen. Of, is de usual care van de huisarts voldoende, maar mist hij enkel ondersteuning? We hebben dringend nood aan duidelijke richtlijnen over cardiovasculaire preventie (de oudere aanbeveling van Domus Medica (2007) staat al jaren aangekondigd in herziening (13)). Ondertussen blijven we overgeleverd aan bronnen die in primaire preventie ‘massale statinisering’ propageren (14)...

Referenties

1. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
3. Chevalier P. Werkonzekerheid: een risicofactor voor hart- en vaatziekten? *Minerva bondig* 15/02/2015.
4. Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD, et al; IPD-Work Consortium. Perceived job insecurity as a risk factor for incident coronary heart disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f4746. DOI: 10.1136/bmj.f4746
5. Chevalier P. Is rosuvastatine nuttig in primaire preventie bij personen met een intermediair cardiovasculair risico? *Minerva* 2017;16(1):8-11.
6. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176
7. De Cort P. Intensieve versus standaard bloeddrukcontrole bij patiënten met verhoogd cardiovasculair risico zonder diabetes. *Minerva* 2016;15(10):250-3.
8. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
9. Sculier JP. Verhoogde LDL-cholesterolwaarden bij 60-plussers: geen toename van het globale en cardiovasculaire sterfterisico? *Minerva bondig* 15/04/017.
10. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401
11. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD006887.pub4
12. Cheong AT, Liew SM, Khoo EM, et al. Are interventions to increase the uptake of screening for cardiovascular disease risk factors effective? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2017;18:4. DOI: 10.1186/s12875-016-0579-8
13. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.
14. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins? Potential implications of the New Cardiovascular guidelines. *JAMA* 2014;311:463-4. DOI: 10.1001/jama.2013.284657

Hoe het risico op pre-eclampsie bepalen?

Referentie

Bartsch E, Medcalf K, Park A, Ray J; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753

Duiding

Isabelle Dehaene, Kristien Roelens, Vrouwenkliniek, UZ Gent; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Welke risicofactoren voor pre-eclampsie zijn nuttig om op te sporen vóór een zwangerschapsduur van 16 weken?

Achtergrond

Versillende meta-analyses toonden aan dat het relatieve risico van pre-eclampsie met 20 tot 40% daalt wanneer matig tot hoog risicopatiënten aspirine toegediend krijgen (1-3). Uit de meest recente meta-analyse blijkt dat de winst groter is wanneer aspirine vóór de 16de zwangerschapsweek wordt opgestart (3). De inschatting van het risico op pre-eclampsie varieerde sterk tussen de verschillende geïnccludeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies. Sommige studies gebruikten naast klinische ook echografische parameters (4,5). Volgens de meest recente richtlijn (6) wordt een lage dosis aspirine aanbevolen wanneer minstens 1 van volgende risicofactoren aanwezig zijn: voorgeschiedenis van pre-eclampsie, meerlingzwangerschap, chronische arteriële hypertensie ($\geq 140/90$ mmHg), diabetes mellitus type I of II, nierziekte en auto-immuunziekten (zoals systemische lupus erythematosus en antifosfolipidensyndroom). Het absolute en relatieve belang van deze en andere risicofactoren is echter nog niet onderzocht.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed en Embase van 2000 tot juni 2015
- alleen Engelstalige publicaties waarvan een abstract beschikbaar is.

Geselecteerde studies

- 92 grote ($n \geq 1000$) cohortstudies (waarvan 37 prospectief en 55 retrospectief) die het verband tussen pre-eclampsie en ten minste 1 risicofactor uit een vorige of in de huidige zwangerschap onderzochten; met vermelding van het aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep; beperkt tot patiëntspecifieke risicofactoren die in het eerste trimester aanwezig kunnen zijn en die gemakkelijk door de patiënt herinnerd of door de arts in het vorige zwangerschapsdossier opgezocht kunnen worden.

Bestudeerde populatie

- 25 356 688 zwangerschappen in 27 landen (40 studies in Europa en 30 in Noord-Amerika), gemiddeld 275 616 (SD 704 906) deelnemers per studie; 57 studies beperkt tot eenlingzwangerschappen; 9 studies excludeerden zwangerschappen die eindigden in doodgeboorte en 18 studies excludeerden zwangerschappen met pre- of postnatale diagnose van congenitale afwijkingen.

Uitkomstmeting

- gepoold relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor elke risicofactor, berekend op basis van het gepoolde aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep
- **populatie attributieve fractie (PAF)** voor elke risicofactor, berekend op basis van het gepoold relatief risico
- voor 3 risicofactoren (voorgeschiedenis van pre-eclampsie, chronische hypertensie en BMI >30 voor de zwangerschap) deed men een sensitiviteitsanalyse (met alleen prospectieve studies), construeerde men een funnel plot en controleerde men in een post-hoc analyse of de berekende relatieve risico's overeenkwamen met de gecorrigeerde relatieve risico's zoals vermeld in de originele studies
- number needed to prevent (NNP)-drempel met aspirine wanneer een bepaalde risicofactor aanwezig is, naargelang men uitgaat van een relatieve risicoreductie in pre-eclampsie van 10%, 30% en 50% met aspirine.

Resultaten

- het gepoold relatief risico voor elke risicofactor was statistisch significant groter dan 1,0 behalve voor intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus; RR was het hoogst voor een voorgeschiedenis van pre-eclampsie en voor chronische hypertensie (zie tabel)
- nullipariteit had de grootste PAF (32,3% (95% BI 27,4-37%)), gevolgd door een BMI >25 vóór de zwangerschap (23,8% (95% BI 22-25,6%)) en een voorgeschiedenis van pre-eclampsie (22,8% (95% BI 19,6-26,3%))
- resultaat was niet verschillend in de sensitiviteitsanalyse, de funnel plots waren globaal symmetrisch, er was >75% overeenkomst met de gepubliceerde gecorrigeerde relatieve risico's
- uitgaande van een relatieve risicoreductie van 30% en 50% na toediening van een lage dosis aspirine, vallen de bovengrenzen van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempels van alle risicofactoren (behalve intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus) onder een afkapwaarde van 250; uitgaande van een relatieve risicoreductie van 10%, valt alleen voor antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempel onder de afkapwaarde van 250.

Tabel. Statistisch significante gepoolde relatieve risico's (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) en statistische heterogeniteit voor pre-eclampsie met een bepaalde risicofactor.

	RR (95% BI)	I ²
Voorgeschiedenis van pre-eclampsie	8,4 (7,1-9,9)	96
Chronische hypertensie	5,1 (4,0-6,5)	98
Diabetes	3,7 (3,1-4,3)	79
Meerlingzwangerschap	2,9 (2,6-3,1)	67
BMI >30 vóór de zwangerschap	2,8 (2,6-3,1)	98
Antifosfolipidensyndroom	2,8 (1,8-4,3)	0
Doodgeboorte in voorgeschiedenis	2,4 (1,7-3,4)	0
BMI >25 vóór de zwangerschap	2,1 (2,0-2,2)	89
Nullipariteit	2,1 (1,9-2,4)	90
Voorgeschiedenis van abruptio placentae	2,0 (1,4-2,7)	61
Chronische nierziekte	1,8 (1,5-2,1)	44
Geassisteerde voortplanting	1,8 (1,6-2,1)	79
Maternale leeftijd >40 jaar	1,5 (1,2-2,0)	95
Maternale leeftijd >35 jaar	1,2 (1,1-1,3)	92

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er verschillende praktische klinische risicofactoren bestaan, die alleen of gecombineerd, vrouwen vroeg in de zwangerschap kunnen identificeren met een hoog risico op pre-eclampsie. Deze gegevens kunnen gebruikt worden om een klinisch predictiemodel voor pre-eclampsie te ontwikkelen en helpen om aspirine profylaxe tijdens de zwangerschap al dan niet op te starten.

Financiering van de studie

'Knowledge Synthesis'-beurs van de Canadian Institutes for Health Research; de 3^e auteur heeft een zetel in de Canadian Institutes for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers van deze systematische review gebruikten slechts twee elektronische databanken en zochten alleen naar Engelstalige artikels, gepubliceerd ná 2000, waarvan een abstract beschikbaar is. Niettegenstaande deze beperking vonden ze een groot aantal studies en de uitgevoerde funnel plots laten geen publicatiebias vermoeden. Misschien biedt de beperking tot Engelstalige studies ook een voordeel omdat we daardoor de resultaten gemakkelijker kunnen extrapoleren naar onze zorgcontext. Bijna alle studies vonden plaats in Europa of de Verenigde Staten. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en abstraheerden de studiegegevens. Bij onenigheid werd een derde auteur geraadpleegd. Alleen cohortstudies met meer dan 1 000 deelnemers kwamen in aanmerking voor inclusie, waardoor men voldoende power had om minder voorkomende maar potentieel belangrijke risicofactoren op te sporen. Men includeerde naast prospectieve ook retrospectieve cohortonderzoeken, die een grotere kans op selectiebias hebben. Een sensitiviteitsanalyse van alleen prospectieve cohortonderzoeken kon echter geen verschil in gepoolde relatieve risico's aantonen. De cohortstudies moesten het aantal gevallen van pre-eclampsie in de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep vermelden. Dat inclusiecriterium is belangrijk om de gepoolde effectmaten te kunnen berekenen. Twee derde van de studies gebruikte een gestandaardiseerde klinische definitie van pre-eclampsie. Men beperkte zich tot risicofactoren die op een nauwkeurige manier in de dagelijkse praktijkvoering en vóór 16 weken zwangerschapsduur opgespoord kunnen worden. Zo werd familiale voorgeschiedenis niet opgenomen wegens het hoge risico op **recall bias**. Daarnaast hebben studies aangetoond dat aspirine effectiever is wanneer het wordt gestart vóór een zwangerschapsduur van 16 weken (3). Omwille van de hoge statistische heterogeniteit maakten de onderzoekers gebruik van het random effects model. De voordelen en beperkingen van dit model werden reeds eerder besproken in Minerva (7). Voor sommige risicofactoren was er ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Zo varieerde nierziekte bijvoorbeeld van een matige tot een ernstige achteruitgang in nierfunctie.

Interpretatie van de resultaten

Met alle onderzochte risicofactoren, behalve met voorgeschiedenis van intra-uteriene groeiretardatie en systemische lupus erythematosus, was er een statistisch significant verhoogd risico op pre-eclampsie. De auteurs waarschuwen echter dat het verband tussen enerzijds groeiretardatie en systemische lupus erythematosus en anderzijds pre-eclampsie in respectievelijk slechts 1 en 2 studies onderzocht is. Het gepoolde relatieve risico was het grootst met pre-eclampsie in de voorgeschiedenis en met chronische hypertensie. Voor beide uitkomstmaten was er een statistisch significante overeenkomst met de gecorrigeerde relatieve risico's in de originele publicaties. Op basis van de berekening van de populatie attributieve fracties lijken de risicofactoren nullipariteit, BMI >25 en voorgeschiedenis van pre-eclampsie op bevolkingsniveau de grootste impact te hebben. Om te achterhalen welke risicofactoren een rol zouden kunnen spelen bij de inschatting van het nut

van een profylactische behandeling met aspirine berekende men de number needed to prevent (NNP)-drempel voor elke risicofactor. Deze waarde komt overeen met het maximale aantal vrouwen dat de risicofactor heeft, willen we met aspirine 1 geval van pre-eclampsie voorkomen. Als afkapwaarde hanteerde men een NNP-drempel van 250, wat overeenkomt met een matige winst van 0,05 in QALY's (8). Gebruiken we een meer voorzichtige relatieve risicoreductie van 10% [met profylactisch gebruik van aspirine], dan zien we dat de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de NNP-drempel onder de afkapwaarde van 250 valt voor antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting. We kunnen dus een klinisch relevante winst met profylactisch gebruik van aspirine bekomen met minder dan 250 zwangere vrouwen die deze risicofactor hebben.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat gemakkelijk te identificeren risicofactoren vóór 16 weken zwangerschapsduur gepaard gaan met een verhoogd risico op pre-eclampsie. Alleen voor het antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 en geassisteerde voortplanting is met profylactisch gebruik van aspirine een klinisch relevante winst te voorspellen.

Voor de praktijk

Om pre-eclampsie te voorkomen wordt een lage dosis aspirine (± 100 mg/d) vanaf een zwangerschapsduur van 12 weken aanbevolen (GRADE B) (6). Volgens een recente meta-analyse is de winst het grootst wanneer men met deze profylactische behandeling start vóór een zwangerschapsduur van 16 weken (3). In afwachting van een predictiemodel dat aan verschillende risicofactoren een bepaald gewicht moet geven, lijkt een profylactische behandeling met aspirine aangewezen wanneer volgende risicofactoren aanwezig zijn: antifosfolipidensyndroom, chronische hypertensie, voorgeschiedenis van pre-eclampsie, diabetes mellitus, BMI >30 vóór de zwangerschap en geassisteerde voortplanting.

Referenties

1. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2
2. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703. DOI: 10.7326/M13-2844
3. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
4. Dumontier E, Leconte S. Aspirine voor de preventie van pre-eclampsie? *Minerva* 2013;12(9):110-11.
5. Villa PM, Kajantie E, Raikkönen K, et al; PREDO Study group. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2012;120:164-74. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x
6. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:819-26. DOI: 10.7326/M14-1884
7. Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Heterogeniteit in systematische reviews en meta-analyses. *Minerva* 2007;6(9):150.
8. Bartsch E, Park AL, Kingdom JC, Ray JG. Risk threshold for starting low dose aspirin in pregnancy to prevent preeclampsia: an opportunity at a low cost. *PLoS One* 2015;10:e0116296. DOI: 10.1371/journal.pone.0116296

Logopedie en kinesithherapie bij volwassenen met chronische idiopathische hoest: zinvol?

Referentie

Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208843

Duiding

Eline Van Kerckhove, logopedist; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van logopedie en kinesithherapie versus gestandaardiseerde gezondheidsadviezen op de levenskwaliteit bij volwassen patiënten met een chronische idiopathische hoest?

Achtergrond

Vanaf een duur van meer dan acht weken spreken we van chronische hoest (1,2). De prevalentie in de algemene bevolking wordt geschat op 12% (3). Chronische hoest heeft een belangrijke impact op de levenskwaliteit (1,2). De drie voornaamste oorzaken van chronisch hoesten bij een niet-roker met een normale thoraxradiografie zijn astma, gastro-intestinale reflux (GER) en rhinosinusitis (1). Voor een aanzienlijk aantal patiënten kan er echter geen oorzaak gevonden worden en is er sprake van chronische idiopathische hoest (1,2). Vaak probeert men deze aandoening te behandelen met geneesmiddelen zoals gabapentine, amitriptyline, morfine (2) en pregabaline (4), die een wisselend effect en veiligheid hebben. Enkele studies toonden veelbelovende resultaten van een logopedische behandeling, maar ofwel was er geen controlegroep (5), ofwel maakte men gebruik van subjectieve uitkomstmaten (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 75 volwassen patiënten, gemiddelde leeftijd 59 jaar, 25% vrouwen, met chronische hoest (>8 weken; gemiddeld 4,5 jaar), normale RX-thorax, minimale sputumproductie (<10 ml per dag) en negatieve onderzoeks- en/of therapieresultaten voor astma, GER en rhinitis (volgens de richtlijnen van de British Thoracic Society (7)); gerekruteerd uit 5 ziekenhuizen in het V.K.
- exclusiecriteria: behandeling met ACE-inhibitoren, rokers, bovenste luchtweginfectie in de afgelopen 4 weken, gekende longziekte, stembandknobbeltjes, larynxkanker, bekend met actieve aspiratie, reeds niet-farmacologische therapie gevolgd die lijkt op de interventiebehandeling.

Onderzoeksopzet

- multicenter enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:
 - Physiotherapy and Speech and Language Therapy Intervention (PSALTI)-groep (n=34): educatie over hoest, hoestcontrole en laryngeale hygiëne/hydratatie (meer water drinken, cafeïne- en alcoholgebruik verminderen, neusademhaling), aanleren van hoestonderdrukkende en -afleidende technieken (geforceerd slikken, water nippen, zuigsnoepjes), ademhalingsoefeningen (ontspannen buikademhaling, uitademen met getuile lippen), psycho-educatie (hoestfixatie verminderen, stress- en angstbeheersing), individueel aangepast (+ neusspoelingen indien neusverstopping; + **active cycle of breathing technique** * indien veel sputumproductie)

- controlegroep (n=41): gestandaardiseerde adviezen omtrent gezonde levensstijl (beweging, voeding, stress, relaxatie)
- beide behandelingen werden individueel gegeven door getrainde hulpverleners (verpleegkundige, fysiotherapeut of logopedist) tijdens 4 wekelijkse sessies van 45 minuten
- follow-up na 4 weken behandeling en na 3 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: levenskwaliteit, gemeten met de **Leicester Cough Questionnaire (LCQ)** na 4 weken interventie en na 3 maanden follow-up
- secundaire uitkomstmaten: hoestfrequentie per uur, gemeten met de Leicester Cough Monitor (ambulant apparaat); ernst van de hoest, gemeten met een visueel analoge schaal (VAS); algemene gezondheid en stemming, gemeten met de **Short Form (SF)-36** en de **HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)**
- 'intention to treat'-analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 12 patiënten in de PSALTI- en 14 in de controlegroep
- na 4 weken was er een statistisch significante verbetering van de gemiddelde LCQ-score in de controlegroep (van 11,9 naar 13,4) en de PSALTI-groep (van 10,4 naar 14,4) met een gemiddeld verschil van 1,53 punten (95% BI van 0,21 tot 2,85; p=0,024) in het voordeel van de PSALTI-groep; na 3 maanden was er geen statistisch significant verschil in verbetering van de LCQ-score tussen beide groepen
- statistisch significant sterkere daling van de hoestfrequentie met PSALTI versus controle, zowel na 4 weken als na 3 maanden
- geen statistisch significante verschillen voor de andere secundaire uitkomstmaten tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er meer verbetering is van levenskwaliteit en vermindering van hoestfrequentie met PSALTI. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van PSALTI voor patiënten met therapieresistente chronische hoest.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd gefinancierd door een beurs van het CSP-fonds van het V.K.; bijkomende fondsen werden verkregen via het departement gezondheid van het V.K., via NIHR-CRN en via King's College Hospital NHS Foundation Trust.

Belangenconflicten van de auteurs

De financierders hadden geen inspraak in het studieopzet noch in de verzameling, analyse en interpretatie van de resultaten of het schrijven van dit artikel; 1 auteur heeft banden met meerdere medische firma's en ontving van hen financiële steun buiten dit onderzoek.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch correct opgezet en het protocol is goed uitgewerkt. Men gebruikte de richtlijnen van de British Thoracic Society (7) om de inclusie- en exclusiecriteria te bepalen. De randomisatie verliep gecentraliseerd in 1 ziekenhuis en er was concealment of allocation. De patiëntkenmerken van de experimentele en de controlegroep verschilden statistisch significant niet van elkaar. De uitkomstmaten zijn goed gedefinieerd en men maakte gebruik van gevalideerde meetinstrumenten. Volgens de onderzoekers verliep de studie enkelblind omdat de patiënten niet wisten tot welke groep ze behoorden. Ook werd gevraagd om de vragenlijsten niet in het bijzijn van de therapeuten in te vullen en werden de ingevulde vragenlijsten na het invullen onder verzegelde

enveloppe bewaard tot het einde van de follow-up. In hoeverre de onderzoekers er werkelijk in slaagden om rapporteringsbias te vermijden, is echter niet gecontroleerd.

De behandelingen vonden plaats in 3 verschillende ziekenhuizen. Om de interventie en de controle te standaardiseren werd een schriftelijk protocol uitgewerkt en doorliepen alle hulpverleners eenzelfde training door de hoofdonderzoeker. Volgens het protocol mocht er in de experimentele groep worden afgeweken van de gestandaardiseerde behandeling naargelang de nood van de patiënt. Dat kan men als een sterkte en als een zwakte van dit onderzoek beschouwen. Enerzijds is er verlies aan uniformiteit van de behandeling, anderzijds houdt men rekening met reële individuele verschillen tussen patiënten. Een laatste beperking van dit onderzoek is dat de vooropgestelde steekproefgrootte niet bereikt werd. Dit tekort aan power beperkt de robuustheid van de resultaten. Er was ook een grote studie-uitval. De onderzoekers deden een **‘modified intention to treat’-analyse** met de groep patiënten die minstens 1 van de 4 sessies ondergingen. Dat heeft de resultaten waarschijnlijk niet beïnvloed omdat de groep die geen enkele sessie kreeg, zeer klein was (8).

Interpretatie van de resultaten

Zowel bij de controlebehandeling als bij de logopedische/kinesitherapeutische behandeling was er sprake van een positief effect op de levenskwaliteit van de patiënt. Dit effect was voor beide groepen klinisch relevant aangezien de drempelwaarde van minstens 1,3 punten op de LCQ na 4 weken behandeling overschreden werd en deze winst behouden bleef tot 3 maanden na de behandeling. In vergelijking met het effect van de controlebehandeling was het effect van de logopedische/kinesitherapeutische behandeling op de levenskwaliteit statistisch significant en klinisch relevant (gemiddeld 1,53 punten; net boven de drempel van 1,3 punten) groter na 4 weken, maar niet meer na 3 maanden. Voor de hoestfrequentie werd geen drempelwaarde bepaald, maar in de experimentele groep daalde de hoestfrequentie statistisch significant meer dan in de controlegroep. Dat komt overeen met de subjectieve verbetering van hoest in eerder onderzoek (6). Er was geen verschil in de SF-36- en de HADS-vragenlijsten. Dit kan te wijten zijn aan een tekort aan power of aan de controlebehandeling zelf waarin ook componenten van stress- en angstreductie en levensstijlaanpassingen verwerkt waren.

We moeten in gedachten houden dat dit onderzoek werd uitgevoerd bij volwassen patiënten met een chronische, idiopathische hoest. We kunnen op basis van de resultaten van dit onderzoek dus geen conclusies formuleren over het effect van deze niet-farmacologische therapie bij andere doelgroepen met een (chronische) hoest, noch kunnen we het effect van een niet-farmacologische en een farmacologische behandeling met elkaar vergelijken. Daarnaast kunnen we niet weten welke onderdelen van de therapie het meest effectief waren en om een uitspraak te doen over mogelijke ongewenste effecten was de follow-up veel te kort.

Besluit van Minerva

Deze kleinschalige gecontroleerde gerandomiseerde studie toont aan dat een logopedische en kinesitherapeutische behandeling volgens een gestandaardiseerd protocol na vier weken behandeling, maar niet na drie maanden follow-up, resulteert in een betere levenskwaliteit bij volwassen patiënten met een idiopathische chronische hoest.

Voor de praktijk

Patiënten met een chronische hoest worden zowel in de medische als in de paramedische praktijk met regelmaat gezien. Met een goed uitgevoerde diagnostiek, eventueel aangevuld met een medicamenteuze proefbehandeling, moet een mogelijke oorzaak uitgesloten worden (1,2). Indien er geen oorzaak aangetoond kan worden, spreken we van chronische idiopathische hoest (1,2). In dergelijke gevallen kan in overleg met de patiënt een behandeling met gabapentine (GRADE 1C) of een logopedische behandeling (GRADE 1C) overwogen worden (2). De hier besproken kleinschalige gecontroleerde gerandomiseerde studie toont aan dat een logopedische en kinesitherapeutische behandeling volgens een gestandaardiseerd protocol, bestaande uit educatie over hoest, hoestcontrole

en laryngeale hygiëne/hydratie, aanleren van hoestonderdrukkende en -afleidende technieken, ademhalingsoefeningen en psycho-educatie, na vier weken, maar niet na drie maanden, resulteert in een betere levenskwaliteit bij volwassen patiënten met een idiopathische chronische hoest. Dergelijke behandeling kan echter alleen gebeuren mits multidisciplinaire samenwerking.

*** Active cycle of breathing technique**

Zie: <https://www.youtube.com/watch?v=XvorhwGZGm8>

Referenties

1. Langdurig hoesten bij volwassenen. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 29/07/2015. Laatste review: 29/07/2015. Laatste contextuele review: 03/06/2017.
2. Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:27-44. DOI: 10.1378/chest.15-1496
3. Morice AH. Chronic cough: epidemiology. *Chron Respir Dis* 2008;5:43-7. DOI: 10.1177/1479972307084252
4. Vertigan AE, Kapel SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest* 2016;149:639-48. DOI: 10.1378/chest.15-1271
5. Patel AS, Watkin G, Willig B, et al. Improvement in health status following cough suppression physiotherapy for patients with chronic cough. *Chron Respir Dis* 2011;8:253-8. DOI: 10.1177/1479972311422547
6. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9. DOI: 10.1136/thx.2006.064337
7. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61(Suppl 1):i1-24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144
8. Chevalier P. 'Modified intention to treat'-analyse leidt versus de standaard 'intention to treat'-analyse tot een overschatting van het behandelingseffect. *Minerva* 2016;15(1):25-7.

Helpt muziek luisteren bij slapeloosheid?

Referentie

Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub2

Duiding

Tom Declercq, Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is het effect van muziek luisteren versus gewone zorg op slaap bij volwassenen met insomnia?

Achtergrond

Volgens de Belgische bevolkingsenquête heeft ongeveer 30% van de bevolking ouder dan 15 jaar slaapproblemen (1). Ondanks hun bewezen effect worden niet-medicamenteuze behandelingen zoals cognitieve gedragstherapie (CGT) (2-6) en slaaprestrictietherapie (7,8) onderbenut. De gevraagde inspanning van de patiënt en de nood aan getrainde hulpverleners zijn mogelijke struikelblokken. Daarom wordt er gezocht naar meer eenvoudige en goedkopere alternatieven zoals het luisteren naar muziek. Muziektherapie wordt reeds gebruikt als pijnstillend middel (9), bij neurorehabilitatie (10), bij de aanpak van sommige psychiatrische aandoeningen (11,12) en voor de bevordering van het algemeen psychisch welzijn bij chronische aandoeningen zoals kanker en hartziekten (13,14). Gedurende de voorbije 20 jaar onderzochten meerdere studies de impact van verschillende methodes van muziek luisteren op de slaapkwaliteit.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Embase, CINAHL, PsycINFO, Web of Science, SCOPUS, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials, Répertoire International de Littérature Musicale; tot mei 2015
- handmatig zoeken in 15 tijdschriften en in referentielijsten van geïncludeerde studies
- raadplegen van experts (om ook ongepubliceerde studies op te sporen).

Geselecteerde studies

- 5 RCT's en 1 **quasi-RCT**, die het effect onderzochten van 25 tot 60 minuten per dag luisteren naar opgenomen en meestal door de onderzoekers geselecteerde muziek (Westerse en Chinese klassieke muziek, new age, eclectische muziek, popmuziek, jazz) in vergelijking met geen behandeling of (alleen) gewone zorg, gedurende een periode van 3 dagen tot 5 weken; 15 tot 65 patiënten per studie; 4 studies ambulant uitgevoerd, 1 in een slaaplabo en 1 in een revalidatiecentrum voor patiënten met chronische lagerugpijn
- exclusie van clustergerandomiseerde studies en cross-over studies.

Bestudeerde populatie

- in totaal 314 volwassenen, tussen 19 en 83 jaar oud, 70% vrouwen, met klachten van insomnia en een **Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)** >5 (gemiddeld tussen 6,8 en 16); 1 studie met getraumatiseerde vluchtelingen, 1 met chronische lagerugpijnpatiënten, 2 met ouderen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: slaapkwaliteit, slaaplatentietijd, totale slaapduur, aantal slaaponderbrekingen, slaapefficiëntie (tijdspercentage slapend doorgebracht in bed), ongewenste effecten; gemeten met slaapdagboeken, polysomnografie, actigrafie, gestandaardiseerde schalen (zoals Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) en **Insomnia Severity Index (ISI)**)
- secundaire uitkomstmaten: psychologische (depressie, angst, levenskwaliteit), fysieke (moeheid, slaperigheid overdag, pijn) en fysiologische (hartritme, hartritmevariabiliteit, bloeddruk) uitkomsten
- zowel random effects als fixed effects model
- subgroepanalyses (muziek wel of niet geselecteerd door de onderzoeker; muziek luisteren alleen of in combinatie met relaxatietherapie)
- sensitiviteitsanalyses (met exclusie van studies met inadequate randomisatie, allocation concealment, blinding van uitkomstmaten).

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - de gemiddelde PSQI-score was ongeveer 3 punten lager bij muziek luisteren versus geen behandeling of gewone zorg (gemiddeld verschil -2,80 punten met 95% BI van -3,42 tot -2,17 en $p < 0,00001$; $N=5$ studies met een follow-up van 21 tot 35 dagen; $n=264$; $I^2=0\%$)
 - 1 studie ($n=50$) vond na 3 dagen behandeling geen verschil in slaaplatentietijd, totale slaapduur, slaaponderbreking en slaapefficiëntie; gemeten met polysomnografie
 - geen enkele studie rapporteerde gegevens over ongewenste effecten
 - geen verschil in effect op PSQI-score naargelang de keuze van muziek door patiënt of onderzoeker bepaald of naargelang het wel of niet combineren van muziek luisteren met relaxatietherapie.
- secundaire uitkomstmaten:
 - slechts 1 studie rapporteerde levenskwaliteit zonder statistisch significant verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review en meta-analyse aantoont dat muziek luisteren effectief kan zijn om de subjectieve slaapkwaliteit van volwassenen met insomnia te verbeteren. Deze interventie is veilig en gemakkelijk toe te passen. Meer onderzoek is nodig om het effect van muziek luisteren op andere aspecten van slaap alsook op de dagelijkse gevolgen van insomnia te bepalen.

Financiering van de studie

4 van de 6 studies werden gefinancierd door een beurs verkregen van een nationaal onderzoeksorgaan, universiteit, regering of stichting. Van 2 van de 6 studies werd er geen informatie over financiering gegeven.

Belangenconflicten van de auteurs

Niet vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review van de Cochrane Collaboration raadpleegde men een zeer uitgebreid aantal bronnen zonder enige vorm van restrictie. Twee onafhankelijke onderzoekers beoordeelden de methodologische kwaliteit van de studies met behulp van de Cochrane Collaboration risk of bias tool (15) en bij discussie raadpleegden ze een derde onderzoeker. Naast gerandomiseerde gecontroleerde studies includeerde men ook quasi-gerandomiseerde studies. Bij deze laatste groep van studies gebeurt

de toewijzing van deelnemers bijvoorbeeld op basis van alternerende nummers of geboortedatum. Dergelijke randomisatieprocedure gaat gepaard met een hoog risico op selectiebias (16). Alle geïncludeerde studies hadden trouwens voor minstens 1 item een hoog risico op bias. Door de aard van de interventie (= muziek luisteren) is blinding van deelnemers onmogelijk. Subjectieve uitkomstmaten, zoals de PSQI-score, kunnen hierdoor sterk vertekend worden. Drie studies gebruikten geblindeerde effectbeoordelaars met een laag risico op **detectiebias** als gevolg. De PSQI-score, een gevalideerde schaal om insomnia op te sporen, zegt niets over de aard van het slaapprobleem (zoals inslaap- of doorslaapprobleem). In geen enkele studie werd de klinische diagnose van een slaapprobleem gesteld. Secundaire slaapproblemen zoals obstructief slaapapnoesyndroom en restless legs-syndroom zijn daarom niet uitgesloten. Naast het feit dat in sommige studies het slaapprobleem verbonden was met psychologisch of fysiek lijden geven de meeste studies totaal geen informatie over de onderliggende oorzaak van het slaapprobleem. Ook gaf slechts één studie informatie over de duur van het slaapprobleem. Deze verschillen in patiëntkenmerken induceren een belangrijke klinische heterogeniteit tussen de studies. Daarnaast waren er nog verschillen in de kenmerken van het muziek luisteren (actief (met specifieke instructies zoals bijvoorbeeld rond relaxatie) of passief; keuze van muziek bepaald door de onderzoeker of (deels) door de deelnemer), de karakteristieken van de muziek en de studieduur (maximaal 35 dagen). Enkele subgroepanalyses zijn door een tekort aan deelnemers bovendien weinig betrouwbaar.

Resultaten in perspectief

Muziek luisteren leidt in vergelijking met geen behandeling of gewone zorg tot een statistisch significante verbetering van 1 standaarddeviatie (SD) op de PSQI-score. Deze verbetering in slaapkwaliteit mogen we als klinisch relevant beschouwen (17). Het resultaat veranderde niet na exclusie van studies van onvoldoende methodologische kwaliteit. Evenmin was het resultaat afhankelijk van wie de muziek selecteerde (de onderzoeker of de deelnemer), noch van het feit of de muziek wel of niet gecombineerd was met relaxatieoefeningen. Deze subgroepanalyses kunnen door een tekort aan power echter wel onbetrouwbaar zijn (*zie hoger*). Het effect is ook consistent met 2 vroegere systematische reviews over het effect van muziektherapie op verbetering van slaapkwaliteit bij volwassenen die niet noodzakelijk een slaapprobleem hadden (18,19).

In één studie vertaalde de subjectieve verbetering van slaapkwaliteit zich echter niet in een verbetering van objectieve parameters zoals slaaplatentietijd, slaapduur, slaaponderbrekingen en slaapefficiëntie, gemeten met polysomnografie (20). Een andere studie onderzocht het effect van muziektherapie op levenskwaliteit en kon geen duidelijk effect aantonen (21). Wegens het lage aantal deelnemers in deze studies en door het hoge risico op bias mogen we uit deze resultaten echter geen definitieve besluiten trekken. Geen enkele studie rapporteerde het effect op parameters in verband met het dagelijks functioneren zoals moeheid overdag. Nochtans is dit belangrijk omdat een behandeling van insomnia niet alleen de slaap maar ook het dagelijks functioneren zou moeten verbeteren (22).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat muziek luisteren de subjectieve slaapkwaliteit verbetert bij personen met uiteenlopende slaapproblemen. Het effect van de behandeling op objectieve parameters van slaapkwaliteit, op dagelijks functioneren en levenskwaliteit is niet duidelijk. Studies van hogere kwaliteit met een langere opvolging van slaapkwaliteit en dagelijks functioneren bij personen met een klinische diagnose van (primaire) slaapprobleem zijn noodzakelijk.

Voor de praktijk

“Probeer een uur vóór het slapengaan rustgevende activiteiten te verrichten; luister bijvoorbeeld naar muziek of maak een praatje met je partner” is een tip in verband met slaaphygiëne die aansluit bij een niet-medicamenteuze aanpak van insomnia (22). De hoger beschreven systematische review en meta-analyse toont aan dat muziek luisteren voor het slapengaan gepaard gaat met een subjectieve verbetering van de slaapkwaliteit bij personen met een slaapprobleem. In hoeverre dit ook geldt voor

personen met een klinische diagnose van (primaire) slaapstoornis, welke vorm van muziektherapie het meest effectief is en of de verbetering van slaapkwaliteit ook leidt tot een verbetering van dagelijks functioneren en levenskwaliteit, moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Belgische gezondheidsenquête 2013. URL: https://his.wiv-isp.be/nl/Gedeelde%20%20documenten/WB_NL_2013.pdf (geraadpleegd op 24/06/2017).
2. Rogiers R. Cognitieve gedragstherapie bij slaapstoornissen. *Minerva* 2002;31(5):262-4.
3. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1856-64. DOI: 10.1001/jama.285.14.1856
4. Declercq T. De behandeling van slapeloosheid bij ouderen. *Minerva* 2000;29(1):70.
5. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia. *JAMA* 1999;281:991-9. DOI: 10.1001/jama.281.11.991
6. Alessi et al. Cognitive behavioural therapy for insomnia (CBTi) in older people. *Clinical Evidence*, July 26, 2016.
7. Declercq T. Vereenvoudigde vorm van slaaprestrictie als behandeling van slapeloosheid in de eerste lijn. *Minerva* 2016;15(6):136-9.
8. Falloon K, Elley CR, Fernando A 3rd, et al. Simplified sleep restriction for insomnia in general practice. *Br J Gen Pract* 2015;65:e508-15. DOI: 10.3399/bjgp15X686137
9. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez A. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD004843.pub2
10. Bradt J, Magee WL, Dileo C, et al. Music therapy for acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006787.pub2
11. Maratos A, Gold C, Wang X, et al. Music therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004517.pub2
12. Mössler K, Chen X, Heldal TO, Cold C. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004025.pub3
13. Bradt J, Dileo C, Grocke D, Magill L. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD006911.pub2
14. Bradt J, Dileo C, Potvin N. Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD006577.pub3
15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
16. Chevalier P. Bias door de sequentie van toewijzing. *Minerva* 2012;11(5):64.
17. Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
18. De Niet GJ, Tiemens BG, Kloos MW, Hutschemaekers GJ. Review of systematic reviews about the efficacy of non-pharmacological interventions to improve sleep quality in insomnia. *Int J Evid Based Healthc* 2009;7:233-42. DOI: 10.1111/j.1744-1609.2009.00142.x
19. Hernández-Ruiz E. Effect of music therapy on the anxiety levels and sleep patterns of abused women in shelters. *J Music Ther* 2005;42:140-58. DOI: 10.1093/jmt/42.2.140
20. Chang ET, Lai HL, Chen PW, et al. The effects of music on the sleep quality of adults with chronic insomnia using evidence from polysomnographic and self-reported analysis: a randomized control trial. *Int J Nursing Stud* 2012;49:921-30. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.02.019
21. Jespersen KV, Vuust P. The effect of relaxation music listening on sleep quality in traumatized refugees: a pilot study. *J Music Ther* 2012;49:205-29. DOI: 10.1093/jmt/49.2.205
22. Declercq T, Rogiers R, Habraken H, et al. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2005/01 (met update 2011). Deze aanbeveling wordt momenteel herzien (eerste herziening verwacht december 2017).

Hoe gaan huisartsen om met arbeidsongeschiktheid bij patiënten met depressieve klachten?

Referentie

Sylvain C, Durand MJ, Maillette P, Lamothe L. How do general practitioners contribute to preventing long-term work disability of their patients suffering from depressive disorders? A qualitative study. BMC Fam Pract 2016;17:71. DOI: 10.1186/s12875-016-0459-2

Duiding

Maaïke Heyerick, Marc Lemiengre, Huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Hoe gaan huisartsen om met werkhervatting bij patiënten met depressieve klachten? Hoe beïnvloedt de organisatie van de gezondheidszorg hun aanpak?

Achtergrond

Depressieve klachten zijn een belangrijke oorzaak van arbeidsongeschiktheid. Uit Nederlands onderzoek (1) blijkt dat 56% van de mensen met een stemmingsstoornis nog arbeidsongeschikt is na 6 maanden en dat 30% dit nog steeds is na 1 jaar. Een recente meta-analyse (2) wees erop dat een gebrek aan afspraken en coördinatie tussen sleutelfiguren een van de belangrijkste elementen is die patiënten met psychische problemen ervaren tijdens het proces van werkhervatting. De huisarts heeft de maatschappelijke rol om arbeidsongeschiktheid voor te schrijven en toezicht te houden op de terugkeer naar de werksituatie. Ondanks deze centrale rol zijn de praktijk en de attitude van de huisarts inzake het toestaan van arbeidsongeschiktheid en zijn rol binnen het kader van werkhervatting tot op heden weinig bestudeerd.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 13 huisartsen en 6 geestelijke gezondheidszorgwerkers in 2 regio's in Quebec, Canada; 1 regio met weinig beschikbare (wachtijd voor een psychiatrisch consult >6 maanden) en 1 regio met meer beschikbare (wachtijd <3 maanden) geestelijke gezondheidszorg
- inclusiecriteria: gevarieerde praktijkpopulatie en werkzaam in een eerstelijnscentrum ('primary health clinic') in 1 van de 2 regio's; geen exclusiecriteria
- rekrutering via het verspreiden van informatie en een oproep om deel te nemen aan de studie; ook gebruikte men het sneeuwbal effect (men vroeg aan geïnterviewden de gegevens van andere geïnteresseerde gezondheidsmedewerkers).

Onderzoeksopzet

- kwalitatief onderzoek
- semigestructureerde interviews die peilden naar:
 - welke is de huidige praktijk i.v.m. het bepalen van de arbeidsongeschiktheid en de planning van de werkhervatting bij mensen met depressie?
 - wat is de rol van de huisarts bij de behandeling van werkende patiënten met depressie (van majeure tot subklinische depressie)?
 - wat is de interactie en de relatie met sleutelfiguren (professionelen uit de geestelijke gezondheidszorg, werkgevers, verzekeraars)?

Resultaten

De auteurs brachten de bevindingen onder in 3 thema's:

- 1) **Aanpak van depressieve klachten in de huisartsenpraktijk** (vermeld bij alle geïnterviewden):
- *inschatten van arbeidsongeschiktheid*, namelijk de ernst van de symptomen en de repercussies op het functioneren: geen enkele huisarts gebruikt hiervoor gestandaardiseerde methodes (1 uitzondering), men rekent op de klinische indruk die de patiënt maakt tijdens de consultatie; herevaluatie gebeurt na 4 weken
 - *behandeling van klachten*, namelijk activering en psychotherapie: de huisartsen kozen als psychotherapie vooreerst voor de Employee Assistance Programs (focussen enkel op arbeidsgerelateerde elementen), daarna voor de privésector en enkel niet-verzekerden verwees men naar publieke voorzieningen, om de wachtlijsten bij publieke voorzieningen te vermijden
 - *samenwerking*: samenwerking met psychotherapeuten is gelimiteerd tot problematische situaties; samenwerking met werkgevers is onbestaande en met de verzekeraar is deze beperkt tot papierwerk waardoor toegang tot bepaalde diensten gemakkelijker wordt.

2) **Het uitschrijven van arbeidsongeschiktheid**: 2 verschillende profielen werden geïdentificeerd

	Praktijkprofiel 1 (8 artsen)	Praktijkprofiel 2 (5 artsen)
Inschatting van de bijdrage van arbeidsgebonden stressoren tot de arbeidsongeschiktheid	<p>Werkstressoren kunnen de draagkracht van de patiënt tijdelijk ondermijnen, maar dit fenomeen zal op korte termijn verminderen.</p> <p>Korte periode arbeidsongeschiktheid.</p>	<p>Werkgerelateerde stressoren worden gezien als negatief voor de gezondheid van de patiënt.</p> <p>Arbeidsongeschiktheid zorgt ervoor dat de patiënt niet langer is blootgesteld aan deze stressoren.</p>
De betekenis die gegeven wordt aan arbeidsongeschiktheid en werkhervatting	<p>Arbeidsongeschiktheid is een deel van de behandeling en is van korte duur.</p> <p>Werkhervatting wordt voorgesteld bij het begin van de arbeidsongeschiktheid als onvermijdelijk deel van de behandeling. Werkhervatting is onderdeel van het herstel.</p> <p>Belang om contact op te nemen met collega's en de supervisor om drempel tot werkhervatting laag te houden.</p>	<p>Arbeidsongeschiktheid is tijd om te rusten.</p> <p>Werkhervatting komt niet ter sprake</p> <p>Patiënt krijgt het advies geen contact te zoeken met de werkplaats.</p>
Planning werkhervatting	<p>Patiënt wordt aangemoedigd om met de supervisor contact op te nemen en afspraken te maken over een realistische werkhervatting.</p> <p>Inschakelen van gespecialiseerde diensten voor ondersteuning.</p>	<p>Werkhervatting op het ritme van de patiënt.</p> <p>Geen proactieve inschakeling van gespecialiseerde diensten die werkhervatting kunnen ondersteunen.</p>

3) Het belang van praktijkorganisatie:

- een psychiatrisch verpleegkundige die het zorglandschap goed kent, is uiterst waardevol, maar helaas niet vaak aanwezig in de praktijk door de beperkte financiële middelen
- overdracht van klinische informatie door psychotherapeuten gebeurt weinig, o.a. omdat de huisartsen slechts als laatste optie verwijzen naar publieke voorzieningen.

Er kon geen verband gevonden worden tussen het voorschrijfgedrag van arbeidsongeschiktheid tussen artsen werkzaam in regio's met veel versus met weinig beschikbare geestelijke gezondheidszorgvoorzieningen.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie belichten de belangrijke rol van de huisarts bij de preventie van langdurige arbeidsongeschiktheid en hun nood aan ondersteuning door diensten geestelijke gezondheid op het eerstelijnsniveau.

Financiering van de studie

Research Chair in Work Rehabilitation (Fondation J.-Armand Bombardier - Pratt & Whitney Canada).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Dit kwalitatief onderzoek voldoet in grote mate aan de kwaliteitscriteria voor kwalitatief onderzoek (3). Zo is de gekozen steekproef geschikt voor deze onderzoeksvraag en werd de methode om de gegevens te bekomen grondig beschreven. Voor deze onderzoeksvraag zijn individuele interviews inderdaad het meest aangewezen. Men maakte ook gebruik van veldnota's en documentatie van de dokterspraktijken. Ook 6 praktijkmedewerkers werden ondervraagd. Door deze **triangulatie** proberen de onderzoekers de interne betrouwbaarheid te optimaliseren. De codering gebeurde door 2 aparte onderzoekers en verschillen in codering werden bediscussieerd tot er 70% overeenstemming werd bereikt. Ondanks het uiteindelijke lage aantal deelnemers is er blijkbaar toch saturatie bereikt. De deelnemers waren vrijwilligers en misschien hadden ze een meer dan gemiddelde gevoeligheid voor de problematiek van depressie, arbeidsongeschiktheid en werkhervatting. Ook was het zo dat vrouwelijke collega's oververtegenwoordigd waren in de steekproef. Deze sampling bias kan de resultaten vertekend hebben en beperkt hoe dan ook de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

De context waarin Canadese huisartsen werken, lijkt grotendeels overeen te stemmen met de Belgische context. Over de mogelijkheid tot extrapolatie van de resultaten kan men echter wel discussiëren. Het zou daarom goed zijn om ook in België na te gaan of huisartsen opgedeeld kunnen worden in twee profielen: de artsen die arbeidsongeschiktheid uitschrijven om werkstressoren te vermijden en de artsen die de terugkeer naar het werk van bij het eerste contact bespreken. Toch lijkt de realiteit veel complexer dan de resultaten laten uitschijnen. De onderzoekers maken bijvoorbeeld geen onderscheid tussen depressieve klachten en klachten van burn-out. Nochtans kan de aanpak van arbeidsongeschiktheid voor deze aandoeningen verschillend zijn. Zo suggereert de Duodecim-richtlijn 'Burn-out' in geval van burn-out zonder psychische of somatische ziekte om de werklust te verminderen en aan te passen aan het takenpakket in de werkomgeving. Let op, deze Duodecim-aanbeveling is nog niet aangepast aan de Belgische context (4).

De auteurs geven toe dat het om een kleine explorerende studie gaat en in dit doel zijn ze zeker geslaagd. Weinig studies pogen het voorschrijfgedrag van huisartsen inzake arbeidsongeschiktheid en revalidatie naar werkhervatting bij depressieve klachten te documenteren. Dat de problematiek ook in

België leeft, bewijst een nieuwe studie van de KU Leuven. Daarin wil men onderzoeken hoe huisartsen langdurige uitval wegens psychische klachten kunnen helpen voorkomen (5). Een recente systematische review kon geen verschil aantonen tussen systematische programma's van minstens 4 weken ter ondersteuning van werkhervatting en de gewone, beschikbare zorg (6).

Besluit van Minerva

Deze kwalitatieve studie toont aan dat huisartsen op een verschillende manier omgaan met het bepalen en hanteren van zowel arbeidsongeschiktheid als werkhervatting bij patiënten met depressieve klachten.

Voor de praktijk

Er bestaan geen Belgische richtlijnen over het voorschrijven van arbeidsongeschiktheid en de organisatie van werkhervatting bij patiënten met depressieve klachten. De problematiek is nochtans zeer relevant omdat het aantal langdurig werklozen met arbeidsongeschiktheid blijft toenemen. De bevoegde minister vond het daarom noodzakelijk om hiervoor initiatieven te nemen. De samenwerking tussen behandelende arts, controlerende geneesheer van de mutualiteit en arbeidsgeneesheer is momenteel onbestaande en zeker voor optimalisatie vatbaar. Gezien de omvang van de individuele en de maatschappelijke kosten verbonden aan langdurige arbeidsongeschiktheid bij depressieve klachten en gezien de potentiële centrale rol van de huisarts in het beperken van deze vorm van arbeidsongeschiktheid zou verder onderzoek de hoogste prioriteit moeten krijgen. Uit de hoger beschreven kwalitatieve studie kunnen we alvast afleiden dat huisartsen zich bewust moeten zijn van hun persoonlijk voorschrijfgedrag inzake arbeidsongeschiktheid bij depressieve klachten en van hun rol bij de aanpak van werkhervatting.

Referenties

1. Roelen CAM, Norder G, Koopmans PC, et al. Employees sick-listed with mental disorders: who returns to work and when? *J Occup Rehabil* 2012;22:409-17. DOI: 10.1007/s10926-012-9363-3
2. Andersen MF, Nielsen KM, Brinkmann S. Meta-synthesis of qualitative research on return to work among employees with common mental disorders. *Scand J Work Environ Health* 2012;38:93-104. DOI: 10.5271/sjweh.3257
3. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.
4. Burn-out. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 06/06/2011. Laatste review: 19/06/2013. Laatste contextuele review: 06/06/2011.
5. Neyens I, Van Audenhoven C. Dringend gezocht. Hoe kunnen huisartsen langdurige uitval wegens psychische klachten helpen voorkomen? *Contactblad ACHG* 2016;1:5.
6. Vogel N, Schandelmeiser S, Zumbrunn T, et al. Return to work coordination programs for improving return to work in workers on sick leave. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD011618.pub2

Voorkomt men acute luchtweginfecties met vitamine D-supplementen?

Referentie

Martineau AR, Joliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583

Duiding

Gert Lackeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine D-supplementen versus placebo bij ambulante patiënten van alle leeftijden om acute luchtweginfecties te voorkomen?

Achtergrond

In observationele studies ziet men een verband tussen een laag serumgehalte van 25-hydroxyvitamine D en vatbaarheid voor acute luchtweginfecties (1,2). Volgens fundamenteel onderzoek speelt vitamine D een rol in verschillende immuunreacties (3). Op basis van deze gegevens onderzochten verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies of vitamine D-supplementen het risico op acute luchtweginfecties doen afnemen. Na pooling van hun resultaten in 5 verschillende meta-analyses (4-8) kon men tweemaal een statistisch significante relatieve risicoreductie in het aantal luchtweginfecties aantonen (4,5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse met individuele patiëntgegevens

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, ClinicalTrials.gov, International Standard Randomized Controlled Trials Number register, tot 31 december 2015
- reviews en referentielijsten van gepubliceerde studies
- aan medewerkers werd gevraagd of ze nog bijkomende studies kenden
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 25 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van gelijk welke duur, die het effect van orale vitamine D₃ (colecalfiferol)-supplementen prospectief onderzochten op de incidentie van acute luchtweginfecties als vooraf vastgelegde uitkomstmaat; de studieduur varieerde van 7 weken tot anderhalf jaar
- exclusie van opvolgstudies van primaire gerandomiseerde studies.

Bestudeerde populatie

- 11 321 patiënten van 0 tot 95 jaar; zowel mannen als vrouwen; afkomstig uit 14 landen in 4 continenten
- met uiteenlopende basiskarakteristieken: schoolkinderen, kleuters, militairen, patiënten met verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties, kinderen met herhaaldelijk optredende otitis media, hogeschoolstudenten, zwangere vrouwen, COPD- en astmapatiënten (bij deze laatste zowel volwassenen als kinderen), zelfstandig wonende geriatrische patiënten en hun mantelzorgers, geïnstitutionaliseerde geriatrische patiënten, adolescente zwemmers met

vitamine D-tekort, gezonde volwassenen; de gemiddelde vitamine D-serumconcentratie varieerde van 18,9 tot 88,9 nmol/l.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van acute luchtweginfecties
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van acute bovenste luchtweginfecties, onderste luchtweginfecties, spoedgevallenbezoek en/of hospitalisatie omwille van acute luchtweginfectie, gebruik van antibiotica voor de behandeling van acute luchtweginfectie, werkverlet of schoolverzuim omwille van acute luchtweginfectie, incidentie en aard van ernstige ongewenste effecten, incidentie van potentieel ernstige reacties op vitamine D-gebruik (zoals hypercalcemie en nierstenen), globale mortaliteit en mortaliteit door acute luchtweginfectie
- subgroepanalyses volgens serumgehalte van 25-hydroxyvitamine D (<25 versus \geq 25 nmol/l), dosis (<800 IU, 800-1 999 IU, \geq 2 000 IU per dag) en doseringsregime (dagelijks of wekelijks, zonder of met minstens één bolusdosis van minstens 30 000 IU) van vitamine D-supplement, leeftijd (\leq 1 jaar, 1-15,9 jaar, 16-65 jaar, >65 jaar), BMI (<25 versus \geq 25), aan-versus afwezigheid van astma, chronische bronchitis, griepvaccinatie
- meta-analyse volgens random effects model met correctie voor leeftijd, geslacht en studieduur
- sensitiviteitsanalyse met uitsluiting van studies waarin acute luchtweginfecties een secundaire uitkomstmaat waren en waarin het risico op bias onduidelijk was.

Resultaten

- voor 10 933 patiënten waren gegevens over minstens 1 acute luchtweginfectie bekend
- met vitamine D-suppletie zag men een statistisch significante daling van het percentage patiënten met minstens 1 acute luchtweginfectie (OR 0,88 met 95% BI van 0,81 tot 0,96 en NNT=33 met 95% BI van 20 tot 101; N=25 studies; $p < 0,001$ voor statistische heterogeniteit); de daling was enkel statistisch significant wanneer de serumconcentratie 25-hydroxyvitamine D lager was dan 25 nmol/l (N=14 studies) en wanneer vitamine D niet in bolus maar wel in een dagelijkse (N=12 studies) of wekelijkse (N=3 studies) dosis gegeven werd
- geen statistisch significant effect van vitamine D op het percentage patiënten met minstens 1 acute bovenste luchtweginfectie, onderste luchtweginfectie, spoedgevallenbezoek en/of hospitalisatie voor acute luchtweginfectie, gebruik van antibiotica voor de behandeling van acute luchtweginfectie, werkverlet of schoolverzuim wegens acute luchtweginfectie, incidentie en aard van ernstige ongewenste effecten
- geen statistisch significante toename van incidentie van potentieel ernstige reacties op vitamine D-gebruik, globale mortaliteit en mortaliteit door acute luchtweginfectie met vitamine D.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat vitamine D-suppletie op een veilige manier beschermt tegen acute luchtweginfecties. Patiënten met ernstige vitamine D-deficiënte en patiënten die een dagelijkse of wekelijkse dosis zonder bolusdosis krijgen, hebben het meeste voordeel.

Financiering van de studie

De studie werd bekostigd met een onderzoekskrediet vanwege de National Institute for Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkele van de auteurs heeft enige belangenvermenging.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review en meta-analyse met individuele patiëntgegevens werd geregistreerd in PROSPERO, het internationaal prospectief register van systematische reviews. De zoektocht naar literatuur en de selectie van artikels gebeurde door 3 onderzoekers. Twee onderzoekers evalueerden de methodologische kwaliteit met behulp van de Cochrane Collaboration risk of bias tool (9). Op 2 studies na hadden alle studies een laag risico op bias. Bij 2 studies was het risico op bias onzeker door een grote studie-uitval. Voor alle studies samen was de uitval echter beperkt (slechts 3,4%). Studies die de serumconcentratie 25-hydroxyvitamine D bepaalden, gebruikten een gevalideerde test. Dat is belangrijk want reeds eerder maakte Minerva melding van grote variabiliteit in serumwaarden tussen verschillende testen (10,11).

Op een systematische manier verzamelde men van alle studies de geanonimiseerde individuele patiëntgegevens. Drie reviewers controleerden de betrouwbaarheid van deze gegevens en bij een vermoeden van onjuiste of ontbrekende gegevens werden de onderzoekers van de geïncludeerde studie opnieuw gecontacteerd. Voor slechts 3 studies waren er minimale verschillen tussen individuele patiëntgegevens en gepubliceerde gegevens. De meta-analyse van de verzamelde gegevens gebeurde op een correcte manier (9,12). Zo werd er gecorrigeerd voor clustering van patiënten in de verschillende studies.

De subgroepanalyses waren vooraf beschreven in het protocol. Een steekproefgrootteberekening is niet gebeurd en voor sommige subgroepen vrezden de onderzoekers voor een tekort aan power.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat vitamine D-supplementen het relatieve risico op een acute luchtweginfectie statistisch significant doen dalen met ongeveer 20% versus placebo. Deze daling is kleiner dan in vroegere meta-analyses met een statistisch significant resultaat (4,5). In absolute cijfers komt deze daling overeen met een NNT van 33 (95% BI van 20 tot 101). Maar, net zoals in vroegere meta-analyses (4-8) gaat het resultaat gepaard met een hoge statistische heterogeniteit. Dankzij de individuele patiëntgegevens kunnen de onderzoekers van deze systematische review op een betrouwbare manier achterhalen welke factoren het resultaat beïnvloeden (12). Uit hun subgroepanalyse blijken de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D en het doseringsregime twee onafhankelijke variabelen te zijn die het effect van vitamine D bepalen. Na stratificatie voor doseringsregime (wel of geen bolus) kon men vaststellen dat bij een dagelijks of wekelijks doseringsregime zowel bij personen met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D lager als hoger dan 25 nmol/l het risico op een acute luchtweginfectie verlaagd was (respectievelijk OR 0,30 met 95% BI van 0,17 tot 0,53 en OR 0,75 met 95% BI van 0,60 tot 0,95). Het effect was wel statistisch significant groter in de groep met een laag serumgehalte 25-hydroxyvitamine D ($p=0,006$). De andere onderzochte variabelen (dosering, leeftijd, BMI, astma, COPD, griepvaccinatie) hadden geen invloed op het resultaat. Wel opmerkelijk is dat men zelfs bij patiënten met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D lager dan 25 nmol/l geen voordeel van bolusdoses kon vaststellen. Voor sommige secundaire uitkomstmaten en voor sommige subgroepanalyses was de power vermoedelijk wel te klein.

Met vitamine D was er geen toename van ernstige ongewenste effecten. Door de asymmetrie van de funnel plot wijzen de auteurs erop dat kleinere studies met een belangrijke toename van ernstige ongewenste effecten misschien over het hoofd gezien zijn. Vraag is echter welke invloed dit zou kunnen hebben op het huidige staal van ongeveer 11 000 personen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens toont aan dat vitamine D-supplementen acute luchtweginfecties kunnen voorkomen. Patiënten met ernstige vitamine D-deficiëntie en patiënten die een dagelijkse of wekelijkse dosis krijgen zonder bolusdosis, blijken het

grootste voordeel te hebben. Over de grootte van het effect in andere subgroepen kunnen we op basis van deze studie geen uitspraken doen.

Voor de praktijk

Het gebruik van vitamine D ter preventie van luchtweginfecties komt niet aan bod in de huidige richtlijnen over luchtweginfecties (14). Op basis van de bevindingen van deze meta-analyse zou het nuttig kunnen zijn om vitamine D-supplementen in een dagelijks of wekelijks doseringsregime toe te dienen aan personen met een serumgehalte 25-hydroxyvitamine D minder dan 25 nmol/l. Deze vaststelling opent opnieuw de discussie in verband met het belang van vitamine D-screening (10,11,15).

Referenties

1. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129-40. DOI: 10.1017/S0950268806007175
2. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017
3. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:337-45. DOI: 10.1038/nrendo.2010.226
4. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835
5. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:300-3. DOI: 10.4103/0976-500X.103685
6. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis* 2013;45:696-702. DOI: 10.3109/00365548.2013.803293
7. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015;114:1026-34. DOI: 10.1017/S000711451500207X
8. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0162996. DOI: 10.1371/journal.pone.0162996
9. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928
10. La Rédaction Minerva. Vitamine D bepaling: andere resultaten naargelang de gebruikte test? *Minerva bondig* 28/01/2013.
11. Barake M, Daher RT, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:835-43. DOI: 10.1210/jc.2011-2584
12. Chevalier P. Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen. *Minerva* 2010;9(8):96.
13. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010;340:c221. DOI: 10.1136/bmj.c221
14. Art B, Coenen S, De Meyere M. Acute luchtweginfecties bij volwassenen. *BAPCOC* 2013.
15. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Deel 1 & 2. *Domus Medica* 2011.



Bepaling van een klinisch relevante drempel voor NNT

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

In de systematische review en meta-analyse over de voorspellende factoren van pre-eclampsie (1,2) hanteert men voor de number needed to prevent (NNP)-drempel een afkapwaarde van 250 om pre-eclampsie met een lage dosis aspirine te voorkomen. In de subgroep met een bepaalde risicofactor wordt preventief behandelen met aspirine tegen pre-eclampsie als klinisch niet zinvol beschouwd als de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van de berekende NNP-drempel hoger is dan deze afkapwaarde van 250. Waar komt deze NNP-drempel vandaan?

Deze drempelwaarde staat los van een statistisch significant resultaat. Het berekenen van een number needed to treat (NNT) is echter wel alleen zinvol als een statistisch significant verschil in effectiviteit van een bepaalde interventie is aangetoond. Het begrip 'klinische relevantie' komt telkens aan bod wanneer we het hebben over de steekproefgrootteberekening van een RCT (3). In dit methodologisch artikel zullen we proberen om een maatstaf te definiëren die de klinische zinvolheid van een interventie kan aanwijzen.

NNT (of NNP) en number needed to harm (NNH) zijn belangrijke parameters die men tegenover elkaar moet afwegen om een onderbouwde klinische beslissing te kunnen nemen over zowel therapie als preventie (4). De voordelen moeten opwegen tegenover de nadelen en de baten moeten tevens opwegen tegenover de kosten. Zoals eerder toegelicht in Minerva kunnen bij de berekening van deze uitkomsten tal van fouten gemaakt worden (5). Ook bespraken we reeds dat het relatieve risico (RR) en de relatieve risicoreductie (RRR) vrij constant kunnen blijven terwijl de absolute risicoreductie en NNT sterk kunnen variëren afhankelijk van het basisrisico (= risico op de uitkomst in de controlearm) (4). Als het basisrisico klein is, dan zal de NNT eerder groot uitvallen, zelfs bij een hoge RRR (en omgekeerd). In de realiteit zijn ernstige aandoeningen meestal zeldzaam waardoor een effectieve therapie eerder in een hoge NNT uitmondt. Het zijn nu net deze ernstige aandoeningen die we koste wat het kost wensen te behandelen of te voorkomen. Sinclair et al. stellen voorop dat de drempelwaarde voor een NNT overeenkomt met het getal waarbij de waarde en de kosten van de gunstige effecten en de ongunstige neveneffecten elkaar opheffen of even groot zijn (6). Om deze drempelwaarde te berekenen wordt er gebruikgemaakt van verschillende factoren. De meest volledige berekening houdt zowel rekening met enerzijds de kosten van de uitkomsten (die men met de behandeling wenst te vermijden), de neveneffecten van de behandeling als anderzijds ook met de kosten van de behandeling zelf. Tevens wordt er ook rekening gehouden met de waarde die aan het verlies van gezondheid en kwaliteit van leven door de uitkomst of door de neveneffecten wordt gehecht (uitgedrukt in verandering van het aantal kwaliteitsvolle levensjaren). Bij een eenvoudige schatting wordt enkel met de inschatting van kwaliteitsvolle levensjaren rekening gehouden en niet met de kosten. Men baseert zich hiervoor op eerder gepubliceerde studies waarbij een relatieve maat voor verlies ten gevolge van een uitkomst en een neveneffect in rekening gebracht worden. Een voorbeeld kan hier verduidelijking brengen.

Tot welke NNT is het zinvol om 75-jarige patiënten met voorkamerfibrillatie en een levensverwachting van 10 jaar te behandelen met warfarine? De belangrijkste uitkomst die men wenst te voorkomen, is ischemisch herseninfarct. Het belangrijkste neveneffect is hersenbloeding. Deze uitkomst en dit neveneffect kunnen fataal zijn of, indien niet dodelijk, ernstig (blijvende sequelae) of mild (transiënte sequelae) zijn. Daarnaast zijn er ook nog gastro-intestinale (GI) bloedingen als neveneffect. Hiervoor zijn er ook twee uitersten mogelijk: overlijden (=0) of volledig gezond blijven

(=1) [utiliteitschaal die de totale morbiditeit inschat]. Al de gebeurtenissen krijgen een quotering tussen 0 en 1. Tevens wordt gekeken naar het aantal jaar dat men in deze 'utiliteit' verkeert. Bijvoorbeeld: vroegtijdige sterfte komt overeen met een aantal verloren levensjaren; ernstig herseninfarct of bloeding komen overeen met levenslange nadelen. Mineure herseninsulten en GI bloedingen zullen maar gedurende een beperkte tijd (bijvoorbeeld gedurende een jaar) voorkomen. Nadien wordt men opnieuw als gezond beschouwd. Op basis van de frequentie van voorkomen van de gebeurtenissen en het product van utiliteitsverlies en duur wordt de drempelwaarde voor de NNT berekend. De meest eenvoudige formule voor de berekening van de drempelwaarde voor NNT (zonder de effectieve kosten in rekening te brengen) wordt op basis van bovenstaande redenering: $NNT_d = 1/\sum$ (attributieve frequentie van een neveneffect * de verhouding tussen utiliteitsverlies door de neveneffecten en utiliteitswinst door de behandeling (telkens vermenigvuldigd met duur)). Als de kosten mee in rekening worden gebracht, is de formule veel complexer!

Enkele factoren kunnen deze drempelwaarde enorm beïnvloeden:

1. Als kosten van een dure interventie (om de uitkomst te voorkomen) opgenomen worden in de berekening, zal de drempel meestal dalen. Hogere kosten om de uitkomst te behandelen zal de drempel verhogen.
2. NNT hangt sterk af van het basisrisico. Als dit laag is, dan zal ongeacht de relatieve risicoreductie (RRR), de absolute risicoreductie (ARR) dalen en de NNT verhogen. De kans om onder een bepaalde drempel te blijven verlaagt dus. Als volgt kan er ook een minimaal uitkomst risico in de controlegroep (MRC) berekend worden: het risico op de uitkomst in de controlegroep vermenigvuldigd met RRR geeft het ARR. Het minimaal uitkomst risico is het basisrisico in de onbehandelde groep dat een NNT oplevert die gelijk is aan de vooropgestelde NNT-drempelwaarde. $NNT_d = 1/(MRC*RRR)$ en dus is $MRC = 1/(NNT_d*RRR)$. Op diagnostisch vlak bestaat dan de uitdaging erin om op zoek te gaan naar die kenmerken die in staat zijn een subgroep met een hoger basisrisico af te lijnen zoals gebeurd is in de studie over pre-eclampsie (1,2).
3. Zoals bij elke berekende parameter bestaat er een betrouwbaarheidsinterval rond de berekende drempelwaarde, die afhankelijk is van de precisie van de gebruikte parameters. Om hier bij de interpretatie mee om te gaan kan er gewerkt worden met best- en worstcase scenario's.
4. De bepaling van de drempelwaarde is erg afhankelijk van de follow-up tijd en deze moet dus steeds expliciet vermeld worden bij het interpreteren van een NNT- drempelwaarde. Hoe langer de follow-up van een behandeling, hoe meer neveneffecten er kunnen optreden of hoe meer uitkomsten er optreden in de controlegroep.

Bij het extrapoleren van evidentie naar een individuele patiënt in de klinische praktijk houden we liefst meteen rekening met het individuele basisrisico van deze patiënt om de juiste ARR te berekenen (4). Er kan echter ook rekening worden gehouden met de individuele waardering die een bepaalde patiënt aan een uitkomst of neveneffect toekent. Een kankerpatiënt kan bijvoorbeeld meer waarde hechten aan een kwaliteitsvol leven dan aan een langer leven. Nu worden deze waardeoordelen uit de literatuur gehaald en zijn het dus gemiddelden. De kunst bestaat erin om deze waarderingen individueel te bevragen en in rekening te brengen wanneer we advies geven over de zinvolheid om met een preventieve behandeling te starten.

Besluit

De berekening van de drempelwaarde voor de number needed to treat kan een handig instrument zijn om de zinvolheid van een behandeling te beoordelen. Deze drempelwaarde steunt vooral op de waarde die men hecht aan het vermijden van de uitkomst en aan de neveneffecten. De drempelwaarde laat ook toe een minimaal basisrisico te berekenen waaronder de behandeling niet meer zinvol is. Het aflijnen van risicogroepen met een hoger basisrisico is dan ook meestal aangewezen.

Referenties zie website