

Inhoud maart 2016 volume 15 nummer 2

Editoriaal

Zijn alle resultaten van systematische reviews toepasbaar in de eerste lijn?

Barbara Michiels

29

Minerva

- Waarom ouders zo vaak de huisarts consulteren en waarom huisartsen zo vaak antibiotica voorschrijven voor kinderen met acute luchtweginfecties
Sibyl Anthierens 31
- Het belang van verbale en non-verbale communicatieve aspecten tijdens de consultatie
Marc Van Nuland 35
- Oxycodon voor kankerpijn bij volwassenen
Jacques Devulder 39
- Corticosteroiden voor de behandeling van kankerpijn
Peter Pype 43
- Het nut van een hoog-sensitieve troponinetest bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico
Tom Poelman 47

EBM-begrippen

Het verschil tussen regressie en correlatie

Tom Poelman

51



Zijn alle resultaten van systematische reviews toepasbaar in de eerste lijn?

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

Het ultieme doel van een klinische studie en bij uitbreiding van een systematische review (SR) is te bewijzen dat een bepaalde interventie of diagnostisch instrument zinvol is om te gebruiken in de klinische praktijk bij een welbepaalde patiënt. De beoordeling van de externe validiteit is hierbij van belang. Zijn de gevonden resultaten extrapolatiebaar naar mijn patiënt van wie leeftijd, geslacht, co-morbiditeit en andere kenmerken niet altijd overeenkomen met de onderzochte populatie? Een apart onderdeel van deze externe validiteit is de setting waarin de studie is uitgevoerd en de extrapolatiebaarheid van de resultaten naar andere settings. Tot vandaag werd hier weinig aandacht aan geschonken.

Een onderscheid maken tussen eerste, tweede en derdelijnssetting is hierbij van belang. Wat werkt in de eerste lijn, doet dat niet altijd in de tweede/derde lijn en omgekeerd, voornamelijk omdat de patiëntenpopulatie, de prevalentie en de ernst van de aandoening verschillen in de diverse settings. Het is daarom belangrijk dat het rapport met de onderzoeksresultaten expliciet vermeldt in welke setting het originele onderzoek heeft plaatsgevonden en dat we bepalen of de gevonden resultaten extern-valide zijn in een welbepaalde setting.

Behalve de populatie met eigen ziektekenmerken naargelang de setting, kunnen ook de interventies, de comparators en de uitkomstmetingen (PICO) verschillend zijn in de verschillende settings (1). Zo vragen bepaalde interventies, zoals chirurgische ingrepen of invasieve onderzoeken, meestal naar een specifieke, specialistische setting. Ook de karakteristieken van de eerste lijn kunnen verschillen van land tot land, afhankelijk van de organisatie van de gezondheidszorg en de toegankelijkheid van de tweede/derde lijn. Van land tot land kan ook de prevalentie van bepaalde aandoeningen verschillen. Dat maakt het voor een SR en de daarbij horende meta-analyse, die voor een breed internationaal publiek bedoeld zijn, niet gemakkelijk om uniforme uitspraken te doen. We verwachten wel dat er op zijn minst informatie wordt gegeven over essentiële contextkenmerken en -voorwaarden.

De resultaten van een systematische review worden meestal opgepikt in aanbevelingen. Men weet dat een aanbeveling doorgaans slecht wordt toegepast als er weinig informatie wordt gegeven over de toepasbaarheid ervan in de eerste lijn (2). Een recent onderzoek (2) heeft uitgewezen dat er van de 163 Cochrane systematische reviews (CSR's), at random gekozen tussen 2008 en 2013, die eerstelijns-onderzoeken niet expliciet uitsloten, slechts 30 (18%) in de methodesectie vermeldden eerstelijnsstudies te hebben geselecteerd. Hiervan meldden er 19 (63%) dat de resultaten toepasbaar zijn in de eerste lijn. De overige reviews (N=133) gaven in de methodesectie geen details over de setting. Hiervan bespraken er slechts 6 (4,5%) de toepasbaarheid in de eerste lijn en 12 (9%) gaven aan dat de resultaten alleen toepasbaar zijn in een gespecialiseerde setting.

Je kan maar roeien met de riemen die je hebt: zo kan een systematische review geen informatie geven over de setting en de context, als die niet gerapporteerd zijn in de originele RCT's. Dat wordt nochtans wel gevraagd in de CONSORT-statement (3), de leidraad om onderzoeksresultaten te publiceren. Daarnaast is het aantal onderzoeken in sommige domeinen van de eerste lijn eerder beperkt of onbestaande zodat we op extrapolatie aangewezen zijn. In een SR en meta-analyse kunnen de verschillende RCT's, al naargelang de beoogde setting, een waardeoordeel krijgen door clinici. Dit waardeoordeel dient dan gewicht te geven aan de studies in de meta-analyse waardoor de uitkomst van de meta-analyse gediversifieerd kan worden al naargelang de context/setting (4).

Dit alles zou ons moeten stimuleren om meer studies in de eerste lijn uit te voeren waarbij een pragmatische aanpak zo mogelijk de voorkeur geniet (5). In ieder geval probeert de redactie van Minerva enkel die studies en systematische reviews te bespreken die relevant en toepasbaar zijn in de eerste lijn.

Referenties

1. Fahey T. Applying the results of clinical trials to patients to general practice: perceived problems, strengths, assumptions, and challenges for the future. *Br J Gen Pract* 1998;48:1173-8.
2. Missiou A, Tatsioni A. Systematic reviews do not comment on applicability for primary care. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1152-60.
3. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
4. Kriston L, Meister R. Incorporating uncertainty regarding applicability of evidence from meta-analyses into clinical decision making. *J Clin Epidemiol* 2014;67:325-34.
5. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.

Waarom ouders zo vaak de huisarts consulteren en waarom huisartsen zo vaak antibiotica voorschrijven voor kinderen met acute luchtweginfecties

Referentie

Cabral C, Lucas PJ, Ingram J, et al. “It’s safer to....” parent consulting and clinician antibiotic prescribing decisions for children with respiratory tract infections: an analysis across four qualitative studies. Soc Sci Med 2015;136-137:156-64.

Duiding

Sibyl Anthierens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, vakgroep ELIZA, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Waarom raadplegen ouders zo vaak de huisarts en waarom schrijven huisartsen zo vaak antibiotica voor bij kinderen met een acute luchtweginfectie?

Achtergrond

Door de stijgende resistentiecijfers blijft het rationeel gebruik van antibiotica een actueel onderwerp (1). Niettegenstaande het zelflimiterende karakter van acute luchtweginfecties bij kinderen raadplegen ouders toch zeer vaak de huisarts (2,3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- drie studies met 60 ouders (de helft jonger dan 35 jaar; slechts twee vaders) uit een stedelijke en een rurale regio in Zuid-West-Engeland, met variërende socio-economische status, een wisselend aantal kinderen (40% had slechts één kind) van verschillende leeftijden (in 35% van de gevallen was het jongste kind jonger dan 2 jaar), die regelmatig de huisarts consulteerden (in de helft van de gevallen >4x per jaar); 28 huisartsen en praktijkassistenten uit dezelfde regio met wisselende praktijkervaring
- één systematische review met 101 ouders en 207 artsen.

Onderzoeksopzet

Kwalitatief onderzoeksopzet

- geïntegreerde analyse van de kwalitatieve gegevens van drie onafhankelijke studies en één systematische review die waren opgezet om de ontwikkeling van een interventie te onderbouwen
- de drie studies gebruikten focusgroepen en individuele interviews om gegevens te verzamelen over het beslissingsproces en de opvattingen en ervaringen van ouders in verband met consultaties bij de huisarts voor een acute luchtweginfectie bij de kinderen; via individuele interviews verzamelde men gegevens over ervaringen en het handelen van huisartsen en praktijkassistenten wanneer ze geconsulteerd werden voor een kind met een acute luchtweginfectie; de gegevens verzamelde en analyseerde men parallel tot **saturatie** bereikt werd; de onderzoekers van de verschillende studies kwamen regelmatig samen om terugkerende thema's te bundelen

- de systematische review onderzocht op basis van 15 kwalitatieve studies de opvattingen van ouders en artsen in verband met het voorschrijven van medicatie voor kinderen met acute infecties.

Resultaten

Men kon vier overkoepelende thema's bij ouders en artsen identificeren:

- **Kinderen als 'kwetsbaar' beschouwen**
zowel ouders als artsen vinden dat kinderen kwetsbaarder zijn en meer beschermd moeten worden tegen gezondheidsproblemen; ouders zien kinderen met een infectie als zeer kwetsbaar; ouders en artsen gebruiken het idee van kwetsbaarheid als argument om respectievelijk vlugger en frequenter te consulteren en meer antibiotica voor te schrijven
- **Zoeken naar 'veiligheid' in een onzekere situatie**
ouders consulteren de arts vaak vanuit de overtuiging dat een klinische beoordeling nodig is om een ernstige infectie of gerelateerde aandoening (zoals een immuunstoornis) uit te sluiten; artsen zijn er zich van bewust dat de meeste kinderen met hoest een banale infectie hebben maar ook dat het klinisch moeilijk is om ernstige gevallen te identificeren; de vrees om ernstige gevallen te missen motiveert hen om ouders aan te moedigen sneller opnieuw te consulteren en om vaker dan nodig antibiotica voor te schrijven; een nieuwe consultatie voor eenzelfde ziekte-episode verhoogt de onzekerheid bij de arts en leidt tot het meer voorschrijven van antibiotica; ook wanneer de arts twijfelt aan het inschattingvermogen van de ouders om een ernstige infectie te herkennen, schrijft hij sneller antibiotica voor
- **'Sociaal en professioneel onwenselijk gedrag' vermijden**
als ouders met een ziek kind moeten beslissen om de arts te consulteren, ervaren ze vaak een dilemma: ze willen enerzijds de arts niet onnodig storen voor een banale zelflimiterende infectie maar anderzijds willen ze ook niet gezien worden als een onverantwoordelijke ouder; omwille van de diagnostische onzekerheid zien artsen het onnodig voorschrijven van antibiotica bij kinderen niet als professionele tekortkoming; het missen van een ernstige infectie zien ze als een grotere bedreiging voor hun professionele integriteit
- **'Ervaring' kan het gevoel van veiligheid vergroten**
ouders, vaak met wat oudere kinderen en uit meer welvarende regio's, ervaren een toenemend zelfvertrouwen met zelfbehandeling telkens wanneer ze met een zelflimiterende hoest bij hun kind geconfronteerd worden; ouders die vroeger met een ernstige infectie of met antibioticagebruik geconfronteerd werden, consulteren sneller de arts en vinden antibiotica belangrijk om onnodig lijden te voorkomen; wanneer artsen vroeger geconfronteerd zijn met ernstig zieke kinderen (zoals in een ziekenhuis), voelen ze zich zekerder om een onderscheid te maken tussen banale en ernstigere infecties

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat toekomstige interventies gericht op de reductie van onnodig consulteren en voorschrijven van antibiotica rekening zullen moeten houden met sociale normen en er zullen moeten in slagen om artsen en ouders een veilig gevoel te geven.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research.

Belangenconflict van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers maken terecht gebruik van een kwalitatief onderzoeksdesign dat toelaat om te achterhalen waarom ouders van kinderen met acute luchtweginfecties vaker de huisarts consulteren en wat de beslissing van artsen kan beïnvloeden om al dan niet sneller antibiotica voor te schrijven (4,5). De drie originele kwalitatieve studies zijn methodologisch correct opgezet. De onderzoekers gebruikten verschillende technieken om gegevens te verzamelen (triangulatie). Ze organiseerden zowel focusgroepen in gemeenschapslokalen als individuele interviews bij de ouders thuis. Het interviewen ging door tot men saturatie bereikte. Tevens is de analyse van de gegevens correct beschreven (6). Er was op voorhand afgesproken dat de onderzoekers van de verschillende studies elkaar op regelmatige basis zouden ontmoeten om samen naar gemeenschappelijke thema's te zoeken. Ook de kwalitatieve systematische review (7) is op een correcte manier uitgevoerd: het gebruik van een brede zoekstrategie, de inschakeling van een team van experts (8), een grondige analyse van de bruikbaarheid en de methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies (9), een groepering van gegevens volgens de meta-etnografische methode. Hierbij worden 'eerste orde'-concepten (van de deelnemers) en 'tweede orde'-concepten (van de auteurs) uit verschillende studies met elkaar geconfronteerd en indien mogelijk gegroepeerd tot nieuwe ruimere 'derde orde'-concepten. Deze concepten bracht men daarna in verband met thema's uit de drie kwalitatieve studies. Zo slaagden de onderzoekers erin om een onderbouwd en volledig beeld te krijgen van mechanismen die kunnen meespelen bij de beslissing van ouders om te consulteren en van huisartsen om antibiotica voor te schrijven bij kinderen met een acute luchtweginfectie.

Interpretatie van de resultaten

Uit de drie kwalitatieve studies kunnen we een verklaring afleiden waarom artsen te vaak antibiotica voorschrijven voor acute luchtweginfecties bij kinderen. Net zoals de ouders schatten ze de kwetsbaarheid van kinderen voor de gevolgen van een infectie hoog in. Bovendien kampen ze in deze situaties met een onveiligheidsgevoel als gevolg van de diagnostische onzekerheid om ernstige infecties uit te sluiten. Hun professionele integriteit vinden ze meer bedreigd door het missen van een ernstige infectie dan door het onterecht voorschrijven van antibiotica. Deze stelling kwam ook naar voor in de meta-analyse. Artsen voeren omwille van onzekerheid over de klinische uitkomst van infecties bij kinderen een defensiever beleid waardoor ze meer antibiotica voorschrijven. Anderzijds blijkt ook dat artsen het gebruik van antibiotica meer trachten te vermijden wanneer ze meer bewust gemaakt zijn over de ongewenste effecten of het gevaar van resistentie, wanneer ze meer diagnostische zekerheid hebben en wanneer ze minder druk van de ouders ervaren. Het zoeken naar nieuwe testen om deze diagnostische zekerheid te verhogen en het gebruik van antibiotica te beperken is daarom zeer relevant (10). De meta-analyse toont ook aan dat ouders vaak zelf sociale druk ondervinden bij hun vraag naar antibiotica. Het is zelfs zo dat ze eigenlijk zelf de ongewenste effecten van antibiotica wensen te vermijden en dat ze weigerachtig staan tegenover antibiotica wanneer die de huidige symptomen niet kunnen verlichten. Vaak zoeken ze alleen een medische evaluatie en beslissing. Hierop zouden we het belang van communicatievaardigheden kunnen enten (2,10,11). Tot slot brachten de drie kwalitatieve studies nog het belang van ervaring aan het licht, zowel bij artsen als bij ouders. Wanneer artsen vroeger reeds geconfronteerd waren met het diagnosticeren van ernstige infecties, voelen ze zich zekerder om een onderscheid te maken tussen banale infecties en ernstigere infecties. Bij ouders zag men eerder het omgekeerde. Wanneer ze eerder geconfronteerd waren met een ernstig verloop van een luchtweginfectie bij hun kinderen, zijn ze angstiger en ervaren ze meer potentieel gevaar dan ouders die een normaal verloop hebben meegemaakt. Educatie die ouders leert om een onderscheid te maken tussen normale symptomen en ernstige symptomen (waarbij een bezoek aan de huisarts sterk is aangewezen) (12) en het gebruik van een brochure die de arts in staat stelt de ouders gerust te stellen en te informeren over de infectie en de behandeling zouden nuttig kunnen zijn om dit probleem te omzeilen (13).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde en uitgebreide kwalitatieve studie toont aan dat het frequent consulteren van de huisarts en het te veel voorschrijven van antibiotica bij kinderen met luchtweginfecties vaak te maken hebben met niet-medische factoren, zoals kwetsbaarheid, veiligheid, ervaring en sociaal wenselijk gedrag.

Voor de praktijk

Op basis van de resultaten van deze kwalitatieve studie kan men suggereren dat het onnodig voorschrijven van antibiotica bij kinderen met luchtweginfecties beperkt zou kunnen worden met interventies die zowel focussen op de veiligheid van artsen om geen antibiotica voor te schrijven als op de bewustmaking bij artsen dat te veel antibiotica voorschrijven ook risico's zoals resistentie met zich meebrengt. De overmatige consultaties van ouders voor kinderen met luchtweginfecties zou men kunnen beperken met interventies die leren om zelflimiterende van ernstige gevallen te onderscheiden. Goede communicatievaardigheden van de arts, educatie van de ouders en correcte informatie spelen hierbij een cruciale rol (2,11-13).

Referenties

1. Butler CC, Hood K, Verheij T, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009;338:b2242.
2. Coenen S. Kunnen het aantal consultaties en het antibioticagebruik voor acute luchtweginfecties bij kinderen effectief verminderd worden? *Minerva* bondig 28/10/2012.
3. www.intego.be
4. Poelman T. Van getal naar quote...Kwalitatief onderzoek: onbekend is onbemind. [Editoriaal] *Minerva* 2015;14(2):13.
5. Popay J, Williams G. Qualitative research in evidence-based healthcare. *J R Soc Med* 1998;91 Suppl35:32-7.
6. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.
7. Lucas PJ, Cabral C, Hay AD, Horwood J. A systematic review of parent and clinician views and perceptions that influence prescribing decisions in relation to acute childhood infections in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2015;33:11-20.
8. Noyes J, Lewin S. Chapter 5: Extracting qualitative evidence. In: Noyes J, Booth A, Hannes K, et al, (editors). *Supplementary guidance for inclusion of qualitative research in Cochrane systematic reviews of interventions. Version 1.* Cochrane Collaboration Qualitative Methods Group, 2011.
9. Popay J, Rogers A, Williams G. Rationale and standards for the systematic review of qualitative literature in health services research. *Qual Health Res* 1998;8:341-51.
10. De Sutter A. Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? *Minerva* 2010;9(5):54-55.
11. Adriaenssens N. Huisartsen trainen in shared decision-making vermindert het antibioticumgebruik. *Minerva* 2013;12(4):47-8.
12. Brookes-Howell L, Hood K, Cooper L, et al. Understanding variation in primary medical care: a nine-country qualitative study of clinicians' accounts of the non-clinical factors that shape antibiotic prescribing decisions for lower respiratory tract infection. *BMJ Open* 2012;2 pii: e000796.
13. Francis N, Wood F, Simpson S, et al. Developing an 'interactive' booklet on respiratory tract infections in children for use in primary care consultations. *Patient Educ Couns* 2008;73:286-93.

Het belang van verbale en non-verbale communicatieve aspecten tijdens de consultatie

Referentie

Little P, White P, Kelly J, et al. Verbal and non-verbal behaviour and patient perception of communication in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract* 2015;65:e357-65.

Duiding

Marc Van Nuland, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Welke verbale en non-verbale communicatieve aspecten van de huisarts bepalen of patiënten zich tevreden voelen en patiëntgerichtheid ervaren?

Achtergrond

De huidige consultatiemodellen stellen de patiënt centraal maar in de dagelijkse praktijk zien we dat niet altijd gebeuren. Een recente systematische review van de Cochrane Collaboration over interventies die erop gericht zijn om de centrale plaats van de patiënt in de communicatie te verbeteren, toonde minimale effecten voor gezondheidsstatus en tegenstrijdige effecten voor patiënttevredenheid (1). Opvallend is dat geen enkele geïncludeerde studie het effect van non-verbale aspecten op de tevredenheid van patiënten onderzocht. Nochtans suggereerde een eerder uitgevoerde review het belang van non-verbale aspecten naast verbale communicatieve vaardigheden (2).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 25 huisartsen uit Southampton (UK) includeerden 360 patiënten (15 per huisarts) die hun arts consulteerden voor een nieuw of een bestaand klinisch probleem; van de huisartsen was 36% vrouw, had 24% geen relatie met een andere huisarts die deelnam aan het onderzoek en werkte 20% in achterstallige stadsbuurten; van de patiënten was de gemiddelde leeftijd 48 jaar, was 64% vrouw, 65% getrouwd, kreeg 7% een ziekte-of invaliditeitsuitkering, had 49% werk en ging iedereen gemiddeld vijf maal per jaar naar de huisarts
- exclusiecriteria: consultatie voor een herhalingsvoorschrift; geen informed consent mogelijk of geen vragenlijsten kunnen invullen door een ernstige lichamelijke ziekte, dementie of zware depressie.

Onderzoeksopzet

Observationeel cross-sectioneel onderzoek

- video-opname van ongeselecteerde opeenvolgende consulten
- onafhankelijke en geblindeerde observatoren bepalen verbale en non-verbale aspecten van het consult (via Roter Interaction Analysis System of RIAS (3))
- patiënten vullen onmiddellijk na het consult of later thuis een vragenlijst in, die peilt naar hun perceptie over de consultatie.

Uitkomstmeting

- Primaire uitkomstmaat: tevredenheid van de patiënt over de communicatie en de arts-patiëntrelatie, gemeten met de 7-punten **Medical Interview Satisfaction Scale (MISS)**

- secundaire uitkomstmaten: tevredenheid van de patiënt over vijf domeinen die verband houden met de communicatie en de arts-patiëntrelatie: goede communicatie en partnerschap, persoonlijke relatie, interesse van de arts in het dagelijkse leven van de patiënt, aandacht voor gezondheidspromotie en mate van positieve benadering; telkens gemeten met een **7-punten Likertschaal**
- multivariate regressieanalyse met correctie voor clustering, voor belangrijke patiëntkenmerken zoals socio-economische achterstand, aard van het klinisch probleem, echtelijke status, attitude tegenover de arts, aantal patiëntcontacten in het verleden en met behoud van alle statistisch significante onafhankelijke variabelen.

Resultaten

- de gemiddelde score voor de MISS-schaal bedroeg 5,6 (SD 0,8); voor communicatie en partnerschap scoorde men gemiddeld 5,5 (SD 0,8), voor persoonlijke relatie 5,1 (SD 1,3) en voor interesse van de arts in het dagelijkse leven 5,2 (SD 1,2)
- de score op de MISS-schaal was positief geassocieerd met de mate waarmee de arts naar voor boog (**multivariate β -coëfficiënt** 0,018 met 95% BI van 0,002 tot 0,03), het aantal gebaren (β 0,08 met 95% BI van 0,001 tot 0,15) en het aantal hummen (β 0,11 met 95% BI van 0,02 tot 0,2) bij de start van de consultatie en met sociale babbel (β 0,29 met 95% BI van 0,4 tot 0,54) tijdens de hele consultatie; infantiel taalgebruik op het einde van de consultatie had een negatieve impact op de MISS-score (β -0,31 met 95% BI van -0,86 tot 0,25)
- de tevredenheid van de patiënt over de communicatie en de arts-patiëntrelatie was negatief geassocieerd met afstandelijk en infantiliserend gedrag, alsook met ongeïnteresseerd wegstaren op het einde van de consultatie en was positief geassocieerd met het gebruik van gebaren bij het begin of het gepast aanraken en sociale babbel gedurende de hele consultatie; er was een positieve associatie met ondersteunend gedrag, maar ook met afstandelijk gedrag bij het begin van de consultatie; een negatieve associatie was er met (artificieel) optimisme bij het begin van de consultatie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten, in afwachting van bevestiging, suggereren dat patiënten meer gevoelig zouden kunnen zijn voor verschillende non-verbale en specifieke verbale gedragingen zoals sociale babbel en instemmend hummen dan voor meer traditionele verbale uitingen. Ze besluiten ook dat een evoluerende dynamiek in de consultatie kan helpen, vertrekkend van professionele koelheid bij het begin van de consultatie tot warmere communicatie met vermijding van ongeïnteresseerd wegstaren op het einde van de consultatie.

Financiering van de studie

Scientific Foundation van de RCGP en het NIHR South West Regional R+D panel hebben bijgedragen aan de financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze observationele studie includeerde men genoeg patiënten om een **correlatie** van 0,25 tussen verbale en non-verbale communicatieve aspecten van de consultatie (onafhankelijke variabelen) en een positieve perceptie door de patiënt over communicatie en arts-patiëntrelatie (afhankelijke variabelen) te kunnen vaststellen. Deze vooropgestelde correlatiecoëfficiënt baseerde men op de resultaten van een vroegere studie die het verband tussen verbaal gedrag en patiënttevredenheid onderzocht heeft (4). Bij de analyse van de resultaten wordt echter geen aandacht meer besteed aan de correlatie tussen de variabelen van de studie (*zie methodologisch artikel in dit nummer*). Om de

consultaties te beoordelen gebruikte men een gevalideerde scorelijst (Roter Interaction Analysis System of RIAS) (3). De frequentie waarmee de items van deze scorelijst tijdens de consultaties voorkomen, is indicatief voor de globale 'sfeer' van deze consultaties maar laat niet toe om te beoordelen in hoeverre ze een (in)adequate respons waren op de signalen van de patiënt. Eigenlijk is deze respons nu net de kern van patiëntgerichtheid. Een sequentiële analysetechniek was daarom misschien beter geweest. De vragenlijsten die de patiënten moesten invullen, kwamen daarentegen wel overeen met een globale appreciatie van de consultatie. Het is wel niet duidelijk op basis van welk theoretisch model (verband tussen de communicatie van de arts en de perceptie van de patiënt) de onderzoekers zich baseerden om de patiëntgerelateerde uitkomstmaten te bepalen. Hoewel de observatoren geblindeerd waren voor de patiëntgerelateerde uitkomstmaten, weten we niets over hun achtergrond en hun training, noch in hoeverre er **interobservervariatie** aanwezig was. De onderzoekers hielden in de multivariate regressieanalyse wel rekening met een aantal confounders maar het is niet zeker of dit volstond om voldoende bias uit te sluiten.

Interpretatie van de resultaten

De sterkte van deze grote observationele studie is dat ze zowel naar verbale als naar non-verbale aspecten van communicatiegedrag heeft gekeken. Gezien het risico op een **type-I fout** door multiple testing vertrokken de onderzoekers bij de berekening van de steekproefgrootte terecht van een $\alpha=0,01$. Bij de interpretatie van hun resultaten houden ze echter geen rekening meer met dit significantieniveau. In hoeverre we de gevonden associaties terecht als statistisch significant mogen beschouwen, is dus niet duidelijk.

Ook valt op dat de patiënttevredenheid gemiddeld hoog scoorde (5,6 op een Likertschaal van 1 tot 7) waardoor het waarschijnlijk statistisch moeilijker werd om significante verbanden tussen het gedrag van de arts en de patiëntappreciatie te kunnen aantonen. Deze hoge patiënttevredenheid kan het gevolg zijn van selectiebias. Zowel artsen als patiënten waren immers niet blind voor het doel van de studie, waardoor het dus mogelijk is dat artsen die al goed communiceerden en patiënten die al een goede relatie met de arts hadden, meer kans maakten om in de studie opgenomen te worden. Zo bleek infantiliserend of afstandelijk gedrag op het einde van de consultatie negatief te zijn voor de arts-patiëntrelatie (secundaire uitkomstmaat) maar dit vertaalde zich niet in een effect op patiënttevredenheid (primaire uitkomstmaat) omdat er (te) weinig consultaties infantiliserend of afstandelijk verliepen.

Het belang van het vermijden van ongeïnteresseerd weggijken op het einde van de consultatie werd reeds aangetoond in veel ouder onderzoek (5). Ook het belang van gebaren en gepast fysiek contact werd eerder aangetoond (5,6).

De auteurs wijzen ook op de verschillende impact van bepaalde gedragingen aan het begin of op het einde van de consultatie. Zo suggereren ze dat artsen in het begin van de consultatie beter optimistische uitingen vermijden en dat ze in deze fase van de consultatie best een professionele koelte aanhouden. Op het einde van het consult mogen ze dan meer menselijke warmte tonen. De auteurs spreken hier van een 'veranderende consultatiedynamiek' in het verloop van de consultatie. Dit is een originele bevinding die verder onderzoek verdient.

Besluit van Minerva

Deze observationele studie met risico op selectiebias van zowel artsen als patiënten suggereert dat zowel verbale als non-verbale gedragingen geassocieerd zijn met de tevredenheid van patiënten over de consultatie. Welke non-verbale of verbale aspecten van de arts-patiëntcommunicatie deze tevredenheid het meest beïnvloeden, blijft onduidelijk.

Voor de praktijk

Verschillende bronnen tonen het belang aan van communicatieve training om patiëntgerichte zorg en de hieraan verbonden patiënttevredenheid te verbeteren (1,5,6). De hier besproken studie toont aan dat er naast het verwerven van verbale vaardigheden ook aandacht moet zijn voor non-verbale gedragingen.

Referenties

1. Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gaulden CM, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12.
2. Beck RS, Daughtridge R, Sloane PD. Physician-patient communication in the primary care office: a systematic review. *J Am Board Fam Pract* 2002;15:25-38.
3. Roter DL, Stewart M, Putnam SM, et al. Communication patterns of primary care physicians. *JAMA* 1997;277:350-6.
4. Kinnersley P, Stott N, Peters TJ, Harvey I. The patient-centredness of consultations and outcome in primary care. *Br J Gen Pract* 1999;49:711-6.
5. Mehrabian A. Some referents and measures of nonverbal behavior. *Behav Res Meth & Instru* 1968;1:203-7.
6. Gleeson M, Timmins F. A review of the use and clinical effectiveness of touch as a nursing intervention. *Clin Eff Nurs* 2005;9:69-77.

Oxycodon voor kankerpijn bij volwassenen

Referentie

Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al.
Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane
Database Syst Rev 2015, Issue 2.

Duiding

Jacques Devulder, Pijnkliniek Universitair
Ziekenhuis Gent, Vakgroep Anesthesiologie
Universiteit Gent

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de tolerantie van oxycodon in vergelijking met placebo of andere behandelingen bij volwassenen met matige tot ernstige kankerpijn?

Achtergrond

In 1986 werd door de Wereldgezondheidsorganisatie morfine als eerste keuze sterk werkend opioïd in de stapsgewijze behandeling van matige tot ernstige kankerpijn aangeraden (1). Daaropvolgende observationele studies suggereerden dat deze aanpak bij 73% van de patiënten tot voldoende pijnstilling kan leiden (2). Als gevolg van een andere farmacokinetiek kan de effectiviteit en de tolerantie tussen morfine en oxycodon verschillen, waardoor sommige bronnen suggereren om oxycodon in plaats van morfine als eerste keuze sterk opioïd bij matige tot sterke kankerpijn aan te bevelen (3).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE en MEDLINE In-Process, EMBASE, Science Citation Index, Conference proceedings Citation Index, BIOSIS, PsycINFO en Pubmed; tot maart 2014
- literatuurlijsten en auteurs van gevonden studies, Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- geen restricties op het vlak van taal, datum en vorm van publicatie.

Geselecteerde studies

- 17 gerandomiseerde gecontroleerde (waarvan 7 met parallelle groepen en 10 cross-over) studies die oxycodon (in om het even welke dosis, bereiding of toedieningsvorm) vergeleken met placebo of andere actieve medicatie (morfine, hydromorfon, oxymorfon, tapentadol, codeïne in om het even welke dosis, bereiding of toedieningsvorm) voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen; studieduur varieerde van een eenmalige toediening tot toediening gedurende één jaar
- exclusie van studies over de aanpak van doorbraakpijn en van studies die oxycodon in combinatie met andere medicatie (naloxon of paracetamol) vergeleken met oxycodon alleen of placebo.

Bestudeerde populatie

- 1 390 volwassenen met kankerpijn, ouder dan 18 jaar met een gemiddelde of mediane leeftijd van 45 tot 69 jaar, bijna evenveel mannen als vrouwen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: pijnintensiteit en pijnverlichting, op een transparante manier door de patiënt gerapporteerd
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, levenskwaliteit, patiëntvoorkeur.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling (SMD 0,1 met 95% BI van -0,06 tot 0,26; $I^2=35%$; N=3 studies)
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling (SMD=0,14 met 95% BI van -0,04 tot 0,32; $I^2=38%$; N=5 studies)
 - geen verschil in pijnintensiteit tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling enerzijds en hydromorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie), oxymorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie) en tapentadol met vertraagde vrijstelling (N=1 studie) anderzijds
- secundaire uitkomstmaten:
 - geen verschil in ongewenste effecten en patiëntvoorkeur tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling (N=3 studies); één studie toonde wel significant minder ongewenste effecten met oxycodon met vertraagde vrijstelling
 - geen verschil in ongewenste effecten (N=4 studies), patiëntvoorkeur (N=4 studies) en levenskwaliteit (N=1 studie) tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling; in twee studies zag men wel significant meer braken met morfine en in één studie zag men significant meer constipatie met oxycodon
 - geen verschil in ongewenste effecten (behalve meer duizeligheid) en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en hydromorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie)
 - geen verschil in ongewenste effecten, levenskwaliteit en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en oxymorfon met vertraagde vrijstelling (N=1 studie)
 - geen verschil in ongewenste effecten tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en tapentadol met vertraagde vrijstelling (N=1 studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review suggereert dat er geen verschil is in de mate van pijnverlichting en het voorkomen van ongewenste effecten tussen oxycodon en andere sterke opioïden, waaronder morfine, dat als gouden standaard sterk opioïd beschouwd wordt. Dit besluit is volgens hen in overeenstemming met dat van andere recente reviews en suggereert dat ondanks het lage evidentieniveau, het onwaarschijnlijk is dat grotere vergelijkende studies van oxycodon versus morfine zullen volgen omwille van de afwezigheid van grote verschillen in de huidige analyse. Dat betekent dat men voor klinische doeleinden zowel oxycodon als morfine als eerstelijns oraal opioïd kan gebruiken voor de verlichting van kankerpijn.

Financiering van de studie

Het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) steunt het National Collaboration Center for Cancer (NCC-C) dat de aanzet gaf tot deze review.

Belangenconflicten van de auteurs

Voor geen enkele auteur zijn er belangenconflicten bekend.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is correct uitgevoerd. Telkens stonden twee auteurs onafhankelijk van elkaar in voor de selectie van de studies, de extractie van de studiegegevens en de analyse van de methodologische kwaliteit volgens de Cochrane methodologie (4) van de geïnccludeerde studies. Slechts voor twee studies kon men op basis van volledige rapportering besluiten dat zowel randomisering als concealment of allocation correct waren uitgevoerd. Vandaar dat voor de meeste studies **allocation bias** niet uitgesloten is. In meer dan de helft (11 van de 17) van de studies kon men de patiënten op een correcte manier blinderen waardoor zowel de kans op **performance bias** als op **detection bias** (pijnintensiteit en ongewenste effecten door de patiënt gerapporteerd!) laag was. Een verhoogde kans op **attrition bias** was dan wel weer mogelijk omdat de globale studie-uitval ongeveer 20% bedroeg voor de uitkomstmaat effectiviteit en 15% voor de uitkomstmaat ongewenste effecten. Slechts in drie studies werd zowel voor effectiviteit als voor veiligheid een intention to treat-analyse uitgevoerd. Door het kleine aantal studies waren sensitiviteitsanalyses op basis van studiedesign en studiekwaliteit niet mogelijk. Omdat er voor elke uitkomstmaat slechts weinig patiënten beschikbaar waren, kon men geen subgroepanalyses op basis van dosis, titratieschema, samenstelling, toediening, studieduur, patiëntkarakteristieken uitvoeren.

Interpretatie van de resultaten

Om het verschil in effectiviteit en veiligheid tussen verschillende vormen van oxycodon en tussen oxycodon en andere sterke opioïden te analyseren kon men de gegevens van respectievelijk slechts 1 110 en 1 170 patiënten gebruiken.

Men vond geen verschil in pijnintensiteit tussen kortwerkend oxycodon en oxycodon met vertraagde vrijstelling. Hierbij moeten we wel opmerken dat kortwerkend oxycodon slechts om de 6 uur in plaats van om de aanbevolen 4 uur (5) toegediend werd.

Evenmin kon men een verschil in pijnintensiteit, aantal ongewenste effecten en patiëntvoorkeur tussen oxycodon met vertraagde vrijstelling en morfine met vertraagde vrijstelling vaststellen. Omdat in deze meta-analyse slechts 300 kankerpatiënten waren opgenomen, is de graad van evidentie echter zeer beperkt. Bovendien rapporteerde slechts één studie over levenskwaliteit. De onderzoekers pleiten daarom voor meer studies met een uitkomstmaat die goede pijncontrole combineert met een aanvaardbaar aantal ongewenste effecten. Op basis van de huidige analyse lijkt het echter onwaarschijnlijk dat oxycodon superieur of inferieur is aan morfine om kankerpijn te bestrijden. Deze conclusie ligt in lijn met deze van een systematische review die ook observationele studies includeerde (6) en met deze van een meta-analyse die cross-overstudies uitsloot, maar wel ook studies over chronische niet-kankerpijn includeerde (7).

Besluit van Minerva

Deze review van de Cochrane Collaboration toont aan dat er evidentie van zeer lage kwaliteit bestaat die aantoont dat er geen verschil is in pijnvermindering en voorkomen van ongewenste effecten tussen oxycodon en andere sterk-werkende opioïden om kankerpijn bij volwassenen te bestrijden.

Voor de praktijk

Bij patiënten met kankerpijn moet de WGO-pijnladder gevolgd worden (zeer laag niveau van bewijskracht; sterke aanbeveling) (1). Wanneer sterk-werkende opioïden nodig zijn voor de behandeling van matige tot ernstige kankerpijn, is orale morfine de eerste keuze (zeer laag niveau van bewijskracht; sterke aanbeveling) (1). De huidige evidentie toont aan dat de werkzaamheid van orale morfine goed vergelijkbaar is met deze van andere beschikbare sterk-werkende opioïden zoals oxycodon wanneer titratie tot effect wordt uitgevoerd (zeer laag niveau van bewijskracht). Daarom kunnen afhankelijk van de voorkeur en de tolerantie van elke individuele patiënt andere orale sterk-werkende opioïden in hun equi-analgetische dosis als alternatief voor morfine in de eerstelijnsbehandeling van matige tot ernstige kankerpijn overwogen worden (1).

Productnamen

- Hydromorfon = Palladone®
- Oxycodon = OxyNorm®, OxyContin®, Oxycodon Sandoz®, Targinact®
- Oxymorfon: niet verkrijgbaar in België
- Tapentadol = Palexia®, Yantil®

Referenties

1. Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Ondersteunende therapie bij kanker - deel 3: Behandeling van pijn: meest voorkomende praktijken. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211A. Geconsulteerd via EBMPacticeNet. Laatste update: 27-5-2014.
2. Bennett MI. What evidence do we have that the WHO analgesic ladder is effective in cancer pain? Systematic reviews in pain research: methodology refined. McQuay H, Kalso E, Moore RA (editors). Seattle: IASP Press, 2008:303-13.
3. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:402-9.
4. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Pijn en koorts. Narcotische analgetica. Enkelvoudige preparaten. Oxycodon. BCFI 2016.
6. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. Systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011;25:454-70.
7. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1477-91.

Corticosteroiden voor de behandeling van kankerpijn

Referentie

Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. Cochrane Database Systematic Rev 2015, Issue 4.

Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met kankerpijn het effect van corticosteroiden versus placebo, geen interventie, een standaardbehandeling of een niet-farmacologische pijnbehandeling op zelfgerapporteerde pijnintensiteit en pijnverlichting?

Achtergrond

Pijn is het frequentste symptoom bij kankerpatiënten en in veel gevallen zijn er krachtige analgetica nodig om deze pijn te bestrijden (1,2). Opioiden vormen de basisbehandeling maar co-analgetica zoals corticosteroiden worden regelmatig toegevoegd. Door het verminderen van oedeem zouden ze pijn door hersenoverdruk als gevolg van een hersentumor of pijn door compressie van ruggenmerg of zenuwen door een tumor kunnen voorkomen. Door hun anti-inflammatoire werking zouden ze pijn door kapselspanning bij levermetastasen of door een snel in grootte toenemende milt kunnen tegengaan. Ook remmen corticosteroiden de prostaglandinesynthese wat bij botmetastasen een analgetisch effect zou kunnen hebben. Ze zouden ook de bijwerkingen (misselijkheid en braken) van opioiden kunnen verminderen. Pijnstilling door een antitumoraal effect is ook beschreven bij hematologische maligniteiten (maligne lymfomen, ziekte van Kahler).

In de palliatieve zorg krijgen heel wat patiënten corticosteroiden voorgeschreven, echter niet altijd met een duidelijk opvolgplan waardoor dikwijls ongewenste effecten optreden (vooral bij langdurig gebruik) terwijl klinische voordelen vaak uitblijven (3-6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2014, Issue 4; MEDLINE (OVID); EMBASE (OVID); CINAHL; Science Citation Index (Web of Science); Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science) (tot september 2014)
- referentielijsten van gevonden studies
- www.ClinicalTrials.gov; www.controlled-trials.com/mrct; WHO International Clinical Trials Registry Platform; www.google scholar.com
- auteurs van onvolledig gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- vijftien gerandomiseerde gecontroleerde studies die corticosteroiden (3 met oraal en 5 met intraveneus dexamethason, 2 met oraal en 3 met intraveneus methylprednisolon, 1 met oraal prednison en 1 met oraal prednisolon) vergeleken met placebo (N=7) of een andere

farmacologische of niet-farmacologische behandeling (zoals bestraling of vertebroplastie) (N=6) of studies die twee dosissen corticosteroïd met elkaar vergeleken (N=2).

Bestudeerde populatie

- 1 926 patiënten (20 tot 598 per studie) ouder dan 18 jaar met pijn als gevolg van verschillende vormen van kanker.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde pijnintensiteit en pijnverlichting gemeten met gevalideerde schalen (**visueel analoge schaal** (VAS), verbale of numerieke waardeschaal)
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten, levenskwaliteit, patiënttevredenheid, andere relevante uitkomstmaten zoals kosteneffectiviteit.

Resultaten

- zelfgerapporteerde pijnintensiteit na 1 week was statistisch significant lager in de interventie- dan in de controlegroep (gemiddeld verschil -0,84 met 95% BI van -1,38 tot -0,30) (N=6 studies met n=315 patiënten); geen subgroepanalyse (welk corticosteroïd, toedieningswijze, dosis, primaire pathologie, specifiek pijnsyndroom) mogelijk wegens onvoldoende gegevens
- geen gegevens over patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit
- verbetering van levenskwaliteit in drie van de vier studies die deze uitkomstmaat evalueerden
- ongewenste effecten: niet alle studies gaven informatie over ongewenste effecten, enkele studies rapporteerden weinig of geen ongewenste effecten in vergelijking met controle of placebo; de meest voorkomende ongewenste effecten waren rusteloosheid, slapeloosheid, gastro-intestinale en cardiovasculaire gebeurtenissen, Cushingoïd gelaat, angst, vochtretentie, hypocalcemie en hyperglycemie

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er zwak bewijs bestaat voor het effect van corticosteroïden op pijncontrole bij kankerpatiënten. In sommige studies werd een significant effect op pijnverlichting aangetoond maar weliswaar alleen op korte termijn. Dit zou belangrijk kunnen zijn voor patiënten in slechte klinische toestand. Meer onderzoek met een groter aantal deelnemers is nodig om de veiligheid en de effectiviteit van corticosteroïden voor de behandeling van kankerpijn bij volwassenen te evalueren en om de ideale dosis, behandelingsduur en toedieningswijze te bepalen.

Financiering van de studie

Het National Institute for Health Research (NIHR) financiert de Cochrane PaPaS-groep (Pain, Palliative and Supportive Care).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs vermelden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. Verschillende relevante databanken werden doorzocht en de zoekstrategie is correct gerapporteerd. Vier auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies volgens vooraf vastgelegde criteria en bij onenigheid werd een meerderheidsbeslissing genomen om studies al dan niet op te nemen. Ook de extractie van gegevens en het evalueren van het risico op bias gebeurde door respectievelijk vier en zes auteurs onafhankelijk van elkaar. De methodologische kwaliteit van de geïnccludeerde studies was laag. Het risico op selectiebias was hoog en het aantal patiënten per studie was meestal klein (tien studies hadden minder dan 50 deelnemers). Minder dan de helft van de studies beschreven de randomisatiemethode en twee

studies hadden een hoog risico op allocation bias. In vijf studies was geen blinding van patiënten en artsen mogelijk omwille van verschillende dosisintervallen, omwille van een open-label studieopzet of omdat de artsen informatie kregen over de toewijzing aan de onderzoeksgroepen. In vier van deze vijf studies was tevens geen blinding van de effectbeoordelaars voorzien. Daarnaast was er een hoog risico op rapporteringsbias in verschillende studies. **Sensitiviteitsanalyses** die moesten nagaan wat de invloed op de resultaten was van het risico op bias en de kleine studiepopulaties waren niet mogelijk door een tekort aan studies.

Interpretatie van de resultaten

Slechts zes van de vijftien geïncludeerde RCT's met vergelijkbare uitkomstmaat voor pijnintensiteit één week na de interventie konden gepoold worden. Het is onduidelijk of een reductie van 0,8 (met breed betrouwbaarheidsinterval!) op 10 punten in gemiddelde pijnscore met corticosteroiden versus placebo of controle klinisch relevant is. Algemeen wordt aangenomen dat men pas vanaf een vermindering van 2 punten (op een 10-puntenschaal) en/of een afname van de pijnintensiteit met 30% (7) mag spreken van een klinisch relevante afname van de pijnintensiteit. Het is op basis van de resultaten tevens onmogelijk om een uitspraak te doen over de optimale behandelingsduur met corticosteroiden, alsook over de optimale dosis en toedieningsvorm. De resultaten moeten daarnaast met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens de kleine studiepopulatie en het grote risico van selectiebias (lage bewijskracht volgens GRADE) (*zie hoger*).

Een meta-analyse van de secundaire uitkomstmaten was niet mogelijk door een tekort aan gegevens of omdat de gegevens te heterogeen waren of omdat de uitkomstmaten en meetinstrumenten inconsistent gebruikt werden. Door het niet of onvolledig rapporteren in de individuele studies is het tevens onmogelijk om het voorkomen van ongewenste effecten correct in te schatten.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit en gebaseerd op een beperkt aantal RCT's met meestal een hoog risico op selectiebias besluit dat er weinig evidentie is om corticosteroiden gedurende een korte periode van slechts één week te gebruiken bij de behandeling van kankerpijn. De balans tussen deze winst in pijnverlichting en ongewenste effecten is tevens onduidelijk.

Voor de praktijk

De richtlijn kankerpijn van www.pallialine.be (7) en van het KCE (8) beveelt aan om corticosteroiden te gebruiken in geval van metastatische ruggenmergcompressie (GRADE 1B), hoofdpijn door intracraniale overdruk (GRADE 1C), pijn door obstructie van een hol orgaan (GRADE 1C), kapselpijn door leverdistentie (GRADE 1C). De rol van corticosteroiden bij neuropathische pijn door zenuwcompressie of –infiltratie en bij botpijn is onduidelijk (GRADE 1C) (7). De toepassingsduur is waarschijnlijk beperkt door een progressieve afname in effectiviteit en door het optreden van ongewenste effecten (7). Daarom stelt men voor om te starten met dexamethason 5-10 mg (PO of SC) 's morgens en op geleide van de klachten af te bouwen om na 1 week eventueel volledig te stoppen wanneer het effect uitblijft (7). De hier beschreven systematische review van de Cochrane Collaboration voegt niets nieuw toe aan de huidige aanbeveling.

Productnamen

- Dexamethason = Aacidexam®
- Prednison = Lodotra®

Referenties

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
2. Foley MK. How well is cancer pain treated? *Palliat Med* 2011;25:398-401.
3. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-6.
4. Hardy J, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001;15:3-8.
5. Riechelmann RP, Krzyanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer* 2007;15:1407-12.
6. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al, (editors). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4th Edition. Oxford Press, 2010.
7. www.pallialine.be.
8. Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Ondersteunende therapie bij kanker - deel 3: Behandeling van pijn: meest voorkomende praktijken. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. KCE Reports 211A. Geconsulteerd via EBMPracticeNet. Laatste update: 27/5/2014.

Het nut van een hoog-sensitieve troponinetest bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico

Referentie

Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:610-20.

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Kan een hoog-sensitieve troponinetest bij type 2-diabetespatiënten met stabiele ischemische hartziekte voorspellen wie een verhoogd risico heeft op cardiovasculaire gebeurtenissen en wie baat heeft bij een onmiddellijke coronaire revascularisatie?

Achtergrond

De diagnose van een acuut myocardinfarct berust op de aanwezigheid van klinische en/of electrocardiografische tekens van myocardischemie samen met een stijging en/of daling van de troponineconcentratie tijdens seriële bloedafnames waarbij minstens één waarde de 99^{ste} percentiel referentiewaarde overschrijdt (1). Een troponineconcentratie >99^{ste} percentiel referentiewaarde zonder tekens van acute ischemie en zonder stijging of daling tijdens seriële bloedafnames kan wijzen op necrose van myocardiocellen door andere hartafwijkingen (1). In een recente studie vond men bij 98,5% van de geïncludeerde patiënten met stabiele coronaire hartziekte en bewaarde systolische functie een troponineconcentratie die hoger was dan de detectiedrempel van een hoog-sensitieve troponinetest. Na een opvolgperiode van 5 jaar zag men meer cardiovasculaire sterfte of hartfalen in het hoogste kwartiel versus de drie lagere kwartielen van troponineconcentratie (2).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 2 285 patiënten met zowel type 2-diabetes mellitus als stabiele ischemische hartziekte (met of zonder milde klachten van angina pectoris), initieel gerandomiseerd in een groep met vroegtijdige revascularisatie + intensieve medicamenteuze behandeling en een groep met alleen intensieve medicamenteuze behandeling (2,3); de mediane leeftijd bedroeg 61 (IQR 55 tot 68) tot 64 (IQR 58 tot 71) jaar; er waren 65 tot 78% mannen.

Onderzoeksopzet

Post-hocanalyse van de BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes)-studie (3)

- registratie van de troponineconcentratie, gemeten met de high-sensitivity electrochemiluminescence assay, van alle deelnemers, zowel bij de start (n=2 285) als na 1 jaar follow-up (n=1 984) van de RCT (2,3) met onderverdeling in normale (≤ 14 ng/l) en te hoge (≥ 14 ng/l) troponineconcentratie

- centrale registratie van myocardinfarct, CVA (op basis van vastgelegde criteria) en mortaliteit met doodsoorzaak.
- mediane follow-up van 5 jaar (IQR 4,1 tot 6,0).

Uitkomstmeting

- samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA
- berekening van **Hazard Ratio** volgens het **Cox proportional hazards model** met correctie voor leeftijd, ras, geslacht, toewijzing aan de revascularisatiegroep, systolische bloeddruk, voorgeschiedenis van roken, TIA/CVA, myocardinfarct, hartfalen; totale en HDL-cholesterol, HbA1c, insulinegebruik, BMI, nierfunctie, angiografische en electrocardiografische bevindingen van ischemie of hartfalen, NT-proBNP-concentratie.

Resultaten

- 897 van de 2 285 patiënten (39,3%) hadden een te hoge troponineconcentratie bij aanvang van de studie
- na 5 jaar bereikten 27,1% van de patiënten met een troponineconcentratie ≥ 14 ng/l versus 12,9% van de patiënten met een normale troponineconcentratie bij aanvang van de studie het samengestelde eindpunt (gecorrigeerde HR van 1,56 met 95% BI van 1,22 tot 1,99; $p < 0,001$)
- na 5 jaar zag men geen statistisch significante daling van het samengestelde eindpunt na onmiddellijke revascularisatie versus alleen intensieve medicamenteuze behandeling (HR van 0,96 met 95% BI van 0,74 tot 1,25) in de subgroep van patiënten die aanvankelijk een troponineconcentratie ≥ 14 ng/l hadden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de troponineconcentratie een onafhankelijke voorspeller is voor cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA bij patiënten die zowel lijden aan type 2-diabetes mellitus als aan stabiele ischemische hartziekte. Een abnormale troponineconcentratie ≥ 14 ng/l kon geen subgroep van patiënten identificeren die voordeel hadden van een ad random toegewezen onmiddellijke coronaire revascularisatie.

Financiering van de studie

Het National Heart, Lung and Blood Institute, het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases of the National Institutes of Health, Roche Diagnostics.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier van de zes onderzoekers hadden banden met verschillende farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie is een observationele post-hoc analyse van de BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes)-studie (3,4). De resultaten zijn dus slechts hypothesevormend en een prospectieve validatiestudie is in principe noodzakelijk om het nut van de hoog-sensitieve troponinetest bij patiënten met stabiele hartziekte aan te tonen. Het verband tussen troponineconcentratie en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit corrigeerde men voor tal van confounders die zowel geassocieerd zijn met cardiovasculair risico bij hartpatiënten als met de troponineconcentratie. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat de troponineconcentratie geslachts- en leeftijdsgebonden is (5). Ook een gestoorde nierfunctie en niet-ischemische hartaandoeningen kunnen de troponineconcentratie beïnvloeden (1). Voor het verband tussen troponineconcentratie en effect van revascularisatie voerde men ook sensitiviteitsanalyses uit. Zo verdeelde men de subgroep van patiënten met aanvankelijk te hoge troponineconcentratie in kwintielen met stijgende

troponineconcentratie en keek men na of het effect ‘concentratie’-afhankelijk was. Omdat er veel cross-over was in de oorspronkelijke studie, keek men na één jaar of de resultaten niet verschillend waren tussen de groep met normale versus troponineconcentratie ≥ 14 ng/l. Beide sensitiviteitsanalyses leverden geen verschil in resultaten op.

Interpretatie van de resultaten

Uit deze studie blijkt dat bij patiënten met zowel type 2-diabetes mellitus als stabiele ischemische hartziekte een te hoge (≥ 14 ng/l) troponineconcentratie, gemeten met een hoog-sensitieve troponinetest geassocieerd was met een toename van ongeveer 50% in het risico op myocardinfarct, CVA, hartfalen, cardiovasculaire en globale mortaliteit, ondanks het feit dat deze patiënten gedurende de opvolgperiode van 5 jaar intensief behandeld waren voor arteriële hypertensie, hyperlipidemie, HbA1c. Deze vaststelling suggereert dat men een troponineconcentratie ≥ 14 ng/l, gemeten met een hoog-sensitieve troponinetest, als belangrijke onafhankelijke prognostische marker zou kunnen beschouwen voor patiënten met zowel type 2-diabetes mellitus als stabiele ischemische hartziekte. Deze resultaten liggen in lijn met deze van een andere post-hoc analyse van de Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Therapy (PEACE)-studie (2). Daar zag men ook dat bij patiënten met stabiele ischemische hartziekte het hoogste kwartiel versus de drie lagere kwartielen van troponineconcentratie na mediaan 5 jaar opvolging gepaard ging met een toegenomen risico van cardiovasculaire sterfte en hartfalen maar niet van myocardinfarct, en dit onafhankelijk van andere risicofactoren. Een gelijkaardig verband tussen positieve hoog-sensitieve troponinetest en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zag men in een studie bij vrouwen met type 2-diabetes mellitus zonder ischemische hartziekte (6).

Door het verband tussen de waarde van de hoog-sensitieve troponinetest en het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen binnen het kader van de BARI 2D-studie te onderzoeken kon men nagaan of de prognostische waarde van de troponineconcentratie ook klinisch gebruikt kan worden om te beslissen over het nut van een revascularisatieprocedure. In de subgroep met troponineconcentratie ≥ 14 ng/l bleek coronaire revascularisatie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen niet statistisch significant te verminderen. De auteurs geven aan dat de studiepopulatie mogelijks te klein was om een behandelingseffect van de revascularisatieprocedure te onderzoeken in een subgroep van patiënten met een troponineconcentratie ≥ 14 ng/l. De puntschatting toont echter een daling van slechts 4% en dat is veel lager dan de 25% daling van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen en de 30% daling van sterfte die de onderzoekers van de oorspronkelijke BARI 2D-studie hadden vooropgesteld (3). Een studie met meer patiënten had misschien wel een statistisch significant maar daarom nog geen klinisch relevant resultaat kunnen opleveren. De belangrijkste verklaring voor het feit dat de troponineconcentratie het effect van revascularisatie niet kan voorspellen, is waarschijnlijk dat er naast ischemie nog tal van andere factoren bestaan die kunnen leiden tot een hogere troponineconcentratie in het bloed, zoals ischemie van de microcirculatie, hypertensie, metabole afwijkingen en nierfunctiestoornissen (1). Men zag trouwens geen daling van de troponineconcentratie na revascularisatie.

Besluit van Minerva

Uit deze post-hoc analyse van een open-label gerandomiseerde studie blijkt dat er een verband bestaat tussen een troponineconcentratie ≥ 14 ng/l gemeten met een hoog-sensitieve troponinetest en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten met stabiele ischemische hartziekte. Op basis van deze studie kunnen we echter niets besluiten over het klinisch nut van deze hoog-sensitieve troponinetest buiten de context van acuut coronair syndroom.

Voor de praktijk

Patiënten met stabiele angor hebben een hoog cardiovasculair risico (7). Op basis van deze studie zouden we een troponineconcentratie $\geq 14\text{ng/l}$ als extra risicofactor voor cardiovasculaire gebeurtenissen kunnen beschouwen. De beslissing over de noodzaak van revascularisatie en de aangewezen methode (PCI/CABG) is niet alleen gebaseerd op de ernst, de plaats en het aantal coronaire occlusies, maar ook op de beoordeling van de linker ventrikelfunctie, potentiële klepziekten, de ernst van de symptomen en co-morbiditeit (diabetes, nierziekte) (8). De hoger beschreven studie wijst erop dat de troponineconcentratie niet kan helpen in de beslissing om al dan niet te revasculariseren bij stabiele ischemische hartziekte. Voorlopig is het dus niet nuttig om de hoog-sensitieve troponinetest buiten de context van een acuut coronair syndroom te gebruiken (9).

Referenties

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-98.
2. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al; PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240-9.
3. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
4. Chevalier P. Stabiele angor: dezelfde aanpak in het geval van diabetes. *Minerva* 2010;9(1):11.
5. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1441-8.
6. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation* 2011;123:2811-8.
7. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu*, september 2007.
8. Coronaire hartziekten. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 09/12/2013.
9. Michiels B. Waarop letten bij de interpretatie van de resultaten uit diagnostische studies? *Minerva* 2015;14(6):76.



Het verschil tussen regressie en correlatie

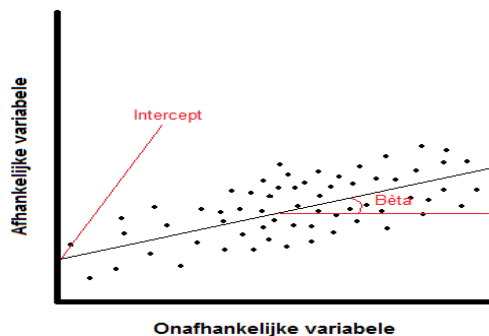
Tom Poelman, Vakgroep huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Het verband of de associatie tussen twee of meerdere variabelen kan men uitdrukken met regressie en correlatie, twee termen die vaak met elkaar verward worden (1).

Wanneer een **scatterplot** suggereert dat de gegevens van twee variabelen gelijkmatig veranderen, kunnen we met behulp van een lineaire regressieanalyse bepalen welke rechte lijn deze gelijkmatige verandering het best kan benaderen. Grafisch komt het erop neer dat we zoeken naar de lijn waarbij de afstand van alle punten tot deze lijn zo klein mogelijk gehouden wordt (*zie figuur 1*). Wiskundig kunnen we deze regressielijn uitdrukken met de formule (2):

waarde van afhankelijke variabele = intercept + regressiecoëfficiënt β x waarde van onafhankelijke variabele

De **regressiecoëfficiënt β** geeft aan in welke mate de waarde van een afhankelijke variabele gemiddeld zal veranderen wanneer de waarde van de onafhankelijke (of voorspellende of verklarende) variabele verandert. De waarde van de intercept kan men bepalen door de onafhankelijke variabele de waarde nul te geven (*zie figuur 1*).



Figuur 1: Scatterplot met regressielijn.

Voorbeeld:

In de studie van Little (3,4) wou men nagaan in welke mate de tevredenheid van de patiënt (de MISS-score) (=afhankelijke variabele) toenam of afnam naargelang het aantal gebaren de arts maakte (=onafhankelijke of voorspellende variabele). De lineaire regressieanalyse toonde een positieve associatie tussen beide variabelen met een (univariate) regressiecoëfficiënt van 0,11 en een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,02 tot 0,19 (en een p-waarde van 0,018). Voor elk extra gebaar van de arts nam de MISS-score dus gemiddeld met 0,11 punten toe op een schaal van 1 tot 7. Door het brede

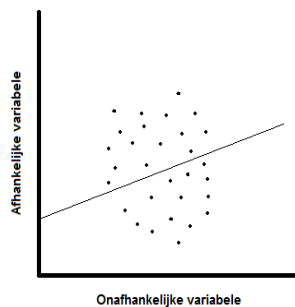
betrouwbaarheidsinterval kan deze toename in werkelijkheid echter slechts 0,02 punten of eerder 0,19 punten bedragen.

Vaak is het zo dat men het verband zoekt tussen een afhankelijke variabele en meerdere onafhankelijke variabelen. Met een multiële regressieanalyse kunnen we dan voor elke onafhankelijke variabele een partiële regressiecoëfficiënt berekenen (5). De wiskundige formule van de regressie zal er dan als volgt uitzien:

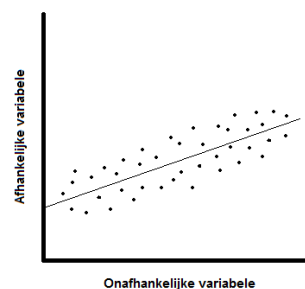
$$\text{waarde van afhankelijke variabele} = \text{intercept} + \text{regressiecoëfficiënt } \beta_1 \times \text{waarde van onafhankelijke variabele}_1 + \text{regressiecoëfficiënt } \beta_2 \times \text{waarde van onafhankelijke variabele}_2 + \dots + \text{regressiecoëfficiënt } \beta_n \times \text{waarde van onafhankelijke variabele}_n$$

Zo is in ons voorbeeld (3,4) de (multivariate) regressiecoëfficiënt 0,08 (met 95% BI van 0,001 tot 0,15 en p-waarde van 0,046). Hieruit blijkt dus dat we de tevredenheid van de patiënt iets minder goed kunnen voorspellen op basis van het aantal gebaren dat de arts maakt als we ook met andere onafhankelijke variabelen rekening houden.

Een univariate regressieanalyse geeft ons een idee hoe twee variabelen met elkaar geassocieerd zijn, maar laat niet toe om te bepalen hoe sterk deze associatie is. De sterkte van de associatie wordt uitgedrukt met de **correlatiecoëfficiënt r**, een getal dat steeds tussen -1 (perfect lineair verband met negatieve helling) en +1 (perfect lineair verband met positieve helling) ligt en geen onderscheid maakt tussen afhankelijke en onafhankelijke variabelen (6). Dit getal zal dus afhankelijk zijn van de spreiding van de verschillende gegevens rond de regressielijn. In figuur 2 en 3 zien we twee scatterplots met eenzelfde regressielijn. Door de zwakke correlatie tussen de variabelen in figuur 2 zal de hellingshoek (regressiecoëfficiënt β) een breed betrouwbaarheidsinterval hebben.



Figuur 2: Zwakke correlatie



Figuur 3: Sterke correlatie

Voorbeeld:

Om de steekproefgrootte te bepalen vertrok men in de studie van Little (3,4) van een correlatie = 0,25 tussen verbale en niet-verbale communicatieve aspecten van de consultatie enerzijds en de perceptie van de patiënt over communicatie en arts-patiëntrelatie anderzijds. De auteurs baseerden zich hiervoor op een gelijkaardige studie (7) waarbij men een Pearson's correlatiecoëfficiënt vond van $r=0,28$ met $p=0,002$ tussen de MISS-score en de patiëntgerichtheid van de arts. Om dit getal beter te kunnen interpreteren gaan we r kwadrateren (r^2) en uitdrukken in percentage: $(0,28)^2 \times 100\% = 7,8\%$. We kunnen dan zeggen dat slechts 7,8% van de variatie in MISS-score verklaard kan worden door de

patiëntgerichtheid van de arts. Er zijn dus vermoedelijk nog veel andere factoren die de variatie in MISS-score kunnen verklaren. Jammer genoeg geven de auteurs van de studie van Little, naast de β -regressiecoëfficiënten, geen correlatiecoëfficiënten weer waardoor we de sterkte van de verschillende verbanden niet correct kunnen inschatten (6).

Besluit

Terwijl men met correlatie aangeeft hoe sterk het verband is tussen variabelen, probeert men met regressie te achterhalen hoe binnen dat verband de waarde van een afhankelijke variabele gemiddeld zal toenemen of afnemen wanneer de waarde van één of meerdere onafhankelijke (of voorspellende of verklarende) variabelen toeneemt of afneemt.

Referenties

1. Sedgwick P. Correlation versus linear regression. *BMJ* 2013;346:f2686.
2. Sedgwick P. Simple linear regression. *BMJ* 2013;346:f2340.
3. Little P, White P, Kelly J, et al. Verbal and non-verbal behaviour and patient perception of communication in primary care: an observational study. *Br J Gen Pract* 2015;65:e357-65.
4. Van Nuland M. Het belang van verbale en non-verbale communicatieve aspecten tijdens de consultatie. *Minerva* 2016(15);2:35-38.
5. Sedgwick P. Multiple regression. *BMJ* 2013;347:f4373.
6. Sedgwick P. Correlation. *BMJ* 2012;345:e5407.
7. Kinnersley P, Stott N, Peters TJ, Harvey I. The patient-centredness of consultations and outcome in primary care. *Br J Gen Pract* 1999;49:711-6.