



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud april 2018 volume 17 nummer 3

Duiding

- De diagnostische accuraatheid van klinische beslisregels bij kinderen met een hoofdletsel
Pierre Chevalier 35
- Klinisch en anatomisch nut van trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon voor gonartrose?
Jean-Jacques Rombouts 41

Bondig

- Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes?
Michel Vanhaeverbeek 45

De diagnostische accuraatheid van klinische beslisregels bij kinderen met een hoofdletsel

Referentie

Babl FE, Borland ML, Phillips N, et al ; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Accuracy of PECARN, CATCH, and CHALICE head injury decision rules in children: a prospective cohort study. Lancet 2017;389:2393-402. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30555-X

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij patiënten jonger dan 18 jaar met een al dan niet ernstig hoofdletsel de diagnostische accuraatheid van 3 klinische beslisregels (PECARN, CATCH, CHALICE)? Welke beslisregel is de beste voor de clinicus?

Achtergrond

Een matig tot ernstig hoofdletsel bij kinderen, adolescenten en volwassenen vereist een onmiddellijke hersenscan, omdat een snelle neurochirurgische ingreep de mortaliteit en de morbiditeit kan verminderen (1). Hoofdletsels zijn frequenter van mineure aard en er is een (zeer) klein risico van ernstig intracranieel letsel. Bij de kinderen met een mild hoofdletsel kan een klein aantal echter wel een ernstig intracranieel letsel hebben. Een hersenscan laat een snelle diagnose toe, maar de systematische uitvoering van een CT-scan bij kinderen kan problemen veroorzaken: dikwijls is sedatie vereist, kinderen lopen het risico van straling, de interventie is duur en vereist technische beschikbaarheid. Er zijn al klinische beslisregels gevalideerd voor een adequaat gebruik van CT-scan bij volwassenen met mild hoofdletsel (2,3). Die zijn echter niet toepasbaar bij kinderen. Voor kinderen (jonger dan 18 jaar) met hoofdletsel zijn er 3 klinische diagnostische beslisregels ontwikkeld en gevalideerd om na te gaan of een hersenscan nodig is: PECARN (de beslisregel ontwikkeld door het Pediatric Emergency Care Applied Research Network) (4), CATCH (Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head injury) (5) en CHALICE (Children's Head injury Algorithm for the prediction of Important Clinical Events) (6). In de hier besproken studie vergelijkt de PREDICT-onderzoeksgroep de diagnostische accuraatheid van deze 3 algoritmes in een multicenter onderzoek bij een identieke populatie, wat tot nu toe nog niet gebeurd was.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten jonger dan 18 jaar die zich aanbieden op een spoeddienst in Australië en Nieuw-Zeeland met een al dan niet ernstig hoofdletsel
- exclusiecriteria: kinderen met licht aangezichtsletsel, kinderen verwezen via het triagesysteem van een spoeddienst, kinderen die al cerebrale beeldvorming ondergingen voor hun letsel
- cohort voor de **validatiestudie**: 20 137 kinderen met beschikbare gegevens voor analyse; 19 147 (95%) dienden zich aan op de spoeddienst binnen de 24 uur na het letsel; gemiddelde leeftijd van 5,7 jaar; 26,7% van de kinderen was jonger dan 2 jaar; 63,7% jongens; 95,4% van de kinderen had een score van 15 op de Glasgow Coma Scale
- cohort voor de vergelijking van de 3 beslisregels: 18 913 kinderen (94% van het validatiecohort) die zich aanboden binnen de 24 uur na het letsel; GCS-score van 13 tot 15.

Onderzoekopzet

- prospectieve cohortstudie met validatie van 3 beslisregels en vergelijking van de accuraatheid van deze 3 regels bij een identieke populatie maar rekening houdend met de specifieke criteria van elke regel
- afname van de **Glasgow Coma Scale** bij de initiële triage
- registratie van spoeddienst- en ziekenhuisgegevens; telefonische opvolging tot 90 dagen na het letsel van de kinderen die initieel geen hersenscan ondergingen; opvraging van de gegevens (beeldvorming, neurochirurgie) indien een kind op basis van de telefonische opvolging een ander ziekenhuis raadpleegde; overleg tussen onderzoekers en radiologen over de interpretatie van de beeldvorming; centrale revisie van de CT-rapporten met revisie door een derde partij bij discrepanties.

Uitkomstmeting

- PECARN, CATCH en CHALICE hebben elk verschillende en duidelijk omschreven voorspellende variabelen*
- primaire uitkomstmaat: zie tabel 1 voor elke klinische beslisregel
- belangrijkste uitkomstmaat voor de vergelijking van de 3 klinische beslisregels (op basis van consensus tussen de auteurs): klinisch belangrijk hersenletsel zoals gedefinieerd door PECARN; andere uitkomstmaten: hersenletsel op CT-scan, noodzaak van neurochirurgische interventie.

Resultaten

- validatiestudie: zie tabel 1 voor de resultaten; **CATCH** met 4 variabelen die een hoog risico voorspellen en **CHALICE** hebben een goede **uitsluitende kracht**; **PECARN** heeft een sterke tot zeer sterke uitsluitende kracht
- vergelijking van de 3 klinische beslisregels: zie tabel 2 voor het aantal kinderen met klinisch belangrijk hersenletsel; de resultaten voor het aantal kinderen met hersenletsel op CT-scan en met een neurochirurgische interventie zijn gelijklopend.

Tabel 1. Resultaten voor de validatie van de 3 klinische beslisregels bij kinderen met een hoofdletsel (globale cohort).

	PECARN <2 jaar	PECARN ≥2 jaar	CATCH 4 variabelen die een hoog risico voorspellen	CATCH 7 variabelen	CHALICE
Aantal kinderen	4 011	11 152	4 957	4 957	20 029
Primaire uitkomstmaat	klinisch belangrijk hersenletsel	klinisch belangrijk hersenletsel	noodzaak van neurochirurgische interventie	hersenletsel op CT-scan	klinisch belangrijk hoofdletsel
Frequentie van de uitkomstmaat in de validatiestudie	1,4%		0,9%		2,0%
Sensitiviteit (95% BI)	100% (90,7 tot 100,0)	99% (94,4 tot 100,0)	95,2% (76,2 tot 99,9)	88,7% (82,2 tot 93,4)	92,3% (89,2 tot 94,7)
Specificiteit (95% BI)	53,8% (52,3 tot 55,4)	45,8% (44,9 tot 46,8)	84,2% (83,2 tot 85,2)	56,4% (55,0 tot 57,8)	78,1% (77,5 tot 78,7)
Aantonende kracht (95% BI)**	2,17 (2,10 tot 2,24)	1,83 (1,78 tot 1,88)	3,55 (3,19 tot 3,99)	2,64 (2,47 tot 2,83)	1,51 (1,46 tot 1,56)
Uitsluitende kracht (95% BI)**	zeer sterk	45,5 (6,4 tot 333)	15,38 (2,27 tot 100)	5,85 (3,69 tot 9,25)	5 (3,56 tot 7,04)

** door de redactie berekend op basis van de 2x2-contingentietabellen.

Tabel 2. Vergelijking van de 3 klinische beslisregels bij een identieke populatie (94% van het globale cohort) voor het aantal kinderen met een klinisch belangrijk hersenletsel op basis van de PECARN-definitie.

	PECARN <2 jaar	PECARN ≥2 jaar	CATCH	CHALICE
Aantal kinderen met een klinisch belangrijk hersenletsel en negatief resultaat voor de beslisregel	0 op 5 046	1 op 13 867	13 op 18 913	12 op 18 913
Sensitiviteit (95% BI)	100% (91,6 tot 100,0)	99,2% (95,4 tot 100,0)	91,9% (86,5 tot 95,6)	92,5% (87,3 tot 96,1)
Specificiteit (95% BI)	59,1% (57,7 tot 60,5)	52,0% (51,1 tot 52,8)	70,4% (69,7 tot 71,0)	78,6% (78,0 tot 79,2)
Aantonende kracht (95% BI)***	2,44 (2,36 tot 2,52)	3,20 (3,12 tot 3,29)	2,10 (2,00 tot 2,21)	4,32 (4,10 tot 4,55)
Uitsluitende kracht (95% BI)***	zeer sterk	83 (11,8 tot 500)	6,94 (4,11 tot 11,63)	10,53 (6,10 tot 18,18)

*** door de redactie berekend op basis van de 2x2-contingentietabellen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de sensitiviteit van de 3 klinische beslisregels bij kinderen met een hoofdletsel hoog is als de algoritmes angewend worden conform aan hun opzet. De bevindingen zijn een belangrijk uitgangspunt voor clinici die de introductie van 1 van de 3 beslisregels overwegen.

Financiering van de studie

National Health and Medical Research Council, Emergency Medicine Foundation, Perpetual Philanthropic Services, WA Health Targeted Research Funds, Townsville Hospital Private Practice Fund, Auckland Medical Research Foundation en A + Trust die in geen enkele fase van de studie zijn tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De klinische beslisregels voor de diagnostische aanpak geven expliciet de elementen aan die nodig zijn voor de uitwerking van de diagnose. De methodologische standaarden zijn vastgelegd voor de samenstelling (in een derivatiestudie), de validatie (toepasbaarheid bij een andere populatie of bij meerdere andere populaties) en het bewijs van superioriteit van de diagnostische aanpak op basis van een klinische beslisregel ten opzichte van een andere aanpak (impactstudie) (7). In functie van die 3 aspecten kan een niveau van bewijskracht worden bepaald voor de beslisregels van 1 (hoogste niveau) tot 4 (laagste niveau). Niveau 1 wordt toegekend aan een gevalideerde beslisregel met een gunstige impact, waarmee dus een positieve verandering aangetoond wordt in het gedrag van de clinicus. Niveau 4 wordt toegekend als er geen validatie gebeurde (7). De hier besproken studie is geen derivatiestudie. De derivatie van de 3 besproken klinische beslisregels is al gebeurd bij grote cohorten: bij 20 137 kinderen voor PECARN (4), 3 866 voor CATCH (5) en 22 772 voor CHALICE (6). Het gaat hier om een validatiestudie bij een andere populatie dan deze van de derivatiestudies, maar zonder impactstudie. Het niveau van bewijskracht voor een klinische beslisregel is in dat geval dus 2.

Behalve de validatie vergelijken de auteurs de 3 klinische beslisregels ook bij een identieke populatie (94%) uit het globale cohort.

Het onderzoeksopzet is correct en duidelijk beschreven. Als er gegevens ontbraken voor de predictieve variabelen, beschouwden de auteurs die als negatief en uit een sensitiviteitsanalyse bleek dat de resultaten niet wijzigden bij exclusie van de ontbrekende gegevens. De steekproefgrootte is berekend aan de hand van de kleinste subgroep, namelijk de PECARN bij kinderen jonger dan 2 jaar. Op basis hiervan moest het onderzoek een groep van 50 kinderen jonger dan 2 jaar met een klinisch belangrijk hersenletsel bevatten om een voldoende diagnostische accuraatheid te bekomen. Daarvoor was de inclusie van 10 000 kinderen vereist. Uit een analyse van de eerste 1 000 opgenomen kinderen bleek dat het aantal kinderen jonger dan 2 jaar te gering was. Daarom verhoogden de auteurs het aantal te includeren kinderen van 10 000 naar 20 000.

Interpretatie van de resultaten

Het is belangrijk om de diagnostische accuraatheid (sensitiviteit en specificiteit) van een klinische beslisregel te onderzoeken, maar ook om de resultaten te interpreteren in functie van hun precieze klinische betekenis. Specifiek voor het onderwerp van deze studie is het van belang om de diagnose van een klinisch belangrijk hersenletsel niet te missen want een dergelijke vergissing kan de morbiditeit en de mortaliteit verhogen. Zowel voor patiënten als voor medici is het dus belangrijker om een beslisregel te kiezen met de beste sensitiviteit en de beste uitsluitende kracht. Bij kinderen tot 18 jaar met een mineur hersenletsel (exclusie van kinderen met een GCS-score <14) die zich aanbieden binnen de 24 uur na het oplopen van het letsel, is de toepassing van de PECARN-beslisregel het meest gunstig.

In een methodologische bijdrage over de interpretatie van de resultaten van diagnostische studies stelden we dat we in de klinische praktijk, behalve met de sensitiviteit en de specificiteit, ook nog moeten rekening houden met andere criteria (8). We moeten onder andere ook de meerwaarde evalueren van de test binnen het volledige diagnostische landschap. Er is een duidelijk onderscheid tussen een diagnostische test (bijvoorbeeld CT-scan) en een klinische beslisregel. Een klinische beslisregel gaat over de diagnostische aanpak en kan het diagnostisch proces sturen.

De richtlijn van NICE over de evaluatie en aanpak van hoofdletsels stelt dat hospitalisatie voor een hoofdletsel bij 25 tot 30% van de kinderen jonger dan 2 jaar het gevolg is van kindermishandeling (9). Stakeholders die de toepassing van klinische beslisregels aanmoedigen, willen hiermee bij patiënten met een hersenletsel het systematische of frequente gebruik van een CT-scan verminderen. In het volledige cohort van de hier besproken studie werd bij 10,5% van de kinderen een CT-scan uitgevoerd. Strikte toepassing van de CHALICE en de CATCH-beslisregels zou volgens de auteurs leiden tot een CT-scan bij respectievelijk 22,0% en 30,2%. Voor PECARN is de schatting moeilijker omdat men voor sommige criteria kon kiezen tussen onmiddellijke CT-scan of observatie. De auteurs vermelden ten slotte dat CT-scans in dezelfde setting van tertiaire kindziekenhuizen veel minder worden toegepast in hun onderzoeksregio (Australië en Nieuw-Zeeland) dan in andere landen zoals de V.S. en Canada.

Andere studies en publicaties

Minerva gaf in 2016 commentaar op een systematische review over het nut van klinische beslisregels bij volwassenen met een licht hoofdletsel (2,3). Twee klinische beslisregels blijken nuttig te zijn om de volwassenen te identificeren met een zeer gering risico van ernstig hersenletsel. Deze beslisregels zijn echter niet van toepassing op kinderen. De auteurs van de NICE-richtlijn over de evaluatie en de aanpak van hoofdletsels vonden bij hun uitgebreid literatuuronderzoek in 2013 11 klinische beslisregels voor kinderen met een hoofdletsel (9). De 3 klinische beslisregels in de hier besproken studie waren daarin opgenomen. Tot einde 2013 was geen enkele klinische beslisregel gevalideerd bij de Britse populatie. Op basis van consensus maakten de auteurs van de NICE-richtlijn een lijst op met risicofactoren. Aan de hand van die lijst kan men bepalen wie een CT-scan zou moeten ondergaan binnen het uur na het klinisch onderzoek. Deze risicofactoren komen overeen met de risicofactoren die opgenomen zijn in CHALICE. De derivatie van CHALICE gebeurde in Engeland tussen 2000 en 2002, maar deze klinische beslisregel is nog niet gevalideerd in dat land.

De beslisregels zijn extern gevalideerd in verschillende studies. PECARN is bijvoorbeeld extern gevalideerd in Frankrijk (10), in Japan (11) en in Iran (12). In vergelijking met de derivatiestudies en met de hier besproken studie van de PREDICT-groep, gaat het bij de externe validatie echter om kleine studies. Deze evaluaties hebben een aantal beperkingen: de Franse studie is retrospectief uitgevoerd en de prevalentie is zeer gering (10,13). Daardoor kan de diagnostische accuraatheid van de beslisregel afwijken van de accuraatheid die vastgesteld is bij een populatie met een hogere prevalentie (14).

In 2014 publiceerden Easter et al. een prospectieve cohortstudie waarin ze PECARN, CATCH en CHALICE vergeleken in dezelfde periode als de hier besproken studie van de PREDICT-groep, maar slechts in 1 centrum in de V.S. en bij een veel geringere populatie (1 009 patiënten) (15). Ook hier stelden de auteurs een betere sensitiviteit vast van PECARN (100%; 95% BI van 84 tot 100). De sensitiviteit van het oordeel van de clinicus was even groot als de sensitiviteit van PECARN. De studie vond plaats in een referentiecentrum voor kindertraumatologie, waar de prevalentie van klinisch belangrijke hersenletsels veel hoger is dan in de oorspronkelijke derivatiestudies.

Besluit van Minerva

Deze diagnostische, prospectieve studie evalueert de accuraatheid van 3 klinische beslisregels (PECARN, CATCH et CHALICE) bij een cohort patiënten jonger dan 18 jaar die zich op een pediatrie spoeddienst aanbieden met een hoofdletsel. De studie toont aan dat de 3 beslisregels in hoge mate accuraat zijn voor de diagnose van een klinisch belangrijk hersenletsel. Hiervoor heeft PECARN een betere uitsluitende kracht dan de 2 andere beslisregels.

Voor de praktijk

De richtlijn van NICE over de evaluatie en de aanpak van hoofdletsels stelt op basis van consensus een reeks risicofactoren voor om te kunnen bepalen wanneer er snel een CT-scan van de hersenen dient te gebeuren (9). Die risicofactoren komen overeen met de risicofactoren van de CATCH-beslisregel die ontwikkeld werd in Engeland maar daar nog niet gevalideerd is. De richtlijn beveelt een CT-scan van de hersenen aan binnen het uur bij alle kinderen die bij het eerste onderzoek lager scoren dan 14 op de Glasgow Coma Scale (GCS).

De hier besproken prospectieve cohortstudie van goede methodologische kwaliteit vergelijkt 3 klinische beslisregels bij kinderen met een recent hoofdletsel. De (dubbele) PECARN-beslisregel (respectievelijk voor kinderen jonger dan 2 jaar en voor kinderen van 2 tot 18 jaar) voor kinderen met een hoofdletsel die zich aanbieden binnen de 24 uur na het letsel en die 14 tot 15 punten scoren op de GDS, is gevalideerd bij verschillende pediatrie populaties jonger dan 18 jaar. Bij de vergelijking van de 3 beslisregels blijkt dat PECARN zowel in de hier besproken studie als in een andere, een betere sensitiviteit heeft en performanter is om de diagnose van klinisch belangrijk hersenletsel uit te sluiten dan de andere klinische beslisregels.

* Drie klinische beslisregels: PECARN, CATCH en CHALICE

PECARN (Pediatric Emergency Care Applied Research Network)

De klinische beslisregel van PECARN laat toe om bij patiënten jonger dan 18 jaar die zich aanbieden binnen de 24 uur na het oplopen van een hersenletsel en die 14 tot 15 punten scoren op de GCS, de uitvoering van een CT-scan te vermijden door het risico van een klinisch belangrijk hersenletsel uit te sluiten. Een klinisch belangrijk hersenletsel is in deze beslisregel gedefinieerd als: overlijden door hersentrauma, noodzaak van neurochirurgische interventie, intubatie van meer dan 24 uur of hospitalisatie gedurende minstens 2 nachten wegens hersenletsel. De PECARN-beslisregel heeft 2 luiken: een beslisregel voor kinderen jonger dan 2 jaar en een beslisregel voor kinderen van 2 jaar of ouder. Beide beslisregels bevatten 7 voorspellende factoren (GCS-score < 15, een ander teken van verandering van mentale status, palpabele schedelfractuur, schedelhematoom, bewustzijnsverlies in de 5 dagen ervoor, letsel veroorzaakt door ernstig ongeval, abnormaal gedrag volgens de ouders). Bij kinderen met een GCS-score van 14 of met een ander teken van verandering van mentale toestand of

met een palpabele schedelfractuur wordt een CT-scan van de hersenen uitgevoerd, terwijl de uitkomst van de andere predictieve factoren de keuze laat tussen observatie of een CT-scan.

Referentie: Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *Lancet* 2009;374:1160-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61558-0

CATCH (Canadian Assessment of Tomography for Childhood Head Injury)

De CATCH-beslisregel laat toe om bij kinderen met een mineur hoofdletsel de uitvoering van een CT-scan van de hersenen te vermijden door de noodzaak van een neurochirurgische interventie binnen de 7 dagen na het letsel uit te sluiten. De auteurs geven 4 voorspellende factoren aan die wijzen op een verhoogd risico (van de noodzaak van een neurochirurgische interventie) en 3 voorspellende factoren die wijzen op een middelhoog risico (van hersenletsel op CT-scan).

De 4 voorspellende factoren die wijzen op een hoog risico van de noodzaak van een neurochirurgische interventie:

1. GCS-score <15 2 uur na het letsel
2. vermoeden van open schedelfractuur of impressiefractuur
3. anamnese van verergerde hoofdpijn
4. prikkelbaarheid bij onderzoek.

De 3 voorspellende factoren die wijzen op een middelhoog risico van hersenletsel op CT-scan:

5. elk teken van schedelbasisfractuur (bijvoorbeeld verlies van hersenvocht uit de neus)
6. groot hematoom op de hoofdhuid met zwelling
7. letsel veroorzaakt door gevaarlijke omstandigheden (bijvoorbeeld: val met de fiets zonder een helm te dragen).

Referentie: Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, et al ; Pediatric Emergency Research Canada (PERC) Head Injury Study Group. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury. *CMAJ* 2010;182:341-8. DOI: 10.1503/cmaj.091421

CHALICE (Children's head injury algorithm for the Prediction of Important Clinical Events)

CHALICE is een diagnostische beslisregel die toelaat om bij kinderen jonger dan 16 jaar na anamnese of tekenen van hoofdletsels, een klinisch belangrijk intracranieel letsel uit te sluiten. Een klinisch belangrijk intracranieel letsel is gedefinieerd als overlijden als gevolg van het letsel, noodzaak van neurochirurgische interventie, duidelijk teken van anomalie op CT-scan. De voorspellende factoren (6 factoren voor de anamnese, 5 factoren voor het klinisch onderzoek en 3 factoren voor de omstandigheden van het letsel) geven aan wanneer een CT-scan nodig is. De derivatie van deze beslisregel gebeurde in een studie waaraan 10 ziekenhuizen in het noordoosten van Engeland deelnamen.

Referentie: Dunning J, Daly JP, Lomas JP, et al; Children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events study group. Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury in children. *Arch Dis Child* 2006;91:885-91. DOI: 10.1136/adc.2005.083980

Glasgow Coma Scale (GSC)

De Glasgow-comaschaal evalueert het bewustzijnsniveau en het neurologisch functioneren van een persoon en is initieel ontwikkeld voor personen met een hoofdletsel. De schaal omvat 3 domeinen: ogen openen (van 1 tot 4 punten), verbale respons (van 1 tot 5 punten met aanpassing van de criteria voor kinderen jonger dan 5 jaar) en motorische respons (van 1 tot 6 punten). Een score van 15 komt overeen met een normaal bewustzijn en een score van 3 wijst op diepe coma.

Referenties zie website

Klinisch en anatomisch nut van trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon voor gonartrose?

Referentie

McAlindon T, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1967-75. DOI: 10.1001/jama.2017.5283

Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professor
émérite de Chirurgie Orthopédique, UCL

Klinische vraag

Hebben trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar een gunstig effect op kniepijn en op de anatomische evolutie van het kraakbeen bij patiënten met symptomatische gonartrose?

Achtergrond

Gonartrose komt frequent voor bij 45-plussers. In de pathogenese van artrose is er behalve de mechanische factoren ook een inflammatoire component die zich manifesteert in synovitis en gewrichtszwelling. Door hun anti-inflammatoir effect worden intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties toegepast om de inflammatoire component van de aandoening te behandelen. Op die manier zouden corticosteroïdinfiltaties niet alleen symptomatisch werken maar zouden ze ook een beschermend effect hebben op het kraakbeen (1). Deze hypothese wordt afgezwakt door het anti-anabolische effect van lokale corticosteroïden op gezond kraakbeen (2). De hier besproken studie wil het effect evalueren van intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties op kniepijn en op de evolutie van het kraakbeen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen ouder dan 45 jaar; met gonartrose op basis van de criteria van het American College of Rheumatology; Kellgren-Lawrence-stadia 2 of 3 (3) voor radiografische ernst; pijn in de knie ≥ 2 maar ≤ 8 op de subschaal voor pijn van de WOMAC-vragenlijst (score van 0 tot 12) (4); ultrasonografisch bewijs van synovitis of zwelling in de knie; bereidheid van de deelnemers om te stoppen met pijnmedicatie in de 48 uur vóór iedere evaluatie
- exclusiecriteria: patiënten met andere inflammatoire pathologie, voorgeschiedenis van septische artritis of osteonecrose; chronische of recente behandeling met orale corticosteroïden, doxycycline, indometacine, glucosamine of chondroïtine; intra-articulaire infiltraties met corticosteroïden of hyaluronzuur in de 3 maanden vóór de studie-aanvang; patiënten met onvoldoende gecontroleerde diabetes, HIV-infectie of hypertensie; patiënten met contra-indicatie voor NMR-scan (nucleaire magnetische resonantiescan)
- randomisatie van 140 volwassenen op 445 gescreende personen; gemiddelde leeftijd van 58 jaar (SD 8); 54% vrouwen; gerekruteerd in ziekenhuizen en via lokale advertenties.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde RCT met **stratificatie** volgens de medische beeldvorming
- interventie (n=70): echogeleide intra-articulaire infiltraties met 40 mg triamcinolon om de 3 maanden gedurende 2 jaar; voorafgegaan door aspiratie van ≤ 10 ml synoviaal vocht
- controle (n=70): injectie met 1 ml zoutoplossing 0,9% om de 3 maanden gedurende 2 jaar

- evaluatie op basis van een 3-maandelijke klinische vragenlijst (WOMAC: evaluatie van het stappen), een klinisch onderzoek van de knie en een NMR van het kraakbeen van de knie om de 12 maanden
- studieduur: 2 jaar.

Uitkomstmeting

- elementen van de primaire uitkomstmaten: verandering in kraakbeenvolume, kniepijn en functioneren van de knie
- secundaire uitkomstmaten: alle andere eindpunten waren secundaire uitkomstmaten met een verkennend karakter; ongewenste effecten; hypertensie
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 11 patiënten in de interventiegroep en 10 patiënten in de controlegroep
- finale evaluatie van 59 patiënten in de interventiegroep en 60 patiënten in de controlegroep
- primaire uitkomstmaten:
 - geen statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen in kniepijn en kniefunctie: gemiddeld verschil tussen de onderzoeksgroepen van -0,64 (95% BI van -1,6 tot 0,29; p=0,17)
 - evolutie van de dikte van het kraakbeen: meer kraakbeenverlies in de triamcinolongroep (-0,21 mm) dan in de controlegroep (-0,10 mm): verschil van -0,11 mm (95% BI van -0,20 tot -0,03 mm; p=0,01); het verschil is gering maar statistisch significant
- secundaire uitkomstmaten: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen in erosie van het kraakbeen, letsels van de weke delen, aspecten van de trabeculae of effusievolume; meer oppervlakkige fibrillatie van het gewrichtskraakbeen in de controlegroep
- geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten, maar meer mineure ongewenste effecten (milde cellulitis, pijn op de injectieplaats) in de controlegroep (63 versus 52 in de triamcinolongroep); 5 ongewenste effecten in de interventiegroep en 3 in de controlegroep waren toe te schrijven aan de behandeling
- geen verschil in eerste diagnose van hypertensie of verergering van bestaande hypertensie tussen beide onderzoeksgroepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met gonartrose, trimestriële intra-articulaire infiltraties gedurende 2 jaar met triamcinolon leiden tot meer kraakbeenverlies dan intra-articulaire injecties met een zoutoplossing en geen significant verschil geven in kniepijn. Deze bevindingen onderbouwen de behandeling met intra-articulair triamcinolon niet voor patiënten met symptomatische gonartrose.

Financiering van de studie

National Institute for Arthritis and Musculoskeletal Disorders and Skin Diseases; National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Opmerkingen over de geneesmiddeleninterventie

Voor de behandeling van gonartrose zijn trimestriële infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar niet gebruikelijk in de klinische praktijk. Deze behandeling is voorbehouden voor de inflammatoire fase van de aandoening, namelijk voor de behandeling van hinderlijke en pijnlijke hydrops articularis die zich incidenteel voordoet in het verloop van de aandoening. In België worden hiervoor

methylprednisolonacetaat (Depo-Medrol®) en triamcinolon (Albicort®, Kenacort A®) gebruikt. De dosering van methylprednisolonacetaat is 40 mg per flacon en van triamcinolon 50 mg per flacon van 5 ml wat overeenkomt met 10 mg/ml. In de hier besproken studie dienden de onderzoekers triamcinolon toe aan een hoger geconcentreerde dosis van 40 mg/ml. Deze concentratie is niet beschikbaar in België en wordt dan ook niet toegepast. De interventie in deze studie sluit dus niet onmiddellijk aan bij de gangbare klinische praktijk in België.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op correct beschreven hypothesen, zowel op het fysiopathologische als op het klinische vlak. De in- en exclusiecriteria zijn consistent en de uitkomstmaten relevant voor de vooropgestelde hypothesen. De klinische en anatomische evolutie is geëvalueerd op basis van eerder gevalideerde meetinstrumenten. De WOMAC-vragenlijst is goed bekend (4).

Voor de evaluatie van het kraakbeenvolume op basis van NMR gebruikten de auteurs de methode die gepubliceerd en gevalideerd is door Zhang et al. in 2014 (5) en in 2015 (6).

Raynaud et al. hadden in 2003 aangetoond dat het mogelijk is om op basis van NMR het kraakbeenvolume te meten bij gonartrose (7).

Een studieduur van 2 jaar lijkt logisch voor een chronische aandoening, ook al zou men kunnen hopen op een langere onderzoeksduur. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention-to-treat-principe en ze beschrijven hun resultaten op een duidelijke manier. De besluiten zijn geformuleerd in functie van de doelstelling van het onderzoek en komen overeen met de resultaten die de auteurs vaststelden.

Interpretatie van de resultaten

Het uitgangspunt van dit onderzoek is gebaseerd op de paradox van de rol van inflammatie in de pathogenese van gonartrose, een aandoening met in hoofdzaak een mechanische oorzaak. De veronderstelling is dat de inflammatie die veroorzaakt wordt door los weefselmateriaal in het gewricht, de afbraak van kraakbeen versnelt. Dit chondrolytische effect zou tegengegaan kunnen worden door toediening van corticosteroïden. Met andere woorden, kan de behandeling van de inflammatie met intra-artculaire corticosteroïden een positief effect hebben op het behoud van het kraakbeenvolume, rekening houdend met het feit dat corticosteroïden niet alleen een anti-inflammatoir effect hebben, maar ook een katabool effect op het collageen weefsel?

Het antwoord hierop is dat het anti-anabole effect domineert en dat regelmatige corticosteroïdinfiltaties dus geen gunstig effect hebben op het behoud van het kraakbeenvolume van de knie.

Resultaten in perspectief

- *Fysiopathologisch perspectief*

In 1994 publiceerden Pelletier et al. een studie waarin ze suggereerden dat intra-artculaire toediening van methylprednisolonacetaat een gunstig effect zou kunnen hebben op de evolutie van het gewrichtskraakbeen bij honden (8). In een later gepubliceerde meta-analyse gaven andere auteurs kritiek op experimentele dierenstudies die de evolutie van het kraakbeen onderzochten (9). Volgens hen verschillen de resultaten naargelang de dieren: konijnen reageren minder goed dan honden.

Raynaud et al. (bij wie een auteur die ook had deelgenomen aan de studie bij dieren van 1994) publiceerden in 2003 de resultaten van een parallelle studie bij mensen om het effect na te gaan van intra-artculaire corticosteroïden op de radiologische evolutie van de gewrichtsruimte (10,11). Ze randomiseerden 68 patiënten met primaire gonartrose over een groep met intra-artculaire toediening van triamcinolon (n=34) en een groep met toediening van een zoutoplossing (n=34). De auteurs besloten dat intra-artculaire infiltaties met 40 mg triamcinolon om de 3 maanden gedurende 2 jaar geen negatief effect hadden en dat deze herhaalde infiltaties klinisch effectief waren voor de verlichting van de symptomen van gonartrose. Deze kleine studie was methodologisch zwak omdat de auteurs standaard radiografie gebruikten om de evolutie van gonartrose te evalueren.

De hier besproken studie gebruikt een meer precieze methode om het kraakbeenvolume te meten en toont aan dat intra-artculaire corticosteroïdinfiltaties leiden tot kraakbeenverlies.

- *Klinisch perspectief*

In 2006 besloot Minerva op basis van een meta-analyse van Arroll et al. dat intra-articulaire infiltraties met corticosteroïden bij patiënten met gonartrose versus placebo gedurende één week verbetering gaven van de pijn (12,13). De meta-analyse includeerde kleinschalige en klinisch sterk heterogene studies. Er was onvoldoende evidentie voor een effect op lange termijn en gegevens over veiligheid ontbraken. Op basis van de beschikbare evidentie besloten we dat er geen plaats was voor intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties als behandeling van gonartrose in de eerste lijn.

In 2016 gaven we ook kort commentaar op een RCT die het effect onderzocht van de toediening van corticosteroïdinfiltaties 2 weken voor de aanvang van een oefenprogramma (14,15). Hieruit bleek dat corticosteroïdinfiltaties geen meerwaarde hadden bovenop het positieve effect van oefeningen op pijn en functionele capaciteiten.

Besluit van Minerva

Deze RCT is methodologisch correct opgezet. Trimestriële intra-articulaire infiltraties met triamcinolon gedurende 2 jaar hebben versus injecties met een zoutoplossing niet alleen geen significant verzachtend effect op kniepijn, maar veroorzaken ook meer kraakbeenverlies.

Voor de praktijk

Horen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties dan niet thuis in het therapeutische arsenaal van gonartrose? NICE beveelt geen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties aan bij patiënten met artrose (16). Sommige richtlijnen raden zowel farmacologische (pijnstilling, intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties) als niet-farmacologische behandelingen aan (17,18). Herhaalde infiltraties over een lange periode zijn zeker te vermijden.

Hoewel dit buiten het kader van deze bespreking valt, kunnen intra-articulaire corticosteroïdinfiltaties toch helpen om de inflammatoire periode te overbruggen en een hinderlijke gewrichtszwelling te verminderen.

Merkmamen

- triamcinolon: Kenacort A®, Albicort®

Referenties zie website



Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes?

Referentie

Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et clinique rationnelle des hôpitaux publics du Pays de Charleroi (GERHPAC), CHU de Charleroi et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Door de gevolgen op het vlak van cardiovasculaire complicaties vormt de toename in incidentie van type 2-diabetes ontegensprekelijk een belangrijk gezondheidsprobleem. Iedere preventieve maatregel met een bewezen effect op de maatschappelijke impact van type 2-diabetes is dus een positieve stap. Voor de preventie van type 2-diabetes zijn er 2 mogelijke strategieën:

- ofwel screening en vroegtijdige behandeling (de 'screen and treat'-optie) (1,2) waarbij een populatie met een hoog risico van diabetes gescreend wordt en een individuele behandeling krijgt (1); deze optie wordt aanbevolen in de V.S., Australië en het V.K.
- ofwel een aanpak op bevolkingsniveau die zich richt op omgevingsfactoren (socio-cultureel, socio-economisch, sportinfrastructuur...) waarbij getracht wordt om op een adequate manier iedereen te bereiken (3).

Barry et al. publiceerden in 2017 een meta-analyse waarin ze het effect evalueren van de 'screen and treat'-optie voor prediabetes (of intermediaire hypoglykemie) (4).

De auteurs groeperen de belangrijkste gegevens van hun meta-analyse onder 3 items die we hier samenvatten:

1. Meta-analyse over de diagnostische **accuraatheid** van testen voor de opsporing van prediabetes

- HbA1c (als opsporingstest) heeft in vergelijking met de orale glucosetolerantietest (**gouden standaard**) een **sensitiviteit** van 0,49 (95% BI van 0,40 tot 0,58) en een **specificiteit** van 0,79 (95% BI van 0,73 tot 0,84) (23 studies)
- nuchtere glykemie (als opsporingstest) heeft in vergelijking met glykemie 2 uur na de glucoseprovocatie (gouden standaard) een sensitiviteit van 0,25 (95% BI van 0,19 tot 0,32) en een specificiteit van 0,94 (95% BI van 0,92 tot 0,96) (19 studies).

2. Prevalentie van prediabetes (5 studies)

- De deelnemers kregen de diagnose prediabetes als 1 van de 3 testen (HbA1c, nuchtere glykemie en glykemie 2 uur na de glucoseprovocatie) positief was volgens de criteria voor prediabetes van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) of van de American Diabetes Association (ADA). Volgens de criteria van de WGO had 27% en volgens de ADA 54% van de onderzochte populatie prediabetes. Er was weinig overeenkomst tussen de resultaten van de 3 testen voor de identificatie van prediabetes.

3. Meta-analyse over het effect van interventies (leefstijlinterventies, metformine) op de ontwikkeling van diabetes bij patiënten met prediabetes op basis van de orale glucosetolerantietest of van antecedenten van zwangerschapsdiabetes

- relatieve risicoreductie in de leefstijlinterventiegroep:

- over 6 maanden tot 2 jaar (7 studies): relatieve risicoreductie van 31% RRR (95% BI van 15 tot 44); NNT van 33 met 95% BI van 23 tot 67
 - over 3 tot 6 jaar (13 studies): relatieve risicoreductie van 37% (95% BI van 28 tot 46); NNT van 12 met 95% BI van 10 tot 15
 - relatieve risicoreductie van 20% (95% BI van 8 tot 31) in de periode na de studies
 - geen significant verschil tussen leefstijlinterventies en controle bij vrouwen met een voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes
- relatieve risicoreductie in de metforminegroep (4 studies): 26% (95% BI van 16 tot 35); NNT van 14 met 95% BI van 10 tot 22.

Deze systematische review met meta-analyses heeft enkele methodologische beperkingen. De methodologische kwaliteit van de studies over de diagnostische accuraatheid van de screeningstesten is relatief goed geëvalueerd op basis van de QUADAS-2 (5). De meeste studies scoorden goed voor generaliseerbaarheid naar de eerste lijn. De heterogeniteit van de geïncludeerde studies was echter aanzienlijk wat erop wijst dat de performantie van de screeningstesten erg verschillend is naargelang de populatie.

De auteurs kenden een niveau van bewijskracht toe aan de resultaten op basis van GRADE (6). Voor progressie naar diabetes bij interventies met metformine was de kwaliteit van de bewijskracht matig en bij leefstijlinterventies gering. Dat betekent dat de relatieve risicovermindering die vastgesteld is in de meta-analyses kan afwijken van de risicoreductie in de dagelijkse praktijk, vooral omdat het hier gaat om een niet-representatieve populatie (gerekruteerd op vrijwillige basis).

Besluit

De diagnostische accuraatheid van eenvoudige testen (HbA1c en nuchtere glykemie) voor de opsporing van prediabetes is matig. De populaties die met deze testen geïdentificeerd worden als prediabetespatiënten, variëren aanzienlijk naargelang de gebruikte criteria. Er bestaat dus een risico om spontaan interventies op te zetten bij vals-positieve patiënten en om niets te ondernemen bij vals-negatieve patiënten. De orale glucosetolerantietest is de gouden standaard, maar is minder eenvoudig af te nemen. Metformine en leefstijlinterventies hebben enig preventief effect op de ontwikkeling van diabetes, maar het klinische effect is waarschijnlijk overschat. Voor vrouwen met zwangerschapsdiabetes in de voorgeschiedenis is het niet mogelijk om besluiten te formuleren. De optie om te screenen en vroegtijdig te behandelen riskeert dus weinig effectief te zijn voor de preventie van type 2-diabetes.

Voor de praktijk

De SSMG publiceerde in 2015 aanbevelingen voor de aanpak van type 2-diabetes (7). Deze aanbeveling gebruikt de criteria van de WGO voor de diagnostiek van prediabetes. SSMG beveelt een opportunistische screening aan om type 2-diabetes op te sporen (bepaling van het risico op basis van de FINDRISK-score).

De hier besproken systematische review toont de intrinsieke beperkingen aan van de aanbevolen testen. Systematisch screenen heeft geen effect op cardiovasculaire uitkomstmaten na 10 jaar (1,2) en dat bevestigt dat de argumentatie voor screening zwak is (8). We moeten aanvaarden dat het cardiovasculaire risico weinig gerelateerd is aan de gemiddelde glykemie (9) en dus meer aandacht besteden aan de andere cardiovasculaire risicofactoren.

Referenties zie website