

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Oktober 2013
volume 12 ~ nummer 8
www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Overdiagnose Barbara Michiels	92
MINERVA	Kan een klinisch scoresysteem coronaire hartziekte uitsluiten bij patiënten met pijn op de borst? Rudy Bruyninckx	93
	Meerwaarde van een multicomponente psychosociale interventie bij milde ziekte van Alzheimer? Bram Vermeulen	95
	Magnesium tegen spierkrampen Barbara Michiels	97
	Is er nog plaats voor bèta-blokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden? Paul De Cort	99
	Laterale epicondylitis: is er na één jaar nog effect merkbaar van één corticosteroïdinfiltratie en/of kinesitherapie? Erwin Van De Vijver	101
EBM-BEGRIPPEN	Propensity Score Matching Tom Poelman	103
VERKLARENDE WOORDENLIJST		104



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: www.isdbweb.org



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

Redactie

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Pascal Semaille, Erwin Van De Vijver

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~ UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~ 09 332 24 55
~ redactie@minerva-ebm.be

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be of anne.dewaele@uclouvain.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijks email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

Overdiagnose

“Iedere gezonde mens is een zieke mens die niet beter weet”¹

In het besluit van een recente duiding in Minerva^{2,3} lezen we: “... de nettowinst van screeningsmammografie heeft hoogstens een beperkte invloed op de mortaliteit door borstkanker en heeft ongetwijfeld geen enkele invloed op borstkanker in een vergevorderd stadium. Dat alles ten koste van 30% overdiagnose ...”. Meer en meer valt de term ‘overdiagnose’, maar wat wordt hiermee precies bedoeld? Overdiagnose is in principe een schadelijk neveneffect van medisch diagnostisch handelen. Maar, het kan ook slaan op het genereren van nieuwe diagnoses of ‘disease mongering’, meestal als gevolg van de promotie van nieuwe geneesmiddelen. Dit thema kwam al eerder aan bod in Minerva⁴. In dit editoriaal willen we de term ‘overdiagnose’ dan ook beperken tot de (vals-) positieven van een diagnostische test⁵.

Echt- en vals-positieven

Om te beginnen moeten we meteen het verschil tussen ‘echt’-positieven en ‘vals’-positieven in herinnering brengen⁶. Bijvoorbeeld: agressieve borsttumoren die bij vrouwen gelukkig niet zoveel voorkomen (0,1%)³, zullen leiden tot voortijdige sterfte wanneer ze te laat ontdekt worden. Elk borstkankerscreeningsprogramma heeft dan ook het nobele doel om net deze agressieve en potentieel fatale tumoren voortijdig op te sporen en te behandelen. Vijftig jaar geleden werden technische onderzoeken zoals mammografie ingeschakeld op het moment dat er klinische aanwijzingen waren voor een mogelijke tumor. Nadat we erin slaagden de nadelen van mammografie tot een minimum te beperken en haar resolutie te doen toenemen, zijn we deze technische diagnosemiddelen ook voor een gezonde populatie gaan gebruiken (=screening). Dit had echter voor gevolg dat het aantal ontdekte tumoren aanvankelijk toenam (van 214 naar 328 op 100 000), maar dat de proportie potentieel fatale tumoren ging dalen (relatief van 48% naar 29%; 8 fatale tumoren werden vermeden bij de 114/100 000 extra ontdekte tumoren)³. De echt-positieven van de screening van een gezonde populatie hebben niet dezelfde uitkomst als de echt-positieven van de klassieke diagnosestelling. We spreken niet meer over hetzelfde ziekteverloop en misschien niet meer over dezelfde ziekte. De vals-positieven, waarover meestal gesproken wordt in de screeningsprogramma’s, zijn meestal geen tumoren maar artefacten die foutief als tumor bestempeld zijn. In de realiteit echter beschouwt men de mix van fatale en niet-fatale tumoren als echt-positief, mede omdat we nog niet volledig in staat zijn om bij de initiële diagnose een onderscheid te maken tussen fatale en niet-fatale tumoren. Mochten we alleen de fatale tumoren als uitkomst nemen, zouden de niet-fatale tumoren van ‘echt’-positief naar de rubriek ‘vals’-positief verschuiven en bij de artefacten opgeteld worden, waardoor de ‘overdiagnose’ toeneemt (30% bij Bleyer³, 52% bij Jorgensen⁷). Hét probleem dat zich hierbij stelt is dat we een meestal ingrijpende therapie zoals chirurgie, chemotherapie en radiotherapie, hoewel momenteel met een betere performantie, toepassen op alle nieuw ontdekte tumoren ongeacht hun prognose. Daarnaast creëren we problemen zoals angstinductie, een toename van het aantal ‘zieke’ personen, het gebruik van bijkomende testen zoals biopsies en van therapieën die soms ernstige nadelen hebben en de levenskwaliteit levenslang kunnen beïnvloeden en een belangrijke meeruitgave voor de gezondheidszorg betekenen. De nadelen van screening dreigen de voordelen te overschrijden. In de meeste studies die rapporteren over borstkankerscreening^{7,8} wordt dit onderscheid niet gemaakt en gaat men

ervan uit dat alle gevonden tumoren potentieel fataal zijn, waardoor het aandeel vals positieven met overbehandeling aanvaardbaar lijkt.

Bij prostaatkanker werd dit probleem wel erkend en verholpen met de strategie van zorgvuldige opvolging en afwachting als mogelijke beleidsoptie^{9,10}. Tevens wordt prostaatkankerscreening niet meer algemeen gepropageerd, wat voor sommige artsen en patiënten nog altijd moeilijk te aanvaarden is¹¹.

Om over na te denken

Als we bijvoorbeeld op het microscopische niveau ons bloed op klontervorming zouden kunnen screenen, zouden we bij iedereen micro-embolen terugvinden⁵. Dat zou dan betekenen dat iedereen bloedverdunders moet nemen en niemand nog het label ‘gezonder’ heeft. We laten het aan uw verbeelding over wat dit betekent voor de volksgezondheid. Hoewel dit voorbeeld extreem en karikaturaal overkomt, verschuiven we langzaam naar meer en ‘beter’ screenen.

Het gebruik van nieuwe hoog-sensibele technologische diagnostische middelen in een populatie die geen klachten heeft, eist een belangrijke mate van zorgvuldigheid, vooral als deze technieken niet in staat zijn onderscheid te maken tussen potentieel fatale en niet-fatale aandoeningen. Anders zal dit gegarandeerd leiden tot een daling in de ernstgraad van de te behandelen ziekte en dus tot overdiagnose, waarbij de nadelen van een agressieve therapie de voordelen overschrijden. De criteria van Wilson en Jungner, die onder andere de nadruk leggen op de specificiteit van een test voor vroege opsporing om screening te kunnen verantwoorden, blijven dus zeer actueel¹². Nochtans is die evolutie naar het gebruik van nieuwe diagnostische middelen erg verleidelijk, zeker als de nieuwe test de belofte inhoudt dat we alle potentieel ernstige aandoeningen kunnen opsporen, een belofte die de media graag gretig en ongenueanceerd verspreiden. We zijn ook geëvolueerd naar een maatschappij waarbij de objectieve technische resultaten als veel betrouwbaarder worden gekwalificeerd dan een klassiek klinisch oordeel. Van de clinicus wordt verwacht dat zij het moeilijke concept ‘vals-positief’ uitleggen aan hun patiënten op een manier die moet voorkomen dat de patiënt afhaakt. Maar wordt het geen tijd om een andere preventiekoers te varen? Of zijn onze angsten groter dan onze ratio?

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Kan een klinisch scoresysteem coronaire hartziekte uitsluiten bij patiënten met pijn op de borst?

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van de Marburg Heart Score bij patiënten die de huisarts consulteren omwille van pijn op de borst?

Referentie Haasenritter J, Bösner S, Vaucher P, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract* 2012;62:e415-21.

Duiding Rudy Bruyninckx, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KULeuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Achtergrond

Uit prospectief, observationeel onderzoek is gebleken dat de prevalentie van pijn op de borst in de huisartspraktijk 0,7 tot 2,7% bedraagt. In 12,8 tot 14,6% van de gevallen zou het daarbij gaan om een symptoom van coronaire hartziekte^{1,2}. Bij aanwezigheid van aanhoudende uitstralende, drukkende retrosternale pijn met kortademigheid, nausea/braken, bleekheid, hevig zweten, hypotensie, bradycardie is de diagnose van een acuut coronair syndroom waarschijnlijk en is onmiddellijke verwijzing aanbevolen³⁻⁶. Wanneer de klachten echter minder duidelijk zijn, is het stellen van de diagnose en de keuze van de behandeling veel moeilijker. Als hulpmiddel om coronaire hartziekte uit te sluiten ontwikkelden Bösner et al. een klinisch scoresysteem⁷, bestaande uit vijf anamnestiche en klinische bevindingen. De externe validiteit van deze klinische predictieregel is nog onvoldoende aangetoond.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 939 patiënten ouder dan 35 jaar (gemiddelde leeftijd 59,5 (SD 13,9) jaar) die 56 huisartsen in de streek van Hesse (Duitsland) over een periode van 12 weken consulteerden wegens pijn op de borst; 51,5% vrouwen; 26,2% had een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte; 50,2% had hypertensie; 13,5% had diabetes mellitus; 40,5% had dyslipidemie; 19,5% rookte
- exclusiecriteria: pijn op de borst door trauma, pijn op de borst langer dan een maand of hiervoor reeds eerder verder onderzocht.

Onderzoekopzet

- cross-sectionele diagnostische studie
- de huisartsen bepaalden de **Marburg Heart Score** (MHS) (indextest) bij alle patiënten
- de studieverpleegkundigen contacteerden telefonisch na 6 weken en na 6 maanden alle patiënten en huisartsen om te vragen naar de evolutie van de pijn, verdere onderzoeken en behandelingen waaronder medicatie en hospitalisaties, ontslagbrieven van specialisten en ziekenhuizen
- op basis van deze gegevens besliste een expertenteam (met minstens 1 huisarts) of de thoracale pijn door een coronaire hartziekte (CHD) veroorzaakt was (referentietest).

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV), oppervlakte onder de ROC curve (AUC) van de Marburg Heart Score voor de diagnose van een coronaire hartziekte
- sensitiviteitsanalyse van niet-conclusieve resultaten.

Resultaten

- van de 939 geïncludeerde patiënten kwamen er 853 in aanmerking voor berekening van de MHS-score (indextest); 59 patiënten weigerden deelname; 15 hadden pijn op de borst door trauma; bij 12 was er geen follow-up mogelijk (patiënten en/of huisartsen konden telefonisch niet bereikt worden)
- voor 9 patiënten kon de MHS-score niet berekend worden; voor 12 patiënten was de uiteindelijke diagnose (referentietest) niet-conclusief
- van de 832 patiënten waarvan een MHS-score bekend was en waarbij ook de diagnose conclusief was hadden er 92 (11%) een diagnose van coronaire hartziekte, waarvan 12 (1,4%) een acuut coronair syndroom

- 10 patiënten met een MHS-score <3 hadden toch een coronaire hartziekte (vals-negatieven), waarvan 4 een acuut coronair syndroom
- 270 patiënten met een MHS-score ≥3 hadden geen coronaire hartziekte (vals-positieven); hiervan werden er 28 (10,4%) naar de spoedgevallen en 67 (24,8%) naar de specialist doorverwezen
- met een afkapwaarde van 3 bedroeg de AUC voor de MHS-score 0,84 (95% BI van 0,80 tot 0,88), de sensitiviteit 89,1% (95% BI van 81,1 tot 94,0), de specificiteit 63,5% (95% BI van 60,0 tot 66,9), de positief voorspellende waarde 23,3% (95% BI van 19,2 tot 28,0), de negatief voorspellende waarde 97,9% (95% BI van 96,2 tot 98,9), de positieve likelihoodratio 2,44 (95% BI van 2,17 tot 2,75) en de negatieve likelihoodratio 0,17 (95% BI van 0,10 tot 0,31).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de Marburg Heart Score kan aanbevolen worden voor de klinische praktijk wegens haar diagnostische accuraatheid, haar generaliseerbaarheid en haar gebruiksvriendelijkheid.

Financiering van de studie Federal Ministry of Education and Research, Germany, dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

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

Methodologische beschouwingen

Deze diagnostische studie is methodologisch van goede kwaliteit. Aan de deelnemende artsen werd gevraagd om bij alle patiënten die zich consecutief met pijn op de borst aanmeldden, de Marburg Heart Score (de indextest) te bepalen. Een expertenteam besliste achteraf over het al dan niet hebben van een coronaire hartziekte. Dat deden ze op basis van onderzoeks- en behandelingsgegevens, door onderzoeksassistenten telefonisch opgevraagd bij de patiënten zelf en bij hun huisartsen. Indien nodig werden specialisten en ziekenhuizen rechtstreeks gecontacteerd. Deze 'uitgestelde' referentietest wordt aanvaard in dit soort huisartsgeneeskundig onderzoek met lage ziekteprevalentie en waarbij de gouden standaard (in casu coronarografie) te invasief of niet beschikbaar is⁸. Als gevolg van deze methode was het expertenteam uiteraard niet blind voor de indextest. De onderzoekers verdedigen deze keuze door te stellen dat zonder toegang tot de basisgegevens, het aantal verkeerde classificaties en het aantal inconclusieve diagnoses te hoog zou geweest zijn om betrouwbare resultaten op te leveren. Het aantal patiënten dat uitviel (n=12), waarbij geen MHS-score mogelijk was (n=9) en bij wie de uiteindelijke diagnose niet conclusief was (n=12), wordt duidelijk vermeld en was eerder gering (slechts 3,5%). De uitgevallen patiënten werden geëxcludeerd en het is niet duidelijk hoeveel hiervan een acuut coronair syndroom doormaakten. De patiënten bij wie geen MHS-score kon bepaald worden, zijn niet opgenomen in de analyse maar zijn wel verder opgevolgd. Slechts 1 patiënt bleek een coronaire hartziekte te hebben. De diagnostische accuraatheid wijzigde haast niet wanneer men in een sensitiviteitsanalyse rekening hield met de 12 niet-conclusieve diagnoses.

Interpretatie van de resultaten

In een cross-sectionele studie bij patiënten met pijn op de borst selecteerde men met behulp van een multivariate logistische regressieanalyse 5 elementen uit de anamnese en het klinische onderzoek die de basis vormden voor de Marburg Heart Score⁷. Met een afkapwaarde van 3 bereikte men een AUC van 0,87 (95% BI van 0,83 tot 0,91). De externe validatie gebeurde met retrospectieve klinische gegevens van een Zwitserse populatie bestaande uit 672 patiënten ≥ 16 jaar die 58 huisartspraktijken contacteerden omwille van pijn op de borst. De AUC bleek in deze populatie 0,90 (95% BI van 0,87 tot 0,93)⁷. Het feit dat men een andere vraag ("maak je je ongerust over de pijn op de borst?") gebruikte om het item "patiënt denkt dat de pijn op de borst van het hart komt" van de MHS-score te bepalen, maakt deze validatiestudie echter minder betrouwbaar. De huidige externe validatiestudie van methodologisch goede kwaliteit (zie hoger) bevestigt wel de accuraatheid van de MHS-score. De AUC van 0,84 (95% BI van 0,80 tot 0,88) verschilt weinig met deze van de derivatiestudie en de eerste validatiestudie⁷.

Deze studie is uitgevoerd in een huisartsensetting. De incidentie van acuut coronair syndroom komt ongeveer overeen met deze van een Belgische huisartspraktijk. Ook de verwijzingsgraad is vergelijkbaar met deze van een Belgische studie⁹ waarbij 14,8% van de patiënten met vermoeden van coronaire hartziekte dringend (10,4% in deze studie) en 25,8% van de patiënten niet dringend (24,8% in deze studie) verwezen werden. Dit alles maakt de resultaten waarschijnlijk extrapoleerbaar naar de Belgische huisartspraktijk.

De lage aantonende kracht van de MHS-score van 2,5 toont aan dat we ze niet kunnen gebruiken om coronaire hartziekte in de huisartspraktijk aan te tonen. 270 patiënten met een score

≥ 3 hadden immers geen coronaire hartziekte (vals-positieven). Bij patiënten die de huisarts consulteren met specifieke pijn op de borst (waarbij de prevalentie van coronaire hartziekte laag is) kan deze voorspellingsregel echter wel helpen om coronaire hartziekte uit te sluiten. De negatief voorspellende waarde bedroeg immers 97,9% en de ontkenkende kracht 6. Toch waren er 10 patiënten met een score < 3 die achteraf toch een coronaire hartziekte (vals-negatieven) hadden, waarvan 4 een acuut coronair syndroom. Geen van deze 10 patiënten overleed echter tijdens de follow-up.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch goed uitgevoerde cross-sectionele diagnostische studie kunnen we besluiten dat de Marburg Heart Score een valide instrument is om in de huisartspraktijk coronaire hartziekte bij volwassen patiënten met specifieke pijn op de borst uit te sluiten.

Voor de praktijk

Zowel de NHG-standaard als de CKS-aanbeveling^{3,4} raden aan om bij patiënten met pijn op de borst op basis van anamnese en klinisch onderzoek vooreerst een acuut coronair syndroom uit te sluiten. De Marburg Heart score kan helpen om coronaire hartziekte in de huisartspraktijk uit te sluiten bij patiënten met specifieke pijn op de borst. Deze score zou dus een handige aanvulling kunnen zijn bij de bestaande aanbevelingen.

Referenties

- Verdon F, Herzig L, Burnand B, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Medical Weekly* 2008;138:340-7.
- Bösner S, Becker A, Haasenritter J, et al. Chest pain in primary care: epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009;15:141-6.
- Rutten F, Balx C, Bruins Slot M, et al. NHG-Standaard Acuut coronair syndroom (eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:564-70.
- NICE-CKS. Angina. Last revised in May 2012.
- Claeys M, Vandekerchove Y, Bossaert L, et al. Richtlijnen over het beleid van acute thoracale pijn. *Tijdschr Geneesk* 2002;58:91-7.
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force of the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
- Bösner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295-300.
- Knottnerus J, Muris J. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. In: Knottnerus J, Buntinx F (eds.). *The evidence based of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research*. 2nd edn. Oxford, Hoboken NJ: Wiley-Blackwell Publishers/BMJ Books, 2009: 42/63.
- Bruyninckx R, Van den Bruel A, Aertgeerts B, et al. Why does the general practitioner refer patients with chest pain not-urgently to the specialist or urgently to the emergency department? Influence of the certainty of the initial diagnosis. *Acta Cardiol* 2009;64:259-65.

Meerwaarde van een multicomponente psychosociale interventie bij milde ziekte van Alzheimer?

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer én bij hun belangrijkste mantelzorger na 12 maanden het effect van een multicomponente psychosociale interventie in vergelijking met een gestructureerde opvolging alleen op levenskwaliteit, depressieve symptomen en geheugenstoornissen?

Referentie Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomized Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ* 2012;345:e4693.

Duiding Bram Vermeulen, Lucas - Centrum voor Zorgonderzoek en Consultancy, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Achtergrond

Mantelzorg maakt het mogelijk dat de zorg voor ouderen met dementie thuis wordt uitgebouwd, maar vaak wordt deze zorg geassocieerd met een verhoogd risico van somatische en psychiatrische gezondheidsproblemen¹. Verschillende studies konden een positief effect aantonen van psychosociale interventies bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer én bij hun mantelzorgers²⁻⁴. De resultaten zijn echter vaak tegenstrijdig en de kwaliteit van de studies is niet altijd optimaal. Daarnaast is er nog onvoldoende onderzocht of een vroege aangepaste interventie bestaande uit zowel counseling, educatie als ondersteuning bij zowel de patiënt met milde ziekte van Alzheimer als bij zijn mantelzorger, beschermt tegen depressieve symptomen, de levenskwaliteit verbetert en de cognitieve functies van de patiënt stabiliseert.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 330 dyaden van een thuiswonende patiënt met milde ziekte van Alzheimer + zijn belangrijkste mantelzorger, gerekruteerd in de eerstelijnszorg en in geheugenklinieken (5 Deense districten); gemiddelde leeftijd resp. 76 (SD 7) en 66 (SD 12) jaar; resp. 45 en 33% mannen
- inclusiecriteria: leeftijd \geq 50 jaar; sinds 12 maanden gekend met de diagnose van Alzheimerdementie volgens de DSM-IV- en de **NINCDS-ADRDA**-criteria; **MMSE**-score \geq 20; bereidheid van de belangrijkste mantelzorger om deel te nemen aan de studie
- exclusiecriteria: ernstige psychiatrische of somatische co-morbiditeit die deelname aan de interventie onmogelijk maakt, deelname aan andere interventiestudies, opgenomen in een woon- en zorgcentrum.

Onderzoeksofzet

- multicenter, enkelblinde RCT
- interventiegroep (n=163 dyaden): multicomponente interventie, aan elke dyade aangepast, gedurende 8 tot 12 maanden uitgevoerd en bestaande uit:
 - ~ tot 7 individuele counselingssessies (2 met patiënt en mantelzorger samen, 2 met beiden afzonderlijk, 1 met patiënt, mantelzorger en familie samen) met focus op copingstrategieën en patient empowerment
 - ~ 5 educatieve groepsessies met patiënten en mantelzorgers afzonderlijk waarbij men op een interactieve manier basisinformatie over de ziekte en haar gevolgen aanbrengt
 - ~ extra ondersteuning door telefonische contacten om de 3 tot 4 weken en het bijhouden van een dagboek
- controlegroep (n=167 dyaden): alleen gestructureerde opvolging (op 6 en 12 maanden) met algemene informatie en adviezen
- follow-up na 6 en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten voor de patiënt: verandering in **MMSE**-score, **CSDD**-score en **EQ-VAS**-score
- primaire uitkomstmaten voor de mantelzorger: verandering in **GDS**-score, **EQ-VAS**-score

- secundaire uitkomstmaten: quality of life scale for Alzheimer's disease; EQ-VAS (door patiënt zelf ingevuld); neuropsychiatric inventory questionnaire; Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living scale
- intention to treat analyse
- correctie voor **multiple testing**.

Resultaten

- studie-uitval van 54 dyaden; 32 in de interventie- versus 22 in de controlegroep
- in de interventiegroep kregen 118 dyaden (72%) de volledige interventie
- geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep, noch voor de primaire, noch voor de secundaire uitkomstmaten; noch na 6 maanden, noch na 12 maanden
- klein niet-significant verschil op de CSDD-score in het voordeel van de interventiegroep (p=0,015).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een multicomponente, gedeeltelijk aangepaste interventie met counseling, educatie en ondersteuning bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer en bij hun belangrijkste mantelzorger in vergelijking met gestructureerde opvolging alleen na 12 maanden en na correctie voor multiple testing geen significant effect oplevert. Het kleine positieve effect van de niet gecorrigeerde primaire uitkomstmaat voor depressieve symptomen bij de patiënt vraagt om verder onderzoek bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en co-morbiditeit van depressie.

Financiering van de studie National Board of Social Services at the Danish Ministry of Social Affairs; Danish Ministry of Health; Danish Health Foundation

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze RCT⁵ voldoet aan alle methodologische eisen van de Cochrane Collaboration. A priori werd de steekproefgrootte berekend. De randomisatie van de patiënten over de verschillende onderzoeksgroepen gebeurde blind (concealment of allocation). Gezien de aard van de interventie kon men alleen de effectbeoordeelaars blinderen voor het verdere verloop van de studie. De inclusiecriteria zijn nauwkeurig weergegeven en laten toe om patiënten met een twijfelachtige diagnose van ziekte van Alzheimer uit te sluiten. Door een tekort aan vroegere correct uitgevoerde onderzoeken met deze interventie bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer bestond er geen voorafgaandelijke consensus over de keuze van een primaire uitkomstmaat. De auteurs beschouwen hun studie dan ook als exploratief en gebruikten 3 verschillende primaire uitkomstmaten bij de patiënt en 2 bij de mantelzorger. Het is correct dat ze de resultaten gecorrigeerd hebben voor multiple testing. Ook werd er gecorrigeerd voor een ongelijke studie-uitval in beide groepen.

Interpretatie van de resultaten

Gegeven de chroniciteit en de gevolgen van de ziekte van Alzheimer zouden de voordelen op lange termijn van effectieve interventies in een vroeg stadium zeer groot kunnen zijn, zowel voor de patiënt als voor de mantelzorger. Counseling en het volgen van educatieve lessen op verplaatsing in een onderzoekscentrum is voor sommigen vaak een te hoge drempel. Daarom is het zinvol om psychosociale ondersteuning ook in te bedden in de ruimere dienstverlening aan huis⁶.

Deze studie kon geen significante resultaten aantonen van een multicomponente interventie bestaande uit counseling, informatieverstrekking en ondersteuning, noch op het vlak van preventie van depressieve symptomen en achteruitgang van de levenskwaliteit bij patiënten en hun mantelzorgers, noch op het vlak van cognitieve achteruitgang bij de patiënten. Hiervoor zijn verschillende verklaringen mogelijk. Vooreerst is de inclusie niet gebaseerd op de eventuele hulpvraag of hulpnood van de patiënt of de mantelzorger. De auteurs suggereren dat de interventie wel een positief effect zou kunnen gehad hebben indien men 'reeds aanwezige psychosociale problemen' bij de inclusiecriteria had opgenomen. Ook is de 'gestructureerde opvolging' in de controlegroep misschien al een soort interventie op zich, die het effect van bijkomende psychosociale ondersteuning maskeert. Het is bovendien mogelijk dat de studie te weinig power had om een effect na een relatief korte opvolgperiode van 6 en 12 maanden aan te tonen. Er was wel een niet-significante vermindering van de depressie-score bij de patiënten. Gegeven de hoge co-morbiditeit tussen de ziekte van Alzheimer en depressie⁷ die op zich de cognitieve achteruitgang kan versnellen⁸, is deze bevinding relevant en nodigt ze uit tot verder onderzoek.

De auteurs waarschuwen tenslotte dat kwantitatieve studies de meerwaarde van psychosociale interventies niet volledig in kaart kunnen brengen, bijvoorbeeld op het vlak van 'het delen van ervaringen met lotgenoten'. Een kwalitatieve studie bij deelnemers van deze interventie toonde aan dat zowel patiënten als mantelzorgers zich leren aan te passen aan de uitdagingen van de ziekte dankzij de vroege ondersteuning op maat⁹.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde studie toont aan dat een multicomponente psychosociale interventie in vergelijking met gestructureerde opvolging alleen, bij patiënten met milde ziekte van Alzheimer en bij hun centrale mantelzorger, na 12 maanden niet leidt tot betere uitkomsten op het vlak van depressie, levenskwaliteit en cognitieve functies. Verder onderzoek naar effectieve psychosociale interventies, zowel voor patiënten als voor mantelzorgers, in een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer is nodig.

Voor de praktijk

De NHC-Standaard beveelt voor de aanpak van dementie aan om gebruik te maken van intensieve psychosociale multicomponente interventies gericht op de behoeften van patiënt en mantelzorger¹⁰. Bij de patiënt sluiten (een combinatie van) psychosociale interventies bij voorkeur aan bij de diagnostiek en de zorgbehoefte, zoals bijvoorbeeld individuele begeleiding, cognitieve training en gedragsinterventies. Hierbij is het ook nuttig dat de patiënt met ondersteuning van de mantelzorger gestimuleerd wordt tot aantrekkelijke lichamelijke activiteiten. Bij de mantelzorger sluiten (een combinatie van) psychosociale interventies bij voorkeur aan bij de zorgbehoefte, zoals voorlichting en cognitieve gedragstherapie en begeleiding (casemanagement). Ergotherapie kan de mantelzorger bijkomend trainen in probleemoplossende vaardigheden om de patiënt te helpen. De huidige studie toont aan dat een multicomponente psychosociale interventie geen meerwaarde biedt bij mantelzorgers en patiënten met milde ziekte van Alzheimer waarbij de diagnose in de laatste 12 maanden gesteld werd. In afwachting van verder onderzoek kan het voor de klinische praktijk nuttig zijn om in deze context maatgericht te werken met verschillende vormen van psychosociale ondersteuning wanneer er een duidelijke hulpvraag of hulpnood aanwezig is.

Referenties

1. Ulstein ID, Sandvik L, Wyller TB, et al. A one-year randomized controlled psychosocial intervention study among family carers of dementia patients - effects on patients and carers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:469-75.
2. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:657-64.
3. Thompson CA, Spilsbury K, Hall J, et al. Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia. *BMC Geriatr* 2007;7:18.
4. Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-78.
5. Waldemar G, Waldorff FB, Buss DV, et al. The Danish Alzheimer Intervention Study: rationale, study design and baseline characteristics of the cohort. *Neuroepidemiology* 2010;36:52-61.
6. Spruytte N, Vermeulen B, De Croof M, et al. *Thuisbegeleiding dementie Foton*. Leuven: LUCAS, 2009.
7. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-38.
8. Starkstein SE, Mizrahi R, Power, BD. Depression in Alzheimer's disease: Phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008;20:382-88.
9. Sorensen LV, Waldorff FB, Waldemar G. Early counselling and support for patients with mild Alzheimer's disease and their caregivers: a qualitative study on outcome. *Aging Ment Health* 2008;12:444-50.
10. Moll van Charante E, Perry M, Vermooij-Dassen MJ, et al. NHC-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:306-17.

Klinische vraag

Wat is het effect van magnesiumsupplementen in vergelijking met geen behandeling, placebo of andere behandelingen bij personen met spierkrampen?

Referentie Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 9.

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

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Achtergrond

Spierkrampen zijn plotse, onvrijwillige, pijnlijke en palpeerbare spiercontracties die enkele seconden tot minuten kunnen aanhouden¹⁻³. Ze mogen niet worden verward met rusteloze benen. Een disfunctie van de perifere motorische neuronen en hun uitlopers verklaren de spierkrampen bij ALS en andere ziekten van het motorneuron. Ook elektrolytstoornissen (met name hyponatriëmie), uitdroging, oedemen van de onderste ledematen en medicatiegebruik zoals diuretica, kunnen spierkrampen uitlokken^{1,2}. Meestal echter zijn spierkrampen niet pathologisch en treden ze bij ouderen en zwangere vrouwen voornamelijk op in de onderste ledematen in rust ('s nachts) en bij sporters na een intense spierinspanning^{1,2}. Voor spierkrampen worden magnesiumsupplementen frequent voorgeschreven, maar tot op heden is er nog geen systematische evaluatie van hun effectiviteit uitgevoerd.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL Plus, AMED, SPORTDiscus tot september-oktober 2011
- literatuurlijsten van gevonden studies
- niet-gepubliceerde studies via contacten met auteurs, farmaceutische bedrijven, FDA en via het International Clinical Trials Registry Platform.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die magnesiumzouten (oraal of parenteraal) vergelijken met placebo, geen behandeling of een andere behandeling bij personen van alle leeftijden met spierkrampen ongeacht de onderliggende oorzaak
- exclusiecriteria: magnesium gecombineerd met andere mineralen of andere actieve stoffen
- uiteindelijke inclusie van 7 RCT's waarvan 2 cross-over studies (n=118); 40 tot 84 deelnemers per studie; vergelijking met placebo in 6 studies en met 'geen behandeling' in 1 studie; 1 studie met intraveneuze toediening van magnesium.

Bestudeerde populatie

- 406 personen, meestal gerekruteerd in eerstelijns- of materniteitsdiensten; 3 studies bij zwangere vrouwen (n=202); 4 studies bij ouderen (gemiddelde leeftijd 65 jaar; waaronder 63% vrouwen) met idiopathische (nachtelijke) spierkrampen (n=204).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in procentuele afname t.o.v. de start van de studie in aantal krampen/week na 4 weken
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ verschil in procentuele afname t.o.v. de start van de studie in aantal krampen/week na 12 weken
 - ~ verschil in percentage deelnemers met minstens 25% afname in aantal krampen/week na 4 en 12 weken
 - ~ verschil in aantal krampen per week na 4 en 12 weken
 - ~ krampintensiteit (pijn) op een drie-punten-schaal (1=mild tot 3=ernstig) na 4 en 12 weken
 - ~ duur van de krampen op een drie-punten-schaal (1=minder dan een minuut tot 3=meer dan vijf minuten) na 4 en 12 weken

- ~ studie-uitval door ongewenste effecten
- ~ aantal deelnemers met mineure (zoals diarree) en majeure ongewenste effecten (zoals sterfte, hospitalisatie, noodzaak tot medische behandeling).

Resultaten

- voor idiopathische spierkrampen bij ouderen: geen verschil in procentuele afname, noch in percentage deelnemers met minstens 25% afname van het aantal krampen/week t.o.v. de start van de studie, zowel na 4 (N=2; n=83) als na 12 weken (N=1; n=43); geen verschil in aantal krampen/week na 4 (N=4) en 12 weken (N=1); geen verschil in krampintensiteit, noch in duur van de krampen na 4 en 12 weken
- voor zwangerschapskrampen: geen meta-analyse mogelijk; in 1 studie zag men geen verschil in verbetering van spierkrampen op een drie-punten-schaal tussen magnesium en geen behandeling; in 1 van de 2 studies met magnesium versus placebo zag men een daling van het aantal en van de intensiteit van de krampen op basis van subjectieve beoordeling door de deelnemers
- geen verschil in studie-uitval tussen magnesium en placebo
- geen verschil in mineure ongewenste effecten en geen verschil in aantal deelnemers met majeure ongewenste effecten tussen oraal magnesium en placebo.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het onwaarschijnlijk is dat magnesiumsupplementen een klinisch relevant profylactisch effect hebben op idiopathische spierkrampen bij ouderen. Bij zwangerschapskrampen zijn de resultaten tegenstrijdig, wat verder onderzoek in deze populatie noodzakelijk maakt. Er zijn geen RCT's gevonden die het effect van magnesium evalueerden voor spierkrampen uitgelokt door sport of door neurologische aandoeningen (zoals ALS of andere ziekten van het motorneuron).

Financiering van de studie Canadian Institutes of Health Research - Doctoral Research Award in the Area of Research on Aging, Canada

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs zijn ook auteurs van een geïncludeerde RCT; de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgevoerd volgens de strikte regels van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs stonden onafhankelijk van elkaar in voor de selectie van de studies, de beoordeling van het risico van bias (methodologische kwaliteitsbeoordeling) en de extractie van de data. Een funnel plot werd niet uitgevoerd omwille van het te kleine aantal geïncludeerde studies. De auteurs hebben wel verschillende bijkomende bronnen gebruikt om niet-gepubliceerde studies te traceren. Ze hebben eveneens gepoogd alle auteurs van de geïncludeerde studies te contacteren en bekwamen op die manier de individuele patiëntgegevens van 3 studies. De studies hadden een uiteenlopende methodologische kwaliteit. Sommige studies rapporteerden onvoldoende de methode van randomisatie en blinding of gaven alleen de gunstige resultaten weer. Ook de gebruikte placebo's zijn meestal onvoldoende beschreven. Het valt ook op dat het aantal deelnemers in de studies gering was (n=43 tot 84). Een minimum aantal patiënten per studie-arm was geen inclusiecriteria voor de systematische review. Tenslotte zijn de gebruikte uitkomstmaten heel divers en subjectief, zeker in de studies over zwangerschapskrampen, waardoor vergelijking en pooling onmogelijk wordt.

Interpretatie van de resultaten

Ondanks de brede inclusiecriteria blijkt uit deze systematische review hoe weinig valide studies beschikbaar zijn over het effect van magnesium bij spierkrampen. Alleen in het geval van zwangerschapskrampen werd in 1 studie een statistisch significant effect gevonden voor magnesium versus placebo. Deze uitkomst was echter klinisch niet relevant. Het is weinig waarschijnlijk dat toekomstige studies met meer power wel een klinisch relevant resultaat in deze populatie zullen aantonen. Opvallend voor alle studies is het grote placebo-effect, oplopend tot 66% in het aantal deelnemers dat 25% vermindering van de krampen ondervond na 4 weken. Het grote placebo-effect is misschien te verklaren door het feit dat men geen inerte placebo's gebruikte. De samenstelling van de placebo's is niet altijd duidelijk beschreven, maar bevat wel bepaalde potentieel werkzame hulpstoffen zoals natriumbicarbonaat of dextrose. Hierdoor vraagt het verschil met de magnesiumzouten. Het placebo-effect verklaart misschien ook waarom we in de klinische praktijk het idee hebben dat de door ons voorgeschreven magnesiumsupplementen toch effect hebben⁴.

Door de enorme klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies, zowel in de onderliggende oorzaken als in de gebruikte magnesiumzouten, hun doseringen en toedieningswijze, is het niet duidelijk of ze voor een beperkte subgroep wel nuttig zouden kunnen zijn. Hierbij moeten we wel meteen vermelden dat een routinematige opsporing van magnesiumtekorten in het bloed niet wordt aanbevolen^{5,6}. Er is trouwens geen verband aangetoond tussen het optreden van spierkrampen en het optreden van elektrolytstoornissen⁷.

Tot slot moeten we nog vermelden dat er met magnesium geen noemenswaardige ongewenste effecten zijn vastgesteld. Het aantal deelnemers is evenwel te klein en de opvolgperiode van 4 tot 12 weken te kort om hierover een zinvolle uitspraak te doen.

Andere studies

Kinine is momenteel het enige middel met matige bewezen werkzaamheid tegen idiopathische spierkrampen, maar er wordt afgeraden om dit product langdurig te gebruiken omwille van de potentieel ernstige ongewenste effecten^{1,3,8,9}. Een systematische review van de Cochrane Collaboration kwam eveneens tot het besluit dat de bewijskracht voor niet-farmacologische

behandelingen van spierkrampen bij volwassenen beperkt is¹⁰. Op basis van de beschikbare literatuur besluit Clinical Evidence dat het effect van analgetica, anti-epileptica, magnesiumzouten, vitamine E, stretching of elastische kousen voor de behandeling van spierkrampen niet is aangetoond¹. Er is evenmin bewijs voor een effect van calciumzouten, natriumchloride, multivitaminen en andere mineralen op spierkrampen bij zwangere vrouwen.

Besluit van Minerva

In deze systematische review van goede methodologische kwaliteit kon men met een meta-analyse van een beperkt aantal studies geen werkzaamheid aantonen voor het profylactische gebruik van magnesiumzouten tegen idiopathische spierkrampen bij ouderen. Het bewijs voor een gunstig effect van magnesiumzouten is onvoldoende en tegenstrijdig bij zwangere vrouwen en afwezig bij sporters.

Voor de praktijk

Wanneer spierkrampen worden uitgelokt, zoals door het gebruik van diuretica, laxativa of door dehydratie, is het voor de hand liggend dat de oorzaak wegnemen de aangewezen therapie is. EBMPacticeNet beveelt als eerste hulpmiddel bij spierkrampen het passieve stretchen aan². Bij ernstige gevallen kunnen combinaties met kininesulfaat (niveau van bewijskracht B) en diazepam of meprobamaat overwogen worden (bewijskracht niet gegeven; potentieel verslavend). De patiënten moeten tijdens de eerste weken van de behandeling goed opgevolgd worden om de werkzaamheid en de ongewenste effecten te evalueren². NICE (CKS) beveelt aan om bij spierkrampen de spieren te stretchen en ervoor te zorgen dat de voeten 's nachts niet te lang in een spitsstand vertoeven, hoewel hiervoor geen evidentie bestaat. Kinine, routinematig toegediend, wordt niet aanbevolen tenzij kortdurend in situaties waarbij de levenskwaliteit wordt aangetast³. In de V.S. is kinine sinds 1995 echter verboden voor de behandeling van spierkrampen en in juli 2010 waarschuwde het FDA opnieuw tegen het gebruik ervan omwille van belangrijke, soms fatale, ongewenste effecten (hartritme stoornissen, hematologische problemen en stollingsproblemen)^{8,11}. De hier besproken systematische review toont aan dat magnesiumzouten geen rol spelen in de medicamenteuze behandeling van idiopathische spierkrampen.

Referenties

1. Young C. Leg cramps. Clin Evid (Online). 2009 Mar 26;2009. doi:pii: 1113
2. Rusteloze benen, acathisie en spierkrampen. Duodecim Medical Publications Ltd 8/26/2010.
3. NICE-CKS. Leg cramps. 2012
4. Michiels B. Individuele ervaring en wetenschappelijk experiment. [Editoriaal] Minerva 2009;8(3):25.
5. Avonts M, Cloetens H, Leyns C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 1. Huisarts Nu 2011;40:S1-S55.
6. Leysen P, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen - Deel 2. Huisarts Nu 2012;41:S1-S12.
7. Sulzer NU, Schwellnus MP, Noakes TD. Serum electrolytes in ironman triathletes with exercise-associated muscle cramping. Med Sci Sports Exerc 2005;37:1081-5.
8. De Jonghe M. Idiopathische spierkrampen bij volwassenen: een reëel therapeutisch probleem. Minerva 2013;12(1):4-5.
9. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, et al. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 12.
10. Blyton F, Chuter V, Walter KE, Burns J. Non-drug therapies for lower limb muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 1.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New risk management plan and patient Medication Guide for Qualaquin (quinine sulfate). July 2010.

Is er nog plaats voor bèta-blokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden?

Klinische vraag

Wat is het effect van bèta-blokkers op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct, met coronaire hartziekte zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct of met alleen risicofactoren voor coronaire hartziekte?

Referentie Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

Duiding Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen december 2003 en juni 2004 in het kader van een internationaal (44 landen) bevolkingsonderzoek naar atherotrombose (REACH)⁴ van 68 000 patiënten ≥ 45 jaar met gedocumenteerde cerebrovasculaire, coronaire of perifere arteriële ziekte of met minstens 3 risicofactoren voor een cardiovasculaire ziekte
- inclusie van 44 708 patiënten waarvan het gebruik of het niet-gebruik van bèta-blokkers gekend is; na **propensity score matching** (zie *Evidence Based-Medicine begrippen, blz. 103*) varieerde de gemiddelde leeftijd van 68 tot 69 jaar, de gemiddelde BMI van 27 tot 28, 50 tot 75% mannen, waren 9 tot 10% rokers, hadden 73 tot 96% deelnemers hypertensie, 69 tot 74% hypercholesterolemie, 37 tot 52% diabetes en 40 tot 62% stabiele angor pectoris, 9 tot 18% een voorgeschiedenis van TIA, 11 tot 30% van CVA en 7 tot 22% van hartfalen.

Onderzoekopzet

- prospectieve observationele cohortstudie
- met 3 cohorten: voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct (AMI) (n=14 043 waarvan 67% een bèta-blokker gebruikt); voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (PTCA, CABG of bewezen hartischemie) zonder MI (n=12 012 waarvan 57% een bèta-blokker gebruikt); geen coronaire hartziekte maar wel minstens 3 cardiovasculaire risicofactoren (n=18 653 waarvan 26% een bèta-blokker gebruikt)
- mediane follow-up van 44 maanden (IQR 35 tot 45 maanden).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen gebruikers en niet-gebruikers van bèta-blokkers op het voorkomen van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA
- secundaire uitkomstmaat: primaire uitkomstmaat + hospitalisatie voor atherotrombotische gebeurtenis of revascularisatieprocedure (coronair, cerebraal, perifere)
- tertiaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie
- intention to treat analyse van de propensity score matching populatie.

Achtergrond

Cardioselectieve bèta-blokkers zijn de eerste keuze onderhoudsbehandeling voor patiënten met stabiele angor pectoris¹. Deze aanbeveling is vooral gebaseerd op oudere studies bij patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis² en op de extrapolatie van gunstige resultaten van bèta-blokkers in studies met hartfalen³. Op basis van dezelfde gegevens wordt het gebruik van bèta-blokkers ook aanbevolen bij patiënten met een hoog risico voor coronaire hartziekte.

Resultaten

- 21 860 patiënten in de analyse opgenomen
- primaire uitkomstmaat: geen significante verschillen tussen gebruikers en niet-gebruikers van bèta-blokkers in de cohorten met myocardinfarct en coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis; in de cohort zonder voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden maar met minstens 3 risicofactoren zag men significant meer cardiovasculaire sterfte + niet-fataal myocardinfarct + niet-fataal CVA bij gebruikers van bèta-blokkers (HR 1,18; 95% BI 1,02 tot 1,36; p=0,02)
- secundaire uitkomstmaat: kwam significant meer voor bij gebruikers in vergelijking met niet-gebruikers van bèta-blokkers in de cohort met coronaire hartziekte (zonder myocardinfarct) in de voorgeschiedenis (HR 1,14; 95% BI 1,03 tot 1,27; p=0,01) en in de cohort zonder voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden maar met minstens 3 risicofactoren (HR 1,12; 95% BI 1,00 tot 1,24; p=0,04)
- tertiaire uitkomstmaten: significant meer hospitalisaties bij gebruikers van bèta-blokkers in de cohort met coronaire hartziekte (zonder myocardinfarct) in de voorgeschiedenis (HR 1,17; 95% BI 1,04 tot 1,30; p=0,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze observationele studie besluiten dat bij patiënten met coronair hartlijden met of zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct en bij patiënten met alleen cardiovasculaire risicofactoren voor coronaire hartziekte een behandeling met bèta-blokkers niet geassocieerd is met minder cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering van de studie Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, Waksman Foundation group.

Belangenconflicten van de auteurs alle auteurs rapporteren belangen bij diverse farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Zoals in elke observationele studie stellen de onderzoekers ook hier, na samenstelling van de 3 cohorten, vast dat er significante verschillen in basiskarakteristieken (zoals leeftijd, BMI, nicotinemisbruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes, cardiovasculaire voorgeschiedenis en medicatiegebruik) bestaan tussen de 2 groepen die men wil vergelijken (gebruikers versus niet-gebruikers van bèta-blokkers). Wanneer ze geen rekening hadden gehouden met deze **confounders**, zou het verband tussen gebruik/niet-gebruik van bèta-blokkers en voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen vertekend geweest zijn. Om dit te vermijden pasten ze de techniek van 'propensity score matching' toe. En met succes, want uit de tabellen met de basiskarakteristieken blijkt dat na de toepassing van deze techniek de verschillen in alle cohorten waren weggewerkt. Zoals bij elke manier van matching is het echter nog altijd mogelijk dat niet-gekende confounders ongelijk verdeeld bleven, zoals klasse en dosis van bèta-blokkers of indicatie voor hun toediening. Ook kon men met deze manier van matchen niet vermijden dat er toch nog veel deelnemers uit de analyse vielen waardoor de power van de studie daalde. Een bijkomende regressie-analyse (met correctie voor de propensity score) van de ganse onderzoeksgroep kon echter geen verschil aantonen met de propensity score matching analyse. Omwille van het gekende gunstige effect van bèta-blokkers op hartfalen³ deden de auteurs ook nog een sensitiviteitsanalyse waarbij ze patiënten met hartfalen uitsloten. Dit had geen invloed op de resultaten. Alle analyses werden volgens het principe van intention to treat uitgevoerd. Men hield geen rekening met het al dan niet verder gebruik van bèta-blokkers na de registratie.

Resultaten in perspectief

Uit deze observationele studie blijkt dat een behandeling met bèta-blokkers bij patiënten met coronair hartlijden met of zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct niet geassocieerd is met minder cardiovasculaire gebeurtenissen. In het geval van stabiele angor pectoris (AP) zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis is een gunstig effect van bèta-blokkers, calciumantagonisten en nitraten nooit aangetoond⁵. Een meta-analyse van RCT's en cross-overstudies vergeleek wel het effect tussen bèta-blokkers, calciumantagonisten en langwerkende nitraten bij patiënten met stabiele AP⁶. Men zag geen significant verschil in sterfte tussen een behandeling met bèta-blokkers en calciumantagonisten (OR 0,97; 95% BI van 0,67 tot 1,38). Behandeling met bèta-blokkers leidde in vergelijking met calciumantagonisten wel tot minder episodes van AP per week (OR 0,31; 95% BI 0,00 tot 0,62). Niettegenstaande dit tekort aan bewijs besloot de NHC-Standaard in 2004 toch dat bèta-blokkers eerste keuze zijn voor de behandeling van stabiele AP vanuit de stelling dat het gunstige effect van bèta-blokkers op de mortaliteit van patiënten die een myocardinfarct hebben doorgemaakt geëxtrapoleerd kan worden naar patiënten met stabiele AP¹. Het gunstige effect van bèta-blokkers na een myocardinfarct staat echter helemaal ter discussie omdat het gebaseerd is op oudere studies² met patiënten die geen moderne revascularisatie-ingrepen en medicatie kregen en het myocard daardoor dus waarschijnlijk meer sclerotisch bleef. Het niet vinden van een verband tussen gebruik van bèta-blokkers en een daling van cardiovasculaire gebeurtenissen in de hier besproken studie kan dan misschien ook verklaard worden door het feit dat meer dan 80% van de

patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct een behandeling met aspirine en statine en meer dan 50% een behandeling met een ACE-inhibitor kreeg. Alleen in het geval van recent myocardinfarct (≤ 1 jaar) zag men met bèta-blokkers een positief significant effect op de secundaire uitkomstmaat (OR 0,77; 95% BI van 0,64 tot 0,92) en een vermindering van het aantal hospitalisaties (OR 0,77; 95% BI van 0,62 tot 0,95).

Deze observationele studie toonde evenmin een gunstig effect aan van bèta-blokkers bij patiënten met een verhoogd risico van coronair hartlijden. Zo was de incidentie van myocardinfarct of CVA (tertiaire eindpunten) niet significant gedaald met bèta-blokkers (resp. HR 1,36; 95% BI van 0,97 tot 1,90, $p=0,08$ en HR 1,22; 95% BI van 0,99 tot 1,52, $p=0,06$). Minerva besprak eerder een studie die aantoonde dat het gebruik van een bèta-blokker in het geval van essentiële hypertensie bij 60-plussers, niet langer eerste keuze is omwille van een significante toename van een samengesteld eindpunt bestaande uit sterfte, niet-fataal myocardinfarct en CVA⁷.

Besluit van Minerva

Uit dit observationeel onderzoek kunnen we besluiten dat bèta-blokkers geen gunstig effect hebben op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen, noch bij patiënten met een acuut myocardinfarct in de voorgeschiedenis, noch bij patiënten met coronaire hartziekte zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis, noch bij patiënten met verhoogd risico van coronaire hartziekte. Ook uit gecontroleerd onderzoek is er nog geen bewijs dat bèta-blokkers voor deze indicaties nuttig zijn.

Voor de praktijk

Bij meer dan 2 aanvallen van angina pectoris per week beveelt de NHC-Standaard metoprolol 100 tot 200 mg aan per dag. Bij ongewenste effecten of contra-indicaties voor bèta-blokkers worden langwerkende nitraten aanbevolen. Het gebruik van calciumantagonisten zoals diltiazem is pas derde keuze¹. CKS maakt voor deze indicatie echter geen onderscheid tussen bèta-blokkers en calciumantagonisten⁸. Na het doormaken van een coronaire hartziekte zijn bèta-blokkers, ongeacht de hoogte van de bloeddruk, volgens de NHC-Standaard aangeraden⁹. Ook de CKS-richtlijn beveelt bèta-blokkers aan na het doormaken van een myocardinfarct maar beperkt zich tot het eerste jaar post-MI en alleen wanneer er geen hartfalen aanwezig is. Na meer dan één jaar post-MI beveelt CKS bèta-blokkers alleen aan in het geval van linkerventrikeldisfunctie¹⁰. Deze aanbeveling vinden we ook terug in de recente Europese richtlijn over de behandeling van acuut coronair syndroom¹¹ en alleen voor deze aanbeveling biedt de hier besproken studie een zwak bewijs.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Laterale epicondylitis: is er na één jaar nog effect merkbaar van één corticosteroidinfiltratie en/of kinesitherapie?

Klinische vraag

Wat is het effect van één corticosteroidinfiltratie, kinesitherapie of een combinatie van beide versus placebo voor de behandeling van unilaterale laterale epicondylitis?

Referentie Coombes BK, Bisset L, Brooks P, et al. Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:461-9.

Duiding Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 165 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 50 jaar) uit Brisbane, Australië; met unilaterale laterale epicondylaire pijn gedurende minstens 6 weken; gerekruteerd via advertenties
- inclusiecriteria: pijn >30 op een VAS-schaal, uitgelokt door minstens 2 van de volgende handelingen: grijpen, palpatie, extensie pols of middenvinger tegen weerstand, strekken onderarm met verminderde pijnvrije greep
- exclusiecriteria: eerdere infiltraties in de laatste 6 maanden, kinesitherapie in de laatste 3 maanden, bijkomende nek- of armpijnen die een weerslag hebben op het dagelijkse functioneren in de laatste 6 maanden, radiculare of neurologische symptomen, tekenen van systemische artritis, zwangerschap, borstvoeding, contra-indicaties voor infiltratie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met **2x2 factoriaal design** en blinding van de effectbeoordelaars
- 4 groepen:
 - ~ corticosteroidinfiltratie (1 ml met 1% triamcinolon acetonide + 1 ml met 1% lignocaïne) in loco dolenti
 - ~ placebo-infiltratie (0,5 ml met 0,9% NaCl) in loco dolenti
 - ~ corticosteroidinfiltratie + kinesitherapie (8 sessies van 30 minuten, gedurende 8 weken, bestaande uit manuele therapie en concentrische/excentrische oefeningen)
 - ~ placebo-infiltratie + kinesitherapie
- na 4, 8, 12, 26 en 52 weken evalueerden de patiënten globale verbetering op een 6-punten **Likertschaal** (gaande van 'volledig herstel' tot 'veel slechter').

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal patiënten met volledig herstel of sterke verbetering na 52 weken; aantal patiënten met herval (volledig herstel of sterke verbetering na 4 of 8 weken maar niet na 8, 12, 26 of 52 weken) binnen het jaar
- secundaire uitkomstmaten: aantal patiënten met volledig herstel of sterke verbetering na 4 en 26 weken; ernst van rustpijn en van maximale pijn in de afgelopen week op een VAS-schaal, **Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score, Euro Quality of Life EQ-5D** score na 4, 26 en 52 weken, gebruik van NSAID's of andere behandelingen, ongewenste effecten
- intention to treat analyse
- nagaan van interactie tussen infiltraties en kinesitherapie.

Resultaten

- studie-uitval van 2 patiënten die overleden tijdens de studie
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ geen interactie tussen corticosteroidinfiltratie en kinesitherapie

Achtergrond

De jaarlijkse incidentie van epicondylitis lateralis ('tenniselleboog') wordt geschat op 6/1 000 patiënten¹. De meeste gevallen worden behandeld door de huisarts, waarbij zowel corticosteroidinjecties als kinesitherapie frequent gebruikt worden. In eerdere duidingen van Minerva werd zowel voor infiltraties als voor kinesitherapie een kortetermijneffect op de pijn beschreven^{2,3}. Er is echter weinig bewijs over het nut van infiltraties op lange termijn, terwijl voor kinesitherapie de resultaten tegenstrijdig zijn.

- ~ na 52 weken minder volledig herstel of sterke verbetering na corticosteroidinfiltratie versus placebo (83% vs 96%; RR 0,86 (99% BI 0,75 tot 0,99); p=0,01)
- ~ na 52 weken meer herval na corticosteroidinfiltratie versus placebo (54% vs 12%; RR 0,23 (99% BI van 0,10 tot 0,51); p<0,001)
- ~ na 52 weken geen verschil in volledig herstel of sterke verbetering noch in herval tussen wel of geen kinesitherapie
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ op 4 weken:
 - in afwezigheid van kinesitherapie was er na corticosteroidinfiltratie versus placebo meer herstel of sterke verbetering (p<0,001; NNT 1,6 (99% BI van 1,3 tot 2,9)), minder pijn en functionele hinder en hogere levenskwaliteit (p<0,001)
 - met placebo-infiltratie was er na kinesitherapie versus geen kinesitherapie meer herstel of sterke verbetering (p=0,004; NNT 3,4 (99% BI 2,0 tot 21,4))
 - ~ op 26 weken:
 - geen interactie tussen corticosteroidinfiltratie en kinesitherapie
 - minder herstel of sterke verbetering met corticosteroidinfiltratie versus placebo (p<0,001)
 - geen verschil tussen wel en geen kinesitherapie
 - ~ op 52 weken:
 - geen interactie tussen corticosteroidinfiltratie en kinesitherapie
 - meer pijn met corticosteroidinfiltratie versus placebo (p=0,005)
 - geen verschil tussen kinesitherapie en geen kinesitherapie
 - ~ minder gebruik van NSAID's bij kinesitherapie (20% vs 39%, p=0,008)
 - ~ geen verschil in aantal ongewenste effecten; deze waren therapiegebonden, minimaal en van voorbijgaande aard.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met chronische unilaterale epicondylitis lateralis na 1 jaar een slechtere klinische uitkomst hebben met een corticosteroid- versus een placebo-infiltratie terwijl er geen significante verschillen waren tussen kinesitherapie en geen kinesitherapie.

Financiering van de studie Australian National Health and Medical Research Council

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs hebben geen banden met de farmaceutische industrie.

Methodologische beschouwingen

In deze gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waren noch de arts noch de patiënt geblindeerd voor de behandeling met kinesitherapie. De onderzoekers erkennen de mogelijk vertekende invloed hiervan. Gelukkig waren de beoordelaars wel geblindeerd, wat de bias deels compenseert. Voor de corticosteroid- en de placebo-infiltratie gebruikte men 2 totaal verschillende volumes. Bovendien werd in tegenstelling tot de corticosteroidinfiltratie aan placebo geen lignocaïne toegevoegd. Waarschijnlijk is het verschil tussen de 2 geblindeerde behandelingen niet moedwillig gebeurd, doch de redenen voor deze keuze worden niet beschreven. De kwaliteit van de blinding werd wel geëvalueerd en het resultaat van deze evaluatie was gunstig. Mogelijk is er ook sprake van selectiebias in deze studie. De rekrutering gebeurde immers via advertenties, waardoor het niet is uitgesloten dat een bepaald profiel van patiënt meer bereikt werd. De randomisering gebeurde wel correct en voldoende geblindeerd. Er waren bijgevolg geen verschillen in basiskarakteristieken tussen de 4 groepen.

Er was een lage studie-uitval, maar het studieprotocol werd niet door alle deelnemers gevolgd. Zo heeft bijvoorbeeld 9% van de aan de fysiotherapiegroep toegekende patiënten minder dan de helft van de sessies gevolgd, terwijl slechts 70% van hen het thuisoefenprogramma correct afwerkte. Met deze vaststelling moeten we rekening houden als we het effect (of het ontbreken ervan) van kinesitherapie willen interpreteren. Ook kregen drie van de 43 patiënten in de corticosteroidgroep (7%) geen inspuiting. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat, maar een bijkomende per protocol analyse was wenselijk geweest om het effect van corticosteroidinfiltraties beter te kunnen interpreteren.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten bevestigen eerder verworven inzichten over de behandeling van een tenniselleboog. Zo gaven we in eerdere duidingen van Minerva reeds aan dat corticosteroidinfiltraties enkel een kortetermijneffect hebben op de pijn en ook dat het nut van kinesitherapie op lange termijn niet is aangetoond^{2,3}. Te grote heterogeniteit tussen de verschillende studies liet hierover echter geen definitieve uitspraak toe⁴. De auteurs van deze studie hoopten duidelijkheid te verschaffen over de superioriteit van corticosteroidinfiltraties versus placebo. Naar analogie met eerder onderzoek toonden ook zij aan dat infiltraties met cortisone betere kortetermijnresultaten hebben dan placebo. Ongeveer 2 patiënten moeten een corticosteroidinfiltratie krijgen in de plaats van een placebo om na 4 weken bij één patiënt extra volledig herstel of sterke verbetering te bekomen. Op langere termijn verdwijnt het positieve effect van corticosteroidinfiltraties en na 52 weken zien we zelfs een slechtere klinische uitkomst dan met placebo. De redenen voor dit slechte langetermijnresultaat blijven onduidelijk. Er wordt gesuggereerd dat dit een gevolg kan zijn van een te grote belasting van het gewricht na pijnverlichting door de injectie. Deze studie levert evenmin een bewijs voor het nut op lange termijn van fysiotherapie. Ook dit resultaat is niet nieuw²⁻⁴. Samenvattend kan men dus stellen dat de resultaten van deze studie de bestaande evidentie ondersteunen en dat ze weinig of geen nieuwe inzichten verschaffen.

Besluit van Minerva

Uit deze studie van goede methodologische kwaliteit kunnen we besluiten dat er geen bewijs bestaat voor gunstige langetermijnresultaten van corticosteroidinfiltraties en/of kinesitherapie bij de behandeling van laterale epicondylitis.

Voor de praktijk

Conform de NHC-Standaard is het beleid van de huisarts bij epicondylitis lateralis gericht op het afwachten van een spontaan herstel en bestaat het bijgevolg uit voorlichting en adviezen⁵. Lokale corticosteroidinfiltraties worden niet aanbevolen. Enkel bij een patiënt die na 6 weken onvoldoende herstel ervaart, snelle verlichting van de klachten wenst en ingelicht is over het nadelige effect op langere termijn kan de huisarts toch overwegen te infiltreren met cortisone. Verwijzing naar een kinesitherapeut wordt niet aanbevolen en evenmin naar een (orthopedisch) chirurg voor een operatieve ingreep. De resultaten van de hier besproken studie ondersteunen deze aanbeveling.

Referenties

1. Intego. Beschikbaar via: www.intego.be. Geraadpleegd op 3 juli, 2013.
2. Vanwelde A. Is kinesitherapie beter dan infiltratie bij epicondylitis? *Minerva* 2007;6(5):82-4.
3. Dewachter J. Behandeling van laterale epicondylitis. *Minerva* 2003;2(2):23-5.
4. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2010;376:1751-67.
5. Assendelft WJ, Smidt N, Verdaasdonk AL, et al. NHC Standaard Epicondylitis. *Huisarts Wet* 2009;3:140-6.

Propensity Score Matching

De meest nauwkeurige methode om het effect van een behandeling te meten is het opzetten van een experimentele studie waarbij een aantal patiënten ad random wordt toegewezen aan een groep die de behandeling krijgt (interventiegroep) en een groep die geen behandeling, een placebobehandeling of een andere behandeling krijgt (controlegroep). Op voorwaarde dat we correct en blind randomiseren zal de kans op verschillen in basiskenmerken tussen beide groepen quasi nihil zijn. Wanneer we na een bepaalde tijd het verschil voor een bepaalde uitkomstmaat tussen de behandeling versus de controle willen analyseren, is het nog altijd mogelijk om voor toevallige confounders te corrigeren.

Omwille van allerlei redenen zijn er voor heel wat behandelingen weinig of geen gecontroleerde studies beschikbaar. Als alternatief voor experimenteel onderzoek beschikken we vaak wel over observationele studies. Hierbij registreren onderzoekers prospectief of retrospectief een aantal parameters van een groep patiënten met een bepaalde aandoening die op eigen initiatief of na consultatie van een arts wel of niet met een bepaalde behandeling starten. Deze gegevens kunnen we vervolgens gebruiken om te zoeken naar een verband tussen het wel of niet starten van de behandeling en het verdwijnen/voorkomen van de aandoening. Door gebrek aan randomisatie kan het geobserveerde verband echter zowel te wijten zijn aan de behandeling zelf als aan verschillen in secundaire variabelen tussen de deelnemers. Methodologisch zijn er verschillende technieken voorhanden die het effect van deze **confounders** kunnen compenseren. Zo is het mogelijk om tijdens de statistische analyse de resultaten voor confounders te corrigeren. Ook kan men vóór de analyse de behandelde en de niet-behandelde groep matchen. Hoe groter het aantal vertekenende factoren waarvoor we matchen, hoe meer de behandelde en de niet-behandelde groep op elkaar zullen gelijken, hoe minder het geobserveerde verband zal afhangen van confounders, of nog anders gezegd: hoe meer het verband het resultaat van een RCT zal benaderen. Er is echter één keerzijde aan de medaille: hoe groter het aantal variabelen waarvoor we matchen, hoe moeilijker het zal worden om voor elke behandelde patiënt een overeenkomstige niet-behandelde patiënt te vinden, hoe meer observaties uit de analyse zullen worden uitgesloten. Door dat verlies aan power zal het bijgevolg moeilijker worden om een verband nauwkeurig te kunnen aantonen. Hoe kunnen we dit vermijden?

Laten we vertrekken van de volgende vaststelling: een confounder die verbonden is met het resultaat van een behandeling is vaak ook bepalend voor het wel of niet krijgen van de behandeling. Zo zal de kans of de 'propensity' om een bepaalde behandeling te krijgen van een aantal confounders afhankelijk zijn (zie voorbeeld in kader).

Hoe kunnen we nu onze populatie voor deze confounders gaan matchen zonder teveel observaties te verliezen?

Na de identificatie van confounders is het mogelijk om ze als voorspellende variabelen op te nemen in een multivariate logistische regressie-analyse met behandeling als afhankelijke variabele. Uit deze analyse volgt dan een score van 0 tot 1. Deze 'propensity' (vertaald: neiging tot...) score kunnen we dan zien als de kans om een bepaalde behandeling te krijgen, afhankelijk van variabelen die aanwezig zijn op het moment van de start van de behandeling. Met behulp van een computerprogramma

Voorbeeld uit de bespreking 'Is er nog plaats voor bèta-blokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden?' (zie blz. 99)¹

In deze recente prospectieve observationele studie² wou men na 4 jaar het verband onderzoeken tussen het gebruik versus het niet gebruik van een bèta-blokker en het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen in 3 cohorten: patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct, patiënten met coronaire hartziekte zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis en patiënten met risicofactoren voor coronaire hartziekte. We weten dat hypertensie een risicofactor is om cardiovasculaire gebeurtenissen te ontwikkelen. Hypertensie is daarom een confounder die het resultaat van een bèta-blokker zal vertekenen. Maar, het wel of niet krijgen van een bèta-blokker zal ook afhankelijk zijn van het al dan niet hebben van hypertensie. Hetzelfde geldt voor andere confounders zoals leeftijd, hyperlipidemie,...

kunnen we vervolgens de behandelde groep matchen met de niet-behandelde groep door een zo laag mogelijk absoluut verschil in propensity score tussen beide groepen toe te laten. Op deze manier bekomen we, met een zo klein mogelijk verlies van observaties, twee groepen die quasi evenveel kans hebben om een behandeling te krijgen en die dus minder verschillen voor een aantal confounders.

In hetzelfde voorbeeld: de onderzoekers voorspelden vooraf dat er 27 basisfactoren het verband tussen het gebruik van een bèta-blokker en de uitkomstmaat (cardiovasculaire gebeurtenissen) kunnen beïnvloeden. Beide groepen werden vervolgens gematcht waarbij het absolute verschil in propensity score maximaal 0,6SD mocht zijn. Na deze matching zag men dat alle 27 confounders tussen de 2 groepen gelijk verdeeld waren.

Maar, ook al doet men een poging om met de propensity score voor een groot aantal confounders te matchen, er zullen nog altijd confounders overblijven die niet gematcht worden omdat ze eenvoudigweg niet gekend zijn. Daarom blijft een gerandomiseerd onderzoek het meest valide onderzoeksdesign om het effect van een behandeling nauwkeurig te onderzoeken.

Besluit

De propensity score is het resultaat van een multivariate logistische regressieanalyse van een verzameling van confounders en drukt de kans uit dat iemand heeft om op basis van deze confounders al dan niet behandeld te worden. Als we in een observationele studie twee groepen matchen voor de propensity score schakelen we veel confounders uit zonder groot verlies aan observaties.

Referenties

1. De Cort P. Is er nog plaats voor bèta-blokkers in primaire en secundaire preventie van coronair hartlijden? *Minerva* 2013;12(8):99-100.
2. Bangalore S, Steg C, Deedwania P, et al; REACH Registry Investigators. β -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.

Cornell depression scale for dementia - CSDD

Deze schaal bestaat uit 19 items die de depressieve symptomen van patiënten met dementie bepalen. Ze wordt ingevuld door de clinicus op basis van interviews bij zowel de patiënt als de hulpverlener. De globale score varieert van 0 tot 38.

Euro Quality of Life EQ-5D score

EQ-5D is een gestandaardiseerd instrument waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score (weinig, matig, veel problemen) wordt gegeven. Hieruit kan voor een individu of populatie een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36). Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden ingevuld (in enkele minuten).

European quality of life VAS - EQ-VAS

Op deze schaal van 0 op 100 geeft de zorgverlener zijn indruk van de levenskwaliteit van de patiënt of van zichzelf.

Factorieel opzet

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Geriatric Depression Scale - GDS

Deze schaal bestaat uit 30 items in verband met depressie. Ze wordt ingevuld door de hulpverlener. De globale score varieert van 0 tot 30. Vanaf een score van 10 spreekt men van depressie.

Interkwartiele afstand

[Eng: Interquartile range - IQR]

De interkwartiele afstand is een maat voor de spreiding van waarnemingen in een studie. Dit is het verschil tussen de derde en de eerste kwartiel (P75 en P25) en beschrijft de grenzen waartussen de middelste 50% van de waarnemingen liggen.

Likertschaal

Dit is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt. Bijvoorbeeld: altijd/dikwijls/zelden/nooit.

Marburg Heart Score - MHS

- Leeftijd/geslacht (vrouwen ≥ 65 jaar, mannen ≥ 55 jaar)
- Gekend met vaatziekte
- Patiënt veronderstelt dat de pijn door zijn hart veroorzaakt wordt
- Pijn neemt toe met inspanning
- Pijn is niet reproduceerbaar door palpatie
- Laag risico: 0 – 2 punten
- Intermediair risico: 3 punten
- Hoog risico: 4 – 5 punten

Mini-mental state examination - MMSE

De MMSE is een screeningsinstrument voor dementie dat vooral het cognitief functioneren evalueert. De MMSE onderzoekt de volgende items: oriëntatie in tijd en ruimte, inprenting en reproductie van drie woorden, aandacht (het woord 'wereld' achterwaarts spellen of vanaf 100 telkens 7 aftrekken), taal (voorwerpen benoemen, een zin nazeggen, een verbale

en een geschreven opdracht uitvoeren, een zin schrijven) en constructieve praxis (een tekening overtekenen). De score kan variëren van 0 tot 30 punten.

Multiple testing

Hoe meer uitkomsten er in een studie getest worden hoe groter de kans is op een type I-fout of het ten onrechte verwerpen van een nulhypothese. Bij de interpretatie van de resultaten is het niet mogelijk om te achterhalen voor welke test een type I-fout gemaakt werd. Om hiervoor te corrigeren moet de p-waarde, de kans die we aanvaarden om een type I-fout te maken, voor alle testen verlaagd worden.

NINCDS-ADRDA-criteria

Criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, die de diagnose van de ziekte van Alzheimer stellen.

Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score

Deze vragenlijst peilt bij de patiënt naar pijn en last als gevolg van een tenniseleboog. Ze varieert van 0 tot 100 met 100 als de ergst indenkbare pijn en belangrijke functionele hinder. Een daling van 37% wordt als klinisch relevant beschouwd.

Visueel analoge schaal - VAS

[Eng: Visual Analogue Scale - VAS]

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

Verstorende variabele

[Eng: confounder]

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend. Bijvoorbeeld, een geobserveerd verband tussen het drinken van koffie en een verhoogd risico van myocardinfarct kan in werkelijkheid veroorzaakt zijn door de relatie van roken met de blootstelling (koffie drinken) en de uitkomst (myocardinfarct). Rokers drinken wellicht meer koffie dan niet-rokers en rokers hebben meer kans op een myocardinfarct. Er zijn in observationeel onderzoek twee manieren om te corrigeren voor het potentiële effect van confounders. Enerzijds kan men bij aanvang in de opzet van de studie de onderzoekspopulaties matchen. In case-control onderzoek zoekt men bijvoorbeeld 'controls' die zo goed mogelijk gelijken op de geïdentificeerde 'cases'. Anderzijds kan men achteraf bij het analyseren van de gegevens van een uitgevoerde studie stratificeren of statistisch controleren (via multivariate regressieanalyse).

Nieuwe korte besprekingen op de website

- Doeltreffendheid van oseltamivir bij volwassenen met griep

Referentie

Ebell MH, Call M, Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. *Fam Pract* 2013;30:125-33.

Duiding

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

Besluit

Deze systematische review van gepubliceerde en niet-gepubliceerde studies geeft aan dat oseltamivir de duur van de symptomen van griep met minder dan een dag doet afnemen. In de intention to treat-populatie (met vermoeden van griep) was er geen gunstig effect op het voorkomen van pneumonie en hospitalisaties en evenmin van bronchitis, sinusitis en otitis. Deze studie doet evenmin een uitspraak over het nut van het gebruik van oseltamivir bij risicopopulaties.

- Minder hartfalen met matig koffieverbruik

Referentie

Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5401-5.

Duiding

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit

Een meta-analyse van prospectieve cohortstudies suggereert dat de incidentie van hartfalen daalt bij matig (\pm vier tassen per dag) koffieverbruik.

- Hormonale substitutietherapie ter preventie van postmenopauzale chronische aandoeningen?

Referentie

Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13.

Duiding

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent; Sabine De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsopleiding

Besluit

HST is niet geïndiceerd voor primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, noch om demantie en cognitief verlies te voorkomen bij postmenopauzale vrouwen. HST is wel effectief voor de preventie van postmenopauzale osteoporotische fracturen. Deze optie is echter alleen te verdedigen bij vrouwen met een belangrijk risico en bij wie andere behandelingen niet mogelijk zijn. Momenteel beschikken we over onvoldoende gegevens om het risico op lange termijn in te schatten voor het gebruik van HST bij peri- of postmenopauzale vrouwen jonger dan 50 jaar.

- Verband tussen niet-benzodiazepine slaapmedicatie en heupfracturen bij ouderen in woon- en zorgcentra

Referentie

Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med* 2013;173:754-61.

Duiding

Tom Declercq, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Besluit

Uit deze nauwkeurig opgezette grote case-cross-over studie blijkt dat de niet-benzodiazepine slaapmedicatie of de zogenaamde z-drugs naar analogie met de klassieke benzodiazepines het risico van heupfracturen bij bejaarden in een rusthuis verhogen.

- Het effect van secundaire preventie met statines bij vrouwen?

Referentie

Cuitierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based-meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.

Duiding

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Besluit

Statines hebben een effect op het cardiovasculaire risico. De relatieve risicoreductie van een meestal samengestelde uitkomstmaat situeert zich met een zekere spreiding (naargelang de studie) rond de 25%. Dat zal wellicht ook gelden voor vrouwen, maar vrouwen zijn in de meeste studies ondervertegenwoordigd en het absolute risico van cardiovasculaire gebeurtenissen is bij vrouwen ook lager. De arts zal dan ook in overleg met de patiënte de last van een behandeling afwegen tegen de verwachte gezondheidswinst.