



Inhoud november 2016 volume 15 nummer 9

Editoriaal

Is er een verband tussen behoud van gezondheid en ‘gevoel van coherentie’? Carl Vanwelde, Michel De Jonghe	213
---	-----

Minerva

- Het rode oog: diagnostiek en inschatting van de ernst
Pierre Chevalier 216
- Is medicinaal cannabisgebruik een therapeutische optie?
Laetitia Buret 221
- Licht hoofdtrauma: kunnen symptomen en tekenen een ernstig intracranieel letsel voorspellen?
André Peeters, Pierre Chevalier 225
- Fysieke training voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom?
Jean-Marc Feron 230
- Paracetamol als eerste keuze pijnstiller in vraag gesteld?
Pierre Chevalier 235

EBM-begrippen

Klinische irrelevantie: meta-analyses versus RCT's Pierre Chevalier	240
--	-----



Is er een verband tussen behoud van gezondheid en ‘gevoel van coherentie’?

Carl Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain; Michel De Jonghe, adjoint au rédacteur en chef de Minerva, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Zelfs indien we als arts streven naar een zo optimaal mogelijke gezondheidstoestand van de patiënt volgens de definitie van de WGO, toch zijn er belangrijke elementen van de patiënt die onze mogelijkheden als zorgverlener kunnen beperken: bijvoorbeeld materiële of structurele omstandigheden, aard van het werk, het al of niet werkloos zijn. Dat stelden we in een vroeger editoriaal over de relatie tussen gezondheid en sociaal-economische ongelijkheid (1). Voor veel patiënten, vooral voor patiënten met een laag opleidingsniveau, is het niet gemakkelijk om mee te beslissen over hun gezondheid. In dat verband wees Minerva in een ander editoriaal op het belang van ‘alfabetisatie in gezondheid’ (*Health Literacy*) (2,3), een begrip dat gedefinieerd wordt als “de capaciteit voor de patiënt om de informatie te vinden, te begrijpen, te evalueren en erover te spreken op een zodanige manier dat dit kan leiden tot gezondheidsbevordering, -behoud en -verbetering in verschillende omstandigheden van het leven”. De patiënt helpen om mee te beslissen en een keuze te maken bij de behandeling houdt in dat we op een open manier de voor- en de nadelen van een te overwegen behandeling bespreken (4). In 2015 publiceerden we een editoriaal waarin mogelijke hulpmiddelen aan bod komen voor een effectieve communicatie met de patiënt over risico’s en baten (5).

Twee recente Belgische publicaties (6,7) belichten een complementaire aanpak van gezondheid: de salutogenese, een begrip waarmee sommigen al vertrouwd zullen zijn.

Als we nu ook eens aandacht zouden hebben voor gezondheidsbevorderende factoren in plaats van alleen te focussen op de factoren die ziekten veroorzaken? Hoe is het mogelijk dat sommige patiënten onder zeer moeilijke omstandigheden kunnen overleven en gezond blijven, terwijl anderen in dezelfde omstandigheden ziek worden? Waarom herstellen sommige patiënten vrij snel van een ernstige ziekte, terwijl dit bij anderen jaren kan aanslepen?

De socioloog en neuropsychiater Antonovsky introduceerde een 30-tal jaren geleden het concept ‘salutogenese’, een benadering die nadien een ruime ontwikkeling kende (8). Het concept vindt zijn oorsprong in een epidemiologisch onderzoek bij overlevenden van de Duitse concentratiekampen. Het salutogene model gaat op zoek naar de oorsprong van gezondheid en kan een complementaire benadering zijn voor ‘pathogenese’, het klassieke biomedische model dat zich concentreert op de factoren die ziekte veroorzaken. Salutogenese is in essentie holistisch en verandert de perspectieven door de patiënt uit te nodigen om zijn hulpbronnen te exploreren in plaats van risicofactoren te onderzoeken. Ziekte en gezondheid bevinden zich volgens de salutogenese op een continuüm en worden niet aanzien als een verstoring of een gevolg. De plaats op dit continuüm wordt bepaald op basis van het ‘gevoel van coherentie’ (sense of coherence, SOC). We zouden vaker moeten kiezen voor een meer dynamische definitie van gezondheid, waarbij de nadruk ligt op onder meer het aanpassingsvermogen (9). Verslaving of gedragsproblemen zijn dikwijls het resultaat van een persoonlijk onevenwicht en vormen een mooie illustratie van de salutogene benadering (10): jongeren die drinken informeren over het gevaar van cirrose over 20 jaar of rokers herinneren aan het risico van kanker, lijkt weinig effect te hebben en werkt soms contraproductief. Waarom zoeken we niet eerder naar de hulpbronnen om hun zelfvertrouwen te ontwikkelen, om nog niet geëxploreerde wegen naar geluk te vinden en om zelf eenvoudige doelen te realiseren, zodat ze hun problemen niet meer moeten verdringen. Uit deze hulpbronnen (deelnemen aan sportactiviteiten, een artistieke hobby uitoefenen, een sociaal netwerk ontwikkelen of een eenvoudige agenda opmaken om zonder stress de dag te structureren)

kunnen ze kracht putten om met dagelijkse problemen om te gaan. Helpen zoeken naar hulpbronnen bevordert de uitwisseling tussen zorgverleners en patiënten. Motivationale gespreksvoering geniet hierbij de voorkeur (11).

PubMed telt ongeveer 6 000 publicaties per jaar over salutogenese (de Engelse term *salutogenesis* is gerelateerd aan de MeSH-term '*Health Promotion*'). De 2 recente Belgische publicaties verdienen onze aandacht door hun originele aanpak (6,7). Ze leggen namelijk de focus op patiënten in de huisartspraktijk. Nelissen et al. leggen klaar en duidelijk het model van salutogenese en het SOC-concept uit (6). Boeckxstaens et al. onderzoeken de toepasbaarheid van SOC bij 80-plussers met chronische aandoeningen (7), een populatie die vaak verwaarloosd wordt. Met brio onderzoeken ze een essentiële en zeldzame vraag: is er een verband tussen het gevoel van coherentie (SOC) en behoud van gezondheid? SOC bestaat uit 3 componenten. Een eerste aspect is 'sense of comprehensibility': in welke mate heeft iemand het gevoel dat situaties begrijpelijk zijn (geordend, consistent, gestructureerd)? Een tweede aspect is 'sense of manageability': in welke mate heeft iemand vertrouwen in zijn mogelijkheden om met situaties te kunnen omgaan? En tot slot is er het derde aspect 'sense of meaningfulness': in hoeverre heeft iemand vertrouwen dat het leven en de investering hierin de moeite waard zijn? Aan iedere component wordt een score toegekend: hoe hoger de score, hoe groter het gevoel van coherentie. Om het concept van salutogenese te verklaren gebruikt Antonovsky de metafoer van de levensrivier waarin we ons allemaal bevinden: het gevoel van coherentie is de vaardigheid om te kunnen zwemmen in deze turbulente rivier met het gevoel dat het leven harmonieus en hanteerbaar is. Iemand met een gevoel van coherentie kan situaties begrijpen, beïnvloeden en de zin ervan inzien. Het leven is begrijpelijk als je de informatie van je lichaam, je gedachten en je emoties kan structureren, de stimuli uit je omgeving correct kan interpreteren en je problemen in een brede context kan plaatsen. Situaties zijn hanteerbaar als je over voldoende fysieke, psychologische, materiële en psychosociale krachtbronnen beschikt of over de vaardigheden om deze bronnen aan te spreken. En het leven is tot slot zinvol als je voldoende vertrouwen hebt dat het leven de moeite waard is om erin te investeren.

Beide publicaties zijn verdienstelijk. Ze maken gebruik van de SOC-score die toepasbaar is in de huisartspraktijk en waarmee het gevoel van coherentie op een objectieve manier kan gemeten worden. Maar ze wijzen ook op een meesterlijke manier op het belang van een zekere spiritualiteit om de kwaliteit van onze gezondheid en ons bestaan te behouden. De poëet Chaucer omschreef het als volgt: hoe kunnen we een patiënt terug op weg helpen, als hij niet weet waar hij vandaan komt en waar hij naartoe gaat (12)?

"Onze moeders vertelden je dat de vuurtorens er staan om de oceaan te verlichten; geloof dit niet, vuurtorens dienen om de schepen te leiden". Deze zin van de bekende Franse oceaanvaarder Tabarly kan inspirerend werken voor artsen. Welke rol zal de arts spelen in de toekomst en voor welke nieuwe functies moet hij opgeleid worden? Zal hij, zoals de laatste vuurtorenwachters, geleidelijk moet wijken voor een meer en meer performante medische technologie gericht op almaar beter gedefinieerde pathologieën? Zal hij zich uiteindelijk hiertoe moeten beperken? Of zal hij de patiënt die schipbreuk heeft geleden in het leven, kunnen helpen om te weten wat er aan de hand is, op welke persoonlijke hulpmiddelen en krachten hij een beroep kan doen om zich te hervinden, en welke zingeving er nog mogelijk is voor de rest van zijn leven? Dat is de rol die de arts vanouds speelde. Zal hij deze kunnen behouden?

Overbrengen van zingeving is een nog ongewone medische utopie en verdient duidelijk onze aandacht. Nelissen et al. en Boeckxstaens et al. hebben hiervoor een waardevolle aanzet gegeven. In de toekomst zullen we op een kritische manier (de basis voor elke EBM-benadering van de patiënt en van de zorg) aandacht besteden aan het praktische gebruik van de SOC. Onze prioriteit blijft het behouden van de best mogelijke globale gezondheid en het helpen van de patiënt om gezamenlijk de gezondheidsdoelstellingen te kiezen en deze zo goed mogelijk te definiëren op basis van de huidige beschikbare evidentie en van de voordelen en de nadelen van de te overwegen behandeling.

Referenties

1. Chevalier P, Soenen K. Sociaal-economische ongelijkheid, medisch zorggebruik, gezondheid en de illusie van globaliteit. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(7):103.
2. Cantelli F, Henrard G. De pijler van de patiënt in Evidence-Based Medicine. [Editoriaal] *Minerva* 2014;13(5):53.
3. Alphabétisation et santé. *Focus Santé*. Mai 2012, n°2. URL: <http://www.cultures-sante.be/nos-outils/focus-sante/303-alphabetisation-et-sante.html> (website geraadpleegd op 24/10/2016).
4. Adriaenssens N. Huisartsen trainen in shared decision-making vermindert het antibioticumgebruik. *Minerva* 2013;12(4):47-8.
5. Roberfroid D. Effectief communiceren over risico's en baten. [Editoriaal] *Minerva* 2015;14(5):52.
6. Nelissen J, Degryse J. Salutogenese. Wat houdt iemand gezond? *Huisarts Nu* 2015;44:26-31.
7. Boeckxstaens P, Vaes B, De Sutter A, et al. A high sense of coherence as protection against adverse health outcomes in patients aged 80 years and older. *Ann Fam Med* 2016;14:337-43. DOI: 10.1370/afm.1950
8. Antonovsky A. *Unraveling the mystery of health. How people manage stress and stay well*. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
9. Huber M, Knottnerus JA, Green L, et al. How should we define health? *BMJ* 2011;343:d4163. DOI: 10.1136/bmj.d4163
10. CAMH. Qu'est-ce que la toxicomanie ? La toxicomanie : Guide d'information. CAMH 2010. URL: http://www.camh.ca/fr/hospital/health_information/a_z_mental_health_and_addiction_information/drug-use-addiction/Pages/addiction_what_is.aspx (website geraadpleegd op 21/10/2016).
11. Miller WR, Rollnick S. *Motivational Interviewing. Preparing people for change*, 2nd edition, New York, Guilford Publications 2002.
12. Crépin A. *Contes de Canterbury, Geoffrey Chaucer*. *Encyclopaedia Universalis* [online] URL: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/contes-de-canterbury/> (website geraadpleegd op 24/10/2016).

Het rode oog: diagnostiek en inschatting van de ernst

Referentie

Narayana S, McGee S. Bedside diagnosis of the 'red eye': a systematic review. *Am J Med* 2015;128:1220-4.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.026

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke klinische tekenen wijzen bij volwassenen met een rood oog op een ernstige aandoening? Welke symptomen en klinische tekenen kunnen een bacteriële infectie onderscheiden van een virale infectie of van een allergie bij volwassenen met conjunctivitis?

Achtergrond

Bij patiënten met een rood oog moeten artsen de ernst van de aandoening kunnen evalueren om eventueel onmiddellijk te kunnen doorverwijzen. Bij vermoeden van conjunctivitis lijkt het belangrijk om een bacteriële etiologie te kunnen onderscheiden van een virale etiologie of van een allergie, zodat eventueel een antibioticumbehandeling gestart kan worden. We beschikken momenteel niet over goed geëvalueerde en accurate, algemeen aanvaarde diagnostische criteria om te kunnen antwoorden op deze klinische vragen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (via PubMed) van 1966 tot april 2014
- raadpleging van de referentielijsten van de geselecteerde artikels
- restrictie tot Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- studies die voldeden aan de volgende 3 criteria:
 - inclusie van opeenvolgende volwassenen met een rood oog die eventueel het diagnostische standaardonderzoek met behulp van spleetlamp ondergingen om een ernstige aandoening (uveïtis, keratitis, cornea-erosie, scleritis) te kunnen onderscheiden van een goedaardige aandoening (conjunctivitis, episcleritis, subconjunctivale bloeding), of opeenvolgende volwassenen met vermoeden van conjunctivitis bij wie een bacteriële kweek werd afgenomen van de conjunctivale afscheiding (bacteriële conjunctivitis gedefinieerd als positief voor *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* of *S. aureus*)
 - studies met een duidelijke omschrijving van de klinische bevindingen
 - studies met voldoende informatie om 2x2 tabellen te genereren voor de berekening van de sensitiviteit, de specificiteit en de **likelihood ratio's**
- exclusie van studies bij kinderen (<18 jaar) of bij patiënten met vermoeden van trachoom
- finale inclusie van 5 studies voor de evaluatie van de ernst van de aandoening en 3 studies voor de differentiatie tussen bacteriële conjunctivitis en een andere etiologie.

Bestudeerde populatie

- voor diagnostiek van de ernst van de aandoening (5 studies):
 - 957 volwassenen
 - inclusie van patiënten met een rood oog in 4 studies en van patiënten met verschillende oogklachten in 1 studie
 - alle patiënten ondergingen een spleetlamponderzoek: bij 4 tot 59% (gemiddeld 27%) was er sprake van een ernstige aandoening
- voor diagnostiek van bacteriële conjunctivitis (3 studies):
 - 281 volwassenen
 - bij alle patiënten werd een bacteriële kweek afgenomen: 45% was positief
 - talrijke en verschillende exclusiecriteria naargelang de studies: trauma in de voorgeschiedenis, oogchirurgie, chemisch letsel, wazig zicht, contactlenzen, vermoeden van uveïtis of aanwijzingen voor fractuur van de orbitabodem.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit en specificiteit
- **positieve en negatieve likelihood ratio** (LR+ en LR-)
- Rietveld-score (*zie bespreking*).

Resultaten

- diagnostiek van de ernst van de aandoening: *zie tabel 1*

Tabel 1. Ernst van de aandoening: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve likelihood ratio's (met 95% BI) van de verschillende bevindingen (N=5, n=957).

Bevinding	Aantal studies	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Directe fotofobie (directe reactie op blootstelling aan licht)	3	54 tot 77	80 tot 98	8,3 (2,7 tot 25,9)	0,4 (0,3 tot 0,5)
Indirecte fotofobie (consensuele lichtreactie)	1	44	98	28,8 (1,8 tot 459)	0,6 (0,4 tot 0,7)
Vinger tot neus convergentietest (pijn tijdens pupillaire constrictie bij het dichtbij zien, synkinesie)	1	74	97	21,4 (12 tot 38,2)	0,3 (0,1 tot 0,6)
Anisocorie (kleinere pupil in het rode oog met een verschil van meer dan 1 mm)	1	19	97	6,5 (2,6 tot 16,3)	0,8 (0,8 tot 0,9)

- diagnostiek van bacteriële conjunctivitis:
 - geen enkele gemeenschappelijke bevinding geëvalueerd in de 3 geïncludeerde studies
 - gemeenschappelijke bevindingen in 2 studies en combinatie van bevindingen in de studie van Rietveld et al. (n=177): *zie tabel 2*

Tabel 2. Diagnostiek van bacteriële versus virale conjunctivitis of allergie: sensitiviteit, specificiteit, positief en negatieve likelihoodratio's (met 95% BI) van de bevindingen in 2 studies (n=maximum 222) en in de studie van Rietveld et al. (n=177).

Bevinding	Aantal studies	Sensitiviteit	Specificiteit	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Jeuk	2	33 tot 58	37 tot 70	0,9 (0,7 tot 1,2)	1 (0,8 tot 1,4)
Branderige ogen	2	11 tot 65	43 tot 74	0,9 (0,4 tot 2)	1 (0,7 tot 1,5)
Purulente afscheiding	2	32 tot 50	85 tot 94	3,9 (1,7 tot 9,1)	
Rietveld-score* ≥ 4	1	39	94	6,6 (3 tot 14,6)	

* Rietveld-score: 2 verkleefde ogen 's morgens: +5 punten; 1 verkleefd oog 's morgens: +2 punten; jeukend oog: -1 punt; voorgeschiedenis van conjunctivitis: -2 punten (2).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat verschillende tekenen op een accurate manier een onderscheid kunnen maken tussen een ernstige en een goedaardige aandoening bij volwassenen met een rood oog, en een bacteriële conjunctivitis kunnen onderscheiden van een virale of allergische aandoening bij volwassenen met vermoeden van conjunctivitis.

Financiering van de studie

Geen.

Belangenconflicten van de auteurs

De tweede auteur kreeg vergoedingen van de uitgever Elsevier voor zijn handboek *Evidence-Based Physical Diagnosis*, 3rd Edition.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie toont duidelijk aan hoe het niet moet.

Bij het zoeken naar studies beperkten de auteurs zich tot één enkele databank, terwijl een systematische review raadpleging van minimum 2 databanken vereist. Ze zochten in MEDLINE via PubMed en niet via OVID dat performanter is. De criteria om studies te selecteren waren zeer vaag en niet correct voor de diagnostische evaluatie van de ernst van een oogaandoening. Een van de inclusiecriteria, 'eventueel een spleetlamponderzoek', kan zorgen voor een onjuiste diagnose in het geval dat dit onderzoek niet werd uitgevoerd. De diagnostische criteria die de auteurs van deze systematische review hanteerden, zijn telkens maar in één geïncludeerde studie geëvalueerd, waardoor de resultaten zeer partieel zijn. Het aantal gemeenschappelijke criteria onder de verschillende studies was zeer gering. In hun bespreking wijzen de auteurs op het (zeer) kleine aantal studies, het over het algemeen geringe aantal geïncludeerde patiënten en een belangrijke bias bij de evaluatie van pupillaire constrictie (gebeurde door dezelfde persoon als diegene die het spleetlamponderzoek uitvoerde). Ze besteden echter geen aandacht aan de zeer grote klinische heterogeniteit van de geïncludeerde populaties (zie volgende paragraaf).

Positief punt: de auteurs gebruikten bij de gepoolde effectschatting het random effects model. Maar dat is evenwel geen oplossing voor alle hoger vermelde methodologische beperkingen.

Interpretatie en resultaten in perspectief

Studies over de ernst van de aandoening

Bij 4 tot 59% van de patiënten (gemiddeld 27%) was de aandoening ernstig, wat wijst op klinisch heterogene onderzoekspopulaties. De positieve likelihoodratio van indirecte fotofobie bedroeg 28,8. (Dat komt overeen met een **aantonende kracht** van 28,8 en is dus een sterk argument). De negatieve likelihoodratio van indirecte fotofobie was echter 0,6 (komt overeen met een **uitsluitende kracht** van 1,75), waardoor de afwezigheid van indirecte fotofobie een (zeer) zwak argument is om een ernstige aandoening uit te sluiten. 23 tot 56% van de geïncludeerde patiënten met een ernstige aandoening had geen fotofobie. Hetzelfde doet zich voor met het criterium 'anisocorie'. De positieve likelihoodratio bedroeg 6,5. Dat komt overeen met een aantonende kracht van 6,5 en is dus een sterk argument. Maar de negatieve likelihoodratio van 0,8 die overeenkomt met een uitsluitende kracht van 1,19, betekent dat afwezigheid van anisocorie een zeer zwak argument is om een ernstige aandoening uit te sluiten. In de geïncludeerde studies had 81% van de patiënten met een ernstige aandoening geen anisocorie. Deze 2 bevindingen hebben dus bij veel patiënten tot een vals-negatief resultaat geleid, maar bij weinig patiënten daarentegen tot een vals-positief resultaat. Het ging dus om goede argumenten (indien aanwezig) om een ernstige aandoening te bevestigen en om zwakke argumenten (indien afwezig) om een ernstige aandoening uit te sluiten. Deze systematische review toont aan dat bij patiënten met een rood oog de performantie van de klassiek gerapporteerde, te evalueren alarmsymptomen (NHG-Standaard 'Het rode oog' (1)) namelijk pijn, visusdaling en fotofobie, alleen voor fotofobie geëvalueerd is.

De NHG-Standaard vermeldt, zonder een referentie aan te geven, dat het ontbreken van de alarmsymptomen pijn, fotofobie en visusdaling een aandoening van de cornea of van de voorste oogkamer met grote waarschijnlijkheid uitsluit, maar dat de aanwezigheid ervan allerm minst een bewijs is voor deze aandoeningen (1). Dat is diagnostisch gezien niet bepaald een hulp voor zorgverleners.

Studies over de diagnostiek van bacteriële conjunctivitis of conjunctivitis met een andere etiologie

Van de 3 geïncludeerde studies vond alleen de studie van Rietveld et al. plaats in de huisartsgeneeskunde (2). Het is ook de grootste studie (177 patiënten) van deze systematische review. In de studie van Zegans et al. includeerden de auteurs universiteitsstudenten tijdens een epidemie van pneumokokkenconjunctivitis (3). 67 studenten volgden een screeningsprotocol en de diagnostische evaluatie is opgenomen in de hier besproken systematische review. De derde studie is veel ouder en includeerde een klein aantal patiënten met conjunctivitis in een binnenstedelijk ziekenhuis om het aantal gevallen van Chlamydia-conjunctivitis op te sporen (4).

In deze 3 studies hanteerden de auteurs veel en ook uiteenlopende exclusiecriteria (*zie samenvatting*). Bij deze klinisch heterogene populaties met conjunctivitis evalueerden de 3 studies geen enkel gemeenschappelijk diagnostisch criterium. Minerva gaf in 2006 commentaar op de studie van Rietveld et al. (5,2). Deze auteurs stellen een probabiliteitscore voor om de kans op een bacteriële conjunctivitis te beoordelen. Volgens hun evaluatie is de kans op een bacteriële conjunctivitis meer waarschijnlijk bij aanwezigheid van 1 verkleefd oog (+ 2 punten), maar vooral van 2 verkleefde ogen (+ 5 punten), en minder waarschijnlijk bij aanwezigheid van jeuk (-1 punt) en antecedenten van (infectieuze) conjunctivitis (-2 punten). Een Rietveld-score van minstens 4 punten is een goed argument voor de diagnose van conjunctivitis van bacteriële oorsprong. Is een dergelijke vooruitgang op het vlak van diagnostische probabiliteit ook nuttig voor de arts en voor de patiënt? Bij de meerderheid van de patiënten geneest een bacteriële conjunctivitis spontaan zonder complicaties binnen de 7 dagen (6). Het voordeel van een lokale antibioticumbehandeling is (zeer) beperkt. Uit de resultaten van een analyse van de Cochrane Collaboration blijkt dat bij de globale populatie van alle studies, een antibioticum de gemiddelde duur van de symptomen (5 dagen) kan verminderen met 1,5 dagen (7). Clinical Evidence besluit dat lokale antibiotica een marginaal voordeel hebben en dat het zeer moeilijk is om de exacte mate van genezing te bepalen (van 2 tot 7 dagen), omdat de resultaten naargelang het soort antibioticum en naargelang de gehanteerde uitkomstmaten verschillen (8). Wanneer we ons beperken tot studies bij patiënten in de eerste lijn, zijn de resultaten nog minder gunstig: er is geen bewijs dat lokale antibiotica werkzamer zijn dan placebo (placebo-oogdruppels in zekere mate ook werkzaam?) bij eerstelijnspatiënten met acute bacteriële conjunctivitis (minder dan 4

weken). Lokale antibiotica leiden misschien tot een statistisch significant voordeel bij patiënten met purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog, maar het klinische voordeel is gering en de klinische relevantie is twijfelachtig (9,10). In vergelijking met geen behandeling was er een geringe winst voor lokale antibiotica.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van zeer geringe methodologische kwaliteit illustreert dat goede diagnostische studies voor de evaluatie van de ernst van de aandoening of van de diagnostische etiologie van conjunctivitis (bacteriële of andere oorzaak), zeldzaam zijn bij volwassenen met een rood oog. De elementen die deze systematische review aanbrengt, zijn niet betrouwbaarder dan de elementen die in de weinige, oorspronkelijke studies vermeld worden.

Voor de praktijk

In de NHG-Standaard 'Het rode oog' komt de bewijskracht voor de accuraatheid van sommige bevindingen voor de differentiatie tussen een ernstige of een goedaardige aandoening bij het rode oog niet aan bod (1). De hier besproken systematische review van geringe methodologische kwaliteit toont een zeker nut aan (met geringe bewijskracht) voor fotofobie en pijn tijdens pupillaire constrictie bij het dichtbij zien.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen bacteriële conjunctivitis en conjunctivitis met een andere etiologie, bevestigt deze systematische review dat de Rietveld-score op dit ogenblik het meest performant is, maar het nut van een lokaal antibioticum bij bacteriële conjunctivitis is klinisch weinig of niet relevant in de eerste lijn.

Referenties

1. Rietveld RP, Cleveringa JP, Blom GH, et al. NHG-Standaard Het rode oog (eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49:78-91.
2. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-10. DOI: 10.1136/bmj.38128.631319.AE
3. Zegans ME, Sanchez PA, Likosky DS, et al. Clinical features, outcomes, and costs of a conjunctivitis outbreak caused by the ST448 strain of *Streptococcus pneumoniae*. *Cornea* 2009;28:503-9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181909362
4. Fitch CP, Rapoza PA, Owens S, et al. Epidemiology and diagnosis of acute conjunctivitis at an inner-city hospital. *Ophthalmology* 1989;96:1215-20. DOI: 10.1016/S0161-6420(89)32749-7
5. De Sutter A. Klinische diagnostiek van bacteriële conjunctivitis. *Minerva* 2005;4(10):155-6.
6. Rose P. Management strategies for acute infective conjunctivitis in primary care: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1903-21. DOI: 10.1517/14656566.8.12.1903
7. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub3
8. Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ Clin Evid* 2012;2012:0704.
9. Jefferis J, Perera R, Everitt H, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? *Br J Gen Pract* 2011;61:e542-8. DOI: 10.3399/bjgp11X593811
10. Chevalier P. Acute conjunctivitis in de eerste lijn: geen antibioticum? *Minerva* 2012;11(2):21-2.

Is medicinaal cannabisgebruik een therapeutische optie?

Referentie

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358

Duiding

Laetitia Buret, médecin généraliste à Liège

Klinische vraag

Welke zijn bij volwassenen de klinische voordelen en de ongewenste effecten van het medische gebruik van cannabis en de afgeleiden van cannabis (cannabinoïden) voor een aantal specifieke therapeutische indicaties?

Achtergrond

In verschillende landen is het medische gebruik van cannabis en cannabinoïden gelegaliseerd voor patiënten met chronische aandoeningen (1). België zet hierin een aantal voorzichtige stappen (*zie bespreking*). Medicinale cannabis wordt vooral gebruikt voor de verlichting van symptomen. De werkzaamheid voor specifieke indicaties staat echter niet altijd duidelijk vast. De hier besproken systematische review onderzoekt de wetenschappelijke onderbouwing van de klinische voordelen en de ongewenste effecten van medicinaal cannabisgebruik voor een hele reeks indicaties.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- zoektocht naar RCT's in: Embase, Medline, Medline In-Process Citations & Daily Update, PsycINFO, BIOSIS, CINAHL, Science Citation Index, CENTRAL (van 1975 tot 2014)
- zoektocht naar systematische reviews, protocollen en health technology assessments in 13 databanken (o.a. CDSR, DARE, HTA, ...) (tot 2014)
- supplementaire zoektocht in verschillende databanken naar grijze literatuur en ongepubliceerde studies (tot 2014)
- screening van de referentielijsten van de geïncludeerde studies
- geen restrictie voor taal of publicatiestatus (al dan niet gepubliceerde studies).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die medicinaal cannabisgebruik vergelijken met gewone zorg, placebo of geen behandeling voor een aantal door de Zwitserse overheid voor Volksgezondheid vooropgestelde indicaties
- indien geen RCT's beschikbaar waren voor een specifieke indicatie of uitkomstmaat, includeerden de auteurs niet-gerandomiseerde of niet-gecontroleerde studies (bijvoorbeeld **patiëntenseries**) met minstens 25 patiënten
- exclusiecriteria: o.a. studies die het recreatieve gebruik van cannabis onderzochten, studies waarvan de resultaten nog niet beschikbaar waren of waarvan de uitkomstmaten niet relevant waren, studies bij minder dan 25 patiënten, dubbele publicaties, studies die de auteurs niet konden terugvinden,...

- 23 754 publicaties geïdentificeerd, waarvan 505 potentieel relevant waren op basis van titel en abstract
- finale inclusie van 79 RCT's (6 462 deelnemers); 62 RCT's rapporteerden ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- patiënten met indicaties die door de Zwitserse overheidsdienst voor Volksgezondheid vooropgesteld zijn, namelijk nausea en braken als gevolg van chemotherapie, verminderde eetlust bij HIV/AIDS, chronische pijn, spasticiteit als gevolg van multiple sclerose of paraplegie, depressie, angst, slaapstoornissen, psychose, glaucoom of syndroom van Gilles de la Tourette.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: resultaten die relevant waren voor de patiënt en specifiek voor de aandoening, algemene dagelijkse activiteiten, kwaliteit van leven, globale indruk van verandering, ongewenste effecten.

Resultaten

- versus placebo:
 - nausea en braken als gevolg van chemotherapie: volledige respons bij 47% versus 20% van de patiënten: OR van 3,82 (met 95% BI van 1,55 tot 9,42) (N=3; n=102) (gering niveau van bewijskracht)
 - $\geq 30\%$ pijnreductie bij kankergerelateerde pijn of neuropathie: 37% versus 31%; OR van 1,41 (95% BI van 0,99 tot 2,00) (N=8; n=1370); pijngerelateerde kwaliteit van leven: statistisch niet significant (matig niveau van bewijskracht); globale indruk van verandering in pijn (evaluatie tussen 3 en 14 weken): OR van 2,08 (95% BI van 1,21 tot 3,59) (N=6; n=267) (gering niveau van bewijskracht)
 - $\geq 50\%$ vermindering van spasticiteit bij patiënten met MS of paraplegie: gemiddelde reductie op de **MAS (Modified Ashworth Scale)**: OR van 1,40 (95% BI van 0,81 tot 2,41) (N=2; n=519); rapportering door de patiënten van de globale indruk van verandering: OR van 1,44 (95% BI van 1,07 tot 1,94) (N=3; n=461) (gering niveau van bewijskracht)
 - de resultaten van andere uitkomstmaten voor deze indicaties en voor andere indicaties die geselecteerd waren voor deze systematische review, gaven geen statistisch significante verschillen
- ongewenste effecten: op korte termijn nam het risico van ongewenste effecten toe bij gebruik van cannabinoïden, ook het risico van ernstige ongewenste effecten; de meest voorkomende ongewenste effecten waren duizeligheid, monddroogte, nausea, vermoeidheid, desoriëntatie, slaperigheid, verwardheid, evenwichtsstoornissen en hallucinaties.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er evidentie van matige kwaliteit is voor het gebruik van cannabinoïden als behandeling van chronische pijn en spasticiteit. Er is evidentie van geringe kwaliteit die suggereert dat cannabinoïden leiden tot vermindering van nausea en braken als gevolg van chemotherapie, tot gewichtstoename bij HIV-infectie, tot verbetering van slaapstoornissen en van het syndroom van Gilles de la Tourette. Cannabinoïden gaan gepaard met een verhoogd risico van ongewenste effecten op korte termijn.

Financiering van de studie

Swiss Federal Office of Public Health (FOPH) dat in geen enkele fase van de studie is tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

1 van de 13 auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van het Swiss Federal Office of Public Health (FOPH), het National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care West at University Hospitals Bristol NHS (National Health Service) Foundation Trust voor het schrijven van deze systematische review; de overige auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration voor het maken van systematische reviews en meta-analyses. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, zochten naar een consensus en raadpleegden een derde onderzoeker bij discordantie. Slechts 57% van de studies vermeldt een adequate dubbele blindering en slechts 24% vermeldt een adequate geblindeerde evaluatie. De auteurs pasten het GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)-systeem (2) toe om aan iedere uitkomstmaat een niveau van bewijskracht voor de behouden indicaties toe te kennen. Voor het opsporen van de risico's van bias gebruikten ze de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** (3). In slechts 4 van de 79 RCT's was het risico van bias gering, in 55 RCT's was het risico hoog en in 20 RCT's onduidelijk. De auteurs evalueerden de heterogeniteit van de RCT's op basis van forest plots en de I^2 van Higgins. Voor de evaluatie van de ongewenste effecten werden alle gegevens gecombineerd. Ze voerden een stratificatie en metaregressie-analyses uit om te onderzoeken of de gegroepeerde resultaten van de ongewenste effecten varieerden naargelang het type cannabis, de studie-opzet, de indicatie, het vergelijkend product en de duur van de follow-up. In meer dan de helft van de RCT's stopten de patiënten vroegtijdig met de behandeling, maar daar hielden de auteurs geen rekening mee bij de analyse van de resultaten. Een op de 3 RCT's vermeldde geen resultaten voor de vooropgestelde uitkomstmaten.

Resultaten in perspectief

De globale resultaten van deze systematische review met meta-analyse tonen geen statistisch significante resultaten aan, noch voor spasticiteit, noch voor een reductie van 30% in pijnstilling (kankergelateerde pijn of neuropathie). Als de resultaten wel positief leken, zoals voor nausea en braken (als gevolg van chemotherapie), was het niveau van bewijskracht gering. De auteurs stelden een tabel op met alle meer specifieke resultaten: voor sommige uitkomstmaten was het resultaat statistisch significant, maar door de grote heterogeniteit van de studies en alle risico's van bias was het zo goed als onmogelijk om de resultaten te interpreteren.

De auteurs maakten geen onderscheid tussen synthetische cannabis en echte cannabis. Slechts van 2 studies zijn we zeker dat het om echte cannabis ging.

We weten niets over de leeftijd van de geïncludeerde patiënten, noch over het geslacht of over hun psycho-medisch-sociale situatie. Chronische pijn is nochtans een klassiek voorbeeld van subjectieve en multifactoriële parameters. Het ontbreken van de basiskenmerken van de geïncludeerde populaties bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten.

Met deze systematische review wilden de auteurs een globale stand van zaken opmaken over het nut van een groep molecules voor een reeks therapeutische indicaties. Dat leidt noodzakelijkerwijze tot meerdere analyses. De individuele interpretatie van deze analyses is moeilijk omdat er in de oorspronkelijk geïncludeerde studies veel elementen ontbreken. Bovendien werden de klinische voordelen en de ongewenste effecten alleen maar op korte termijn geëvalueerd.

Globaal gezien is de methodologische kwaliteit van deze systematische review goed, maar door de te geringe kwaliteit van de geïncludeerde studies is het niet mogelijk om conclusies te trekken. Om voor iedere therapeutische indicatie een valabel besluit te kunnen formuleren, is de enige oplossing wachten tot er methodologisch correcte RCT's verschijnen met voldoende power en met zo weinig mogelijk risico's van bias.

In België heeft de minister van Volksgezondheid op 11 juni 2015 een koninklijk besluit ondertekend dat de distributie van een orale spray op basis van cannabis legaliseert, in een gestandaardiseerde dosis van 2,7 mg/100 µl delta-9-tetrahydrocannabinol en 2,5 mg/100 µl cannabidiol. Het middel is alleen geregistreerd voor de behandeling van spasticiteit bij MS-patiënten (4) en wordt terugbetaald als het door een erkende neuroloog of neuropsychiater voorgeschreven wordt en in een ziekenhuisapotheek afgeleverd wordt (5,6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse is zeer ruim qua opzet en correct op methodologisch vlak, maar includeert zeer veel studies van geringe tot zeer geringe kwaliteit. Daardoor is het niet mogelijk om de potentiële indicaties van medicinale cannabis of van cannabinoïden bij volwassenen af te bakenen. Er is nood aan studies van goede methodologische kwaliteit voor elke therapeutische indicatie die mogelijk interessant kan zijn voor sommige specialisten en voor de huisarts.

Voor de praktijk

Een Amerikaanse klinische richtlijn beveelt cannabisextract aan voor pijn en spasticiteit bij MS-patiënten (hoog niveau van aanbeveling) (7). In richtlijnen wordt de plaats van cannabinoïden besproken per gezondheidsprobleem. Men moet dus per gezondheidsprobleem nagaan of het gebruik van cannabinoïden al dan niet aanbevolen wordt, en steeds rekening houden met de ongewenste effecten en het risico van afhankelijkheid.

In België behoort het voorschrijven van medicinale cannabis of van cannabinoïden niet tot het domein van de huisarts. Toch is cannabisgebruik maatschappelijk actueel en gezien het ruime recreatieve cannabisgebruik is er nood aan betrouwbare gegevens, zodat de huisarts een optimale, adviserende rol kan spelen.

Merknaam

- delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol: Sativex® spray voor buccaal gebruik.

Referenties

1. Le cannabis médicinal et sa législation en Europe. URL: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/le-cannabis-medicinal-et-sa-legislation-en-europe/> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
2. Methods «Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation» (GRADE). Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2011. URL: <http://canadiantaskforce.ca/methods/grade/> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
3. Hróbjartsson A, Boutron I, Turner L, et al. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.ED000058
4. Geneesmiddel met actieve stof van cannabis binnenkort wettelijk verkrijgbaar in ons land. Persbericht, 12/06/2015. URL: <http://www.deblock.belgium.be/nl/timeline> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
5. De terugbetalingsvoorwaarden van het geneesmiddel Sativex. RIZIV, Nieuws en persberichten, 10/03/2016. URL: <http://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/terugbetaling-geneesmiddel-sativex.aspx#.WAdIfSS2WK8> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
6. Middelen bij spasticiteit. Cannabinoïden. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI 2016.
7. Yadav V, Bever C, Bowen J, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1083-92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000250

Licht hoofdtrauma: kunnen symptomen en tekenen een ernstig intracranieel letsel voorspellen?

Referentie

Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, et al. Will neuroimaging reveal a severe intracranial injury in this adult with minor head trauma? The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA 2015;314:2672-81. DOI: 10.1001/jama.2015.16316

Duiding

André Peeters, neurologue, Cliniques universitaires St Luc, Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn de aantonende en uitsluitende kracht van symptomen en/of klinische tekenen en van klinische beslisregels voor het voorspellen van een gedocumenteerd intracranieel letsel bij volwassenen met een licht hoofdtrauma?

Achtergrond

Hersenletsels zijn in de Verenigde Staten de belangrijkste oorzaak van mortaliteit en van post-traumatische morbiditeit (1). Een CT-scan van de hersenen is de gouden standaard om hersenletsels op te sporen die een chirurgische interventie vereisen. Bij patiënten met een matig tot ernstig hoofdtrauma dient onmiddellijk een cerebrale CT-scan uitgevoerd te worden, omdat een snelle neurochirurgische interventie het risico van mortaliteit en morbiditeit kan doen verminderen (2). De rol van cerebrale beeldvorming bij patiënten met een licht hoofdtrauma is minder duidelijk; uit onderzoek blijkt dat slechts bij 5 tot 15% van deze patiënten sprake is van een intracranieel letsel, en bij een minderheid van hen is een neurochirurgische interventie vereist (3). Bij 89% van de patiënten met een hoofdtrauma is er sprake van een licht letsel (V.K.) en omdat lichte letsels veel meer voorkomen dan matige of ernstige letsels, is het absolute aantal patiënten met een snelle chirurgische interventie hoger bij patiënten met een licht hoofdtrauma (4). Ondanks de kosten en de stralingsbelasting wordt dus vaak systematisch een CT-scan uitgevoerd bij patiënten met een licht hoofdtrauma (5). Om op een correcte manier de frequentie van CT-scans te verminderen, is het belangrijk om te weten welke waarde symptomen en tekenen (en klinische beslisregels of –scores die verschillende elementen integreren) hebben om het risico van een intracranieel letsel te voorspellen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966 tot augustus 2015) en de Cochrane Library
- restrictie tot Engelstalige studies.

Geselecteerde studies

- studies die de performantie onderzochten van klinische gegevens versus standaard cerebrale beeldvorming of opvolging van de evolutie, om intracranieële letsels op te sporen; bij patiënten met een **Glasgow Coma Schaal*** (GCS) van 13 tot 15, van wie 50% of meer ouder waren dan 18 jaar en intracranieële letsels hadden die een snelle interventie vereisten (subduraal, epiduraal, ventriculair of parenchymaal hematoom, subarachnoïdale bloeding, cerebrale inklemming, verbrijzelde schedelbreuk)
- finale inclusie van 14 studies.

Bestudeerde populatie

- 23 079 patiënten met licht hoofdletsel (GCS ≥ 13); het aantal patiënten varieerde van 431 tot 7 955
- de prevalentie van ernstig intracranieel letsel bedroeg 7,1% (95% BI van 6,8% tot 7,4%) en de prevalentie van letsels met de dood als gevolg of van letsels die een neurochirurgische interventie vereisten bedroeg 0,9% (95% BI van 0,78% tot 1,0%).

Uitkomstmeting

- **sensitiviteit** en **specificiteit** van de bevindingen (risicofactoren, symptomen, klinische tekenen, klinische (diagnostische) (beslis-)scores), met **positieve** en **negatieve likelihood ratio**, de **voorspellende waarde** van positieve en negatieve testen en 95% betrouwbaarheidsintervallen
- geëvalueerde klinische beslisregels: New Orleans Criteria (6) en Canadian CT Head Rule (7).

Resultaten

- variabelen die nuttig zijn als aantonende factor: een positief resultaat wijst op een verhoogd risico van een intracranieel letsel (zie tabel 1)

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit van verschillende variabelen met positieve likelihood ratio (LR+ die overeenkomt met de aantonende kracht) en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Variabele	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LR+ (95% BI)
Tekenen die wijzen op eender welke schedelfractuur	16% (3 tot 52)	99% (98,7 tot 99,2)	16 (3,1 tot 59)
Aanvangsscore op GSC van 13	15% (12 tot 18)	97% (96 tot 98)	4,9 (2,8 tot 8,5)
Minstens 2 episodes van braken	27% (14 tot 47)	92% (87 tot 95)	3,6 (3,1 tot 4,1)
Iedere vermindering van de GSC-score	21 tot 31%	91 tot 99%	3,4 tot 16
Voetganger aangereden door automobilist	10 tot 17%	96 tot 97%	3,0 tot 4,3

- variabelen die nuttig zijn als uitsluitende factor: een negatief resultaat wijst op minder risico van een intracranieel letsel: klinische beslisregels:
 - afwezigheid van alle criteria van de Canadian CT Head Rule (≥ 65 jaar, meer dan 1 episode van braken, amnesie gedurende meer dan 30 minuten, voetganger aangereden door voertuig of inzittende uit voertuig geslingerd of val van hoogte van meer dan 1 meter of van meer dan 5 trappen, vermoeden van schedelfractuur, GSC-score < 15 na 2 uur): negatieve likelihoodratio van 0,04 (95% BI van 0 tot 0,65); met een prevalentie van 7,1% komt dit neer op een daling van de probabilmiteit van een ernstig intracranieel letsel tot 0,31% (95% BI van 0 tot 4,7%); volgens onze eigen berekening bedraagt de uitsluitende kracht ongeveer 40 (een sterk argument voor uitsluiting)
 - afwezigheid van alle criteria van de New Orleans Criteria (ouder dan 60 jaar, intoxicatie, hoofdpijn, braken, amnesie, epilepsie-aanval, zichtbaar trauma boven het sleutelbeen): negatieve likelihoodratio van 0,08 (95% BI van 0,01 tot 0,84); met een prevalentie van 7,1% betekent dit een daling van de probabilmiteit van een ernstig intracranieel letsel tot 0,61% (95% BI van 0,08% tot 6,0%); volgens onze eigen berekening bedraagt de uitsluitende kracht ongeveer 13 (een goed argument voor uitsluiting).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een licht hoofdtrauma de combinatie van anamnestiche gegevens en klinisch onderzoek in de klinische beslisregels patiënten kan identificeren met een laag risico van ernstig intracranieel letsel. Sommige bevindingen zoals tekenen van schedelfractuur, een GSC-score van 13, minstens 2 episodes van braken, een daling van de GSC-score en een voetgangersongeluk veroorzaakt door een gemotoriseerd voertuig, kunnen helpen om patiënten met een verhoogd risico van een ernstig intracranieel letsel op te sporen.

Financiering van de studie

Agency for Healthcare Research and Quality from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Football League Players Association, National Hockey League Alumni Association.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs kregen vergoedingen van het Agency for Healthcare Research and Quality; 1 auteur kreeg vergoedingen van de National Football League Players Association, de National Hockey League Alumni Association, ABC-CLio Publishing, en Wolters Kluwer; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs hadden met hun systematische review hoofdzakelijk de bedoeling om het aantal onnodige beeldvormende onderzoeken te verminderen bij patiënten met een licht hoofdtrauma. Bij patiënten met matig (GCS van 9 tot 12) of ernstig ($GCS \leq 8$) hoofdtrauma dient onmiddellijk een cerebrale CT-scan te gebeuren, omdat een snelle neurochirurgische interventie de mortaliteit en de morbiditeit kan doen dalen (2). De plaats van cerebrale beeldvorming bij patiënten met licht hoofdtrauma is echter minder duidelijk. Patiënten zijn zich meer en meer bewust van de negatieve gevolgen van een hoofdtrauma, zelfs als er sprake is van een licht trauma. Dat leidde tot meer consultaties en tot meer onderzoeken, vooral in de laatste tientallen levensjaren, waardoor zowel de directe als de indirecte kosten fors toenemen (8).

Voor het opzoeken van de studies baseerden de auteurs zich op 2 databanken en bij de zoekstrategie volgden ze de nauwkeurige methodologie ontwikkeld voor de reeks Rational Clinical Examination studies van JAMA. Op die manier wilden ze de factoren opsporen die wijzen op de al dan niet aanwezigheid van een ernstig intracranieel letsel na een licht hoofdtrauma, om een cerebrale CT-scan bij sommige volwassenen te kunnen vermijden. Bij de selectie van de studies hanteerden ze de WGO-definitie van licht hoofdtrauma (9). Voor de verschillende onderzochte variabelen wijzen de auteurs op het gebrek aan concordantie tussen de studies (I^2 -testen soms meer dan 90%). Ze benadrukken ook dat de verschillende klinische beslisregels (scores) geëvalueerd werden in cohorten met verschillende inclusiecriteria waardoor een directe vergelijking van hun performantie niet mogelijk is. Ook werden de studies uitgevoerd door verschillende soorten artsen (meestal urgentie-artsen, maar ook neurologen of neurochirurgen waren erbij betrokken). Er was echter geen verschil in diagnostische performantie van het klinische onderzoek tussen deze types artsen.

Resultaten in perspectief

De auteurs leggen de nadruk op de variabelen die een verhoogd risico inhouden van intracranieel letsel bij patiënten met een licht hoofdtrauma. Ze wijzen vooral op het nut van 2 klinische beslisregels die de probabiliteit van een ernstig intracranieel letsel sterk kunnen verminderen bij patiënten met een licht hoofdtrauma.

Afwezigheid van alle items van de Canadian CT Head Rule heeft een negatieve likelihoodratio van 0,04 (95% BI van 0 tot 0,65) en doet in deze studie bij een prevalentie van 7% de probabiliteit van een ernstig letsel dalen tot 0,31% (95% BI van 0% tot 4,7%). Hoewel geen enkele klinische bevinding op

zich of geen enkele combinatie met 100% zekerheid een intracranieel letsel kan uitsluiten, heeft deze score een zeer grote sensitiviteit om patiënten op te sporen bij wie niet onmiddellijk een CT-scan uitgevoerd moet worden. Dat betekent dat patiënten zonder klinische tekenen van cranieel trauma of zonder symptomen binnen de 2 uur na het trauma onder begeleiding naar huis kunnen gaan, met de duidelijke boodschap om opnieuw contact op te nemen in het geval van meerdere episodes van braken, ernstige of verergerende hoofdpijn, een epilepsie-aanval of een verminderd bewustzijn (GCS-criteria). Bij deze systematische review moeten we toch enkele kanttekeningen plaatsen op het vlak van de geïncludeerde populatie. De studie beperkt zich tot adolescenten en volwassenen. Voor kinderen gelden andere beslisregels. Ondanks de afwezigheid van symptomen of klinische tekenen kunnen zich bij 60-plussers met een hoofdletsel en met coagulopathie of met een hoofdtrauma ten gevolge van een ernstig ongeval (voetganger aangereden, inzittende uit voertuig geslingerd, val van meer dan 1 meter hoog of van 5 trappen) toch intracranieële letsels voordoen. Bij deze patiënten is vrij snel observatie of een cerebrale CT-scan vereist.

Over de prognose op lange termijn geeft deze studie geen informatie. Zelfs patiënten zonder zichtbare afwijkingen op de initiële CT-scan kunnen later symptomen ontwikkelen die hun leven op lange termijn zullen veranderen. Op dit ogenblik beschikken we echter niet over diagnostische tools om de 10 tot 20% risicopatiënten op te sporen (10).

De auteurs wijzen op het nut van de Canadian CT Head Rule voor de dagelijkse praktijk.

Tegelijkertijd geven ze toe dat de enige gerandomiseerde studie (11) over de implementatie van de beslisregel geen verschil kon aantonen in aantal CT-scans tussen de periode vóór en de periode na de implementatie, maar in deze studie was de aanvangsfrequentie van systematische CT-scans wel laag.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont aan dat de anamnestiche gegevens en het klinisch onderzoek, en vooral de klinische beslisregels (scores) ‘Canadian CT Head Rule’ en ‘New Orleans Criteria’ een zeer hoge sensitiviteit hebben om volwassen patiënten na een licht hoofdtrauma te kunnen identificeren met een zeer gering risico van ernstig intracranieel letsel.

Voor de praktijk

De aanbevelingen van SIGN (2009, GRADE B) over de indicaties van een cerebrale CT-scan bij volwassenen met een hoofdletsel sluiten aan bij de verschillende elementen van de hier besproken studie (12). De besluiten van de hier besproken studie stellen de aanbevelingen niet in vraag. Bij patiënten met een matig hoofdletsel (GCS 9 tot 12) of met een ernstig hoofdletsel (GCS ≤ 8) moet onmiddellijk een cerebrale CT-scan uitgevoerd worden, omdat een snelle neurochirurgische interventie de mortaliteit en de morbiditeit kan doen verminderen (2).

Bij patiënten (adolescenten en volwassenen jonger dan 60 jaar) met een licht hoofdtrauma bedraagt de prevalentie van ernstige intracranieële letsels 7%. De prevalentie van letsels die leiden tot de dood of die een neurochirurgische interventie vereisen, is 1%. Dat is geen valabele reden om bij alle patiënten met een licht hoofdtrauma onmiddellijk een CT-scan uit te voeren. De klinische bevindingen en de klinische beslisregels kunnen immers die patiënten opsporen met een zeer gering risico van ernstig intracranieel letsel. Deze beslisregels zijn uitgebreid gevalideerd en de toepassing ervan resulteert in een zeer gering aantal letsels die men aanvankelijk niet had vermoed (13). Voor deze patiënten met een zeer gering risico is het dus niet nodig om onmiddellijk na het trauma een CT-scan uit te voeren. Het is wel aangewezen om aan deze patiënten instructies te geven over tekenen en symptomen die een nieuwe evaluatie van de indicatie voor cerebrale beeldvorming vereisen.

* Glasgow-comaschaal voor volwassenen

De Glasgow-comaschaal (Glasgow Coma Scale, GCS) is een schaal waarmee het bewustzijn van een persoon weergegeven wordt. De schaal werd ontwikkeld door G. Teasdale en B. Jennet van het instituut voor neurologie van Glasgow (Schotland) in 1974. De schaal gaat van 3 (diepe coma) tot 15 (persoon volledig bewust), en meet drie criteria: de ogen openen, op vragen antwoorden en de bewegingsreactie.

Ogen openen (E)	Score
Spontaan	4
Bij aanspreken	3
Bij pijnprikkels	2
Niet	1
Motorische reactie (M)	Score
Voert opdracht uit	6
Lokaliseert pijn	5
Trekt het lichaamsdeel terug bij pijnprikkels	4
Buigt het lichaamsdeel bij pijnprikkels	3
Strekkramp lichaamsdeel bij pijnprikkels	2
Geen	1
Verbale reactie (V)	Score
Kan een helder gesprek voeren/georiënteerd	5
Zinnen/verward	4
Woorden/inadequaat	3
Geluiden/onverstaanbaar	2
Geen	1

Bron: NHG ABCDE-kaart voor huisartsen. Oktober 2013

Referenties

1. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, et al ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for traumatic brain injury-related deaths - United States, 1997-2007. *MMWR Surveill Summ* 2011;60:1-32.
2. Cheung PS, Lam JM, Yeung JH, et al. Outcome of traumatic extradural haematoma in Hong Kong. *Injury* 2007;38:76-80. DOI: 10.1016/j.injury.2006.08.059
3. Pandor A, Goodacre S, Harman S, et al. Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: a systematic review and an economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1-202. DOI: 10.3310/hta15270
4. Yates PJ, Williams WH, Harris A, et al. An epidemiological study of head injuries in a UK population attending an emergency department. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:699-701. DOI: 10.1136/jnnp.2005.081901
5. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84. DOI: 10.1056/NEJMra072149
6. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001;357:1391-6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04561-X
7. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, et al. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000;343:100-5. DOI: 10.1056/NEJM200007133430204
8. Finkelstein E, Corso PS, Miller TR. The incidence and economic burden of injuries in the United States. New York, NY: Oxford University Press, 2006. DOI: 10.1136/jech.2007.059717
9. CASSIDY JD (dir.). «Best Evidence Synthesis on Mild Traumatic Brain Injury: results of the WHO Collaborating Center for Neurotrauma, Prevention, Management and Rehabilitation Task Force on Mild Traumatic Brain Injury», *J Rehabil Med* 2004;Suppl. 43.
10. Amyot F, Arciniegas DB, Brazaitis MP, et al. A review of the effectiveness of neuroimaging modalities for the detection of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2015;32:1693-721. DOI: 10.1089/neu.2013.3306
11. Stiell IG, Clement CM, Grimshaw JM, et al. A prospective cluster-randomized trial to implement the Canadian CT Head Rule in emergency departments. *CMAJ* 2010;182:1527-32. DOI: 10.1503/cmaj.091974
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Early management of patients with a head injury. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN, 2009. SIGN Publication No. 110.
13. Smits M, Dippel DW, de Haan GG, et al. External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *JAMA* 2005;294:1519-25. DOI: 10.1001/jama.294.12.1519

Fysieke training voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom?

Referentie

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR.
Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane
Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI:
10.1002/14651858.CD003200.pub5

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de ongewenste effecten van fysieke training versus andere interventies voor de behandeling van volwassenen met het chronisch vermoeidheidssyndroom?

Achtergrond

Het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) is een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door een continue, ernstige, invaliderende en medisch onverklaarbare vermoeidheid en gepaard gaat met andere symptomen zoals musculoskeletale pijn, hoofdpijn, slaap- en geheugenstoornissen en stemmingswisselingen (1). In de V.S. varieert de prevalentie van 0,24 tot 2,55% (2). Onbegrip van de omgeving, inclusief van zorgverleners, verergeren zeer vaak de beperkingen en de stress bij personen die getroffen zijn door CVS. Twee theoretische modellen verklaren het potentiële therapeutische nut van fysieke training voor CVS. In het eerste model, het deconditioneringsmodel, worden de symptomen verklaard door reversibele fysiologische veranderingen door deconditionering en door het vermijden van fysieke activiteiten (3). In het tweede model gaat men ervan uit dat centrale sensitiviteit een belangrijke rol speelt waardoor het centrale zenuwstelsel excessief reageert op een reeks viscerale stimuli (4). Wat meest terugkomt bij patiënten met CSV, is een toename van het spanningsgevoel bij inspanning, wat het laatste model zou kunnen onderbouwen. Herconditionering door graduele oefentherapie (zowel in tijd als in intensiteit) zou in beide hypothesen zinvol kunnen zijn. Sommige richtlijnen zoals NICE (2007) bevelen al fysieke training aan (5). De laatste systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van fysieke training bij patiënten met CVS dateert echter van 2004. De hier besproken update van deze review includeert nieuwe, grotere studies die ook de veiligheid van deze behandeling evalueren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SPORTDiscus (tot mei 2014)
- World Health Organization (WHO) en International Clinical Trials Registry Platform (tot mei 2014) voor lopende of niet-gepubliceerde studies
- referentielijsten van de gevonden artikels en raadpleging van experts in het domein om bijkomende studies op te sporen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die fysieke training vergeleken met een andere interventie; fysieke training kon zowel aërobe als anaërobe interventies bevatten met variabele duur en intensiteit

en kon plaatsvinden in groep, onder begeleiding of op individueel niveau; interventies waren o.m. wandelen, zwemmen, joggen, kracht- of stabiliteitstraining, dansen

- exclusiecriteria: studies bij patiënten met het Golffoorlogsyndroom
- vergelijking van fysieke training met gewone zorg, wachtlijst, relaxatie, psychotherapie (cognitieve gedragstherapie, cognitieve therapie, ondersteuning, gedragstherapie, psychodynamische therapie), adaptieve pacingtherapie of farmacologische behandeling met een antidepressivum of vergelijking van fysieke training in combinatie met een antidepressivum versus een antidepressivum in monotherapie
- inclusie van 8 RCT's; op 1 studie na, evalueerden alle studies depressie
- de duur van de fysieke training varieerde van 12 tot 26 weken; 7 van de 8 studies onderzochten het effect van verschillende aerobe oefeningen en in de overige studie deden de deelnemers anaerobe oefeningen; in de meeste studies vroeg men aan de deelnemers om 3 tot 5 keer thuis te oefenen gedurende 5 tot 15 minuten en in verschillende gradaties; aan de deelnemers werd gevraagd zichzelf te monitoren (bv. hartmonitor, dagboek, ...).

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar met CVS of die voldeden aan de volgende criteria indien de aandoening niet expliciet gedefinieerd was: vermoeidheid als belangrijkste symptoom, medisch niet verklaarbaar (geen andere diagnose die de vermoeidheid kon verklaren), voldoende ernstig om een belangrijke mate van incapaciteit te veroorzaken, en aanwezig sinds minstens 6 maanden
- 1 518 deelnemers; gemiddelde leeftijd van 33 tot 44,6 jaar; 71 tot 84% waren vrouwen; de mediane duur van CVS varieerde van 2,3 tot 7 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vermoeidheid (**Fatigue Scale, Fatigue Severity Scale**) en ernstige ongewenste effecten (o.a. volgens het systeem van de European Union Clinical Trials Directive)
- secundaire uitkomstmaten: pijn (o.a. Brief Pain Inventory), functionele capaciteit (subschaal van de SF-36), kwaliteit van leven (o.a. Quality of Life Scale), depressie en angst (o.a. HADS), duur en kwaliteit van de slaap (Sleep Jenkins Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index of polysomnografie), perceptie van de verandering in globale gezondheid (**Global Impression Scale**), gezondheidszorggebruik en studie-uitval
- analyse van alle uitkomstmaten op het einde van de behandeling en op het einde van de follow-up
- resultaten uitgedrukt in gemiddeld verschil en gemiddeld gestandaardiseerd verschil in vermoeidheid (slaap, functionele capaciteiten, enz...); resultaten voor ernstige ongewenste effecten en zelfgerapporteerde globale gezondheid en uitval uitgedrukt in RR
- analyse volgens het **random effects model** in het geval van statistische heterogeniteit tussen de studieresultaten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - vermindering van vermoeidheid op het einde van de behandeling:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=7; n=971): gemiddeld verschil van -6,06 (95% BI van -6,95 tot -5,17) (gering niveau van bewijskracht)
 - fysieke training versus cognitieve gedragstherapie (N=2; n=298): geen statistisch significant verschil
 - ernstige ongewenste effecten:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=1; n=379): RR van 0,99 (95% BI van 0,14 tot 6,97) (gering tot matig niveau van bewijskracht); gerapporteerde

- ongewenste effecten: verergering van de pijn (n=1) en vermindering van de functionele capaciteiten (n=1)
 - fysieke training versus cognitieve gedragstherapie: RR van 0,67 (95% BI van 0,11 tot 3,96)
- secundaire uitkomstmaten:
 - verbetering van de slaap:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=2; n=323): gemiddeld verschil van -1,49 (95% BI van -2,95 tot -0,02)
 - verbetering van de functionele capaciteiten:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=5; n=725): gemiddeld verschil van 13,10 (95% BI van 1,98 tot 24,22)
 - perceptie van de verandering in globale gezondheid:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=4; n=489): RR van 1,83 (95% BI van 1,36 tot 2,40)
 - weinig of geen verschil voor de andere uitkomstmaten, onafhankelijk van de gebruikte technieken, meetinstrumenten of klinische scores.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat fysieke training over het algemeen een gunstig effect heeft bij patiënten met CVS en dat deze patiënten zich minder vermoeid voelen na de therapie. Er is geen bewijs dat deze interventie leidt tot een verergering van de symptomen. Fysieke training heeft een positief effect op slaap, functionele capaciteiten en zelfgerapporteerde gezondheidstoestand, maar er zijn geen conclusies mogelijk voor pijn, kwaliteit van leven, angst, depressie, studie-uitval en gebruik van gezondheidszorg. Het effect van fysieke training lijkt groter dan het effect van adaptieve pacingtherapie en even groot als het effect van cognitieve gedragstherapie. Er is nood aan RCT's met een gering risico van bias die het type, de duur en de intensiteit onderzoeken van de meest werkzame interventies.

Financiering van de studie

University of Oxford Department of Psychiatry (V.K.) en Norwegian Knowledge Centre for Health Services (Noorwegen).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze systematische review van de Cochrane Collaboration hebben de auteurs getracht om alle RCT's, zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde, te includeren die beantwoordden aan hun inclusiecriteria. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, evalueerden de risico's van bias (op basis van de **Cochrane Collaboration risk of bias tool**: randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing, blinding, attrition bias, rapporteringsbias en andere vormen van bias) en verwerkten de studiegegevens. Alle geïncludeerde studies vonden plaats in geïndustrialiseerde en Engelstalige landen. Drie studies gebruikten de CDC-criteria (Centers for Disease Control and Prevention) (6) als inclusiecriteria en de 5 andere studies de Oxford-criteria (7).

Het belangrijkste struikelblok was de heterogeniteit van de studies. Het nut van de groepering van de resultaten en de kwaliteit van de bewijskracht zijn daardoor zeer beperkt. De deelnemers waren op de hoogte van de toegewezen interventie, wat onvermijdelijk is bij een dergelijk studie-opzet. De evaluatie gebeurde door de patiënten zelf waardoor de subjectiviteit een grote rol speelde. De

patiëntkenmerken liepen sterk uiteen op het vlak van algemene toestand, functionele capaciteiten, aanwezigheid van depressie (tussen 18 en 39% van de patiënten naargelang de studie) en duur van de symptomen. Deze heterogeniteit van de populatie kan wel aanvaardbaar zijn als de inclusiecriteria gerespecteerd worden, die voor deze pathologie zeer ruim zijn. De inclusiecriteria kwamen goed overeen met de problematiek op het terrein en de exclusiecriteria waren duidelijk omschreven. De enorme verscheidenheid tussen de voorgestelde interventies is een groter probleem. Behandelingen groeperen en vergelijken die zo verschillen in aard, frequentie, intensiteit, opvolging en mate van gradatie, leidt tot weinig betrouwbare resultaten. De inhoud van de interventie wordt dan zo ruim dat ze volledig de mist ingaat. Ook de controle-interventies waren niet uniform. Gewone zorg bijvoorbeeld kan heel wat therapeutische opties inhouden. De auteurs bundelden cognitieve gedragstherapie, cognitieve therapie en ondersteuning tot 1 interventie (psychologische behandeling). Dat betekent echter niet noodzakelijk dat deze interventies dezelfde inhoud hebben. Adaptieve pacingtherapie laat de mogelijkheid aan de deelnemers om zelf het ritme van hun activiteit te bepalen om vermoeidheid te voorkomen of te verminderen. Variabiliteit is hier in ieder geval de regel. Ten slotte worden voor dezelfde uitkomstmaat verschillende meetinstrumenten gebruikt naargelang de studie.

Op basis van al deze elementen lijkt het logisch dat de resultaten van de geïncludeerde studies zeer sterk uiteenlopen. Een studie gaf zeer positieve resultaten voor fysieke training en was een belangrijke bron van heterogeniteit in de meta-analyse (8). De auteurs voerden daarom voor alle uitkomstmaten sensitiviteitsanalyses uit waarbij ze deze studie excludeerden.

Resultaten in perspectief

De internationale medische wereld is niet unaniem in de erkenning van CVS. Nergens wordt CVS ondergebracht in de categorie ‘medisch onverklaarde klachten’. La Revue Prescrire bijvoorbeeld sprak in 1993 over CVS als een ziektebeeld dat uitgevonden is door artsen (9). SSMG (Société Générale de Médecins Généralistes) publiceerde in 2005 een richtlijn over vermoeidheid (10). CVS wordt hierin geciteerd, zonder een definitie of een eventuele behandeling te vermelden.

In een artikel dat geldt als referentie voor de definitie van CVS, geven de auteurs duidelijk aan dat fibromyalgie en CVS 2 verschillende entiteiten zijn, maar wel raakpunten hebben en samen kunnen optreden bij eenzelfde patiënt (6). De diagnose van CVS is alleen mogelijk na zorgvuldig onderzoek van de patiënt en na uitsluiting van alle andere psychologische of somatische oorzaken die de symptomen zouden kunnen verklaren. De aanbeveling van NICE bevat verschillende algemene principes voor de zorg van deze patiënten en het eerste principe is de realiteit en de impact van het syndroom erkennen (5).

De resultaten van deze systematische review zijn zeer beperkt door de talrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies. Volgens de resultaten zou de werkzaamheid van fysieke training bij patiënten met CVS superieur kunnen zijn aan deze van gewone zorg op het vlak van vermoeidheid, slaapstoornissen, functionele capaciteiten en perceptie van verbetering van de globale gezondheidstoestand. Ernstige ongewenste effecten komen evenveel voor als bij gewone zorg. Fysieke training en cognitieve gedragstherapie hebben dezelfde werkzaamheid. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2005 een systematische review over het effect van cognitieve gedragstherapie bij patiënten met CVS (11). Cognitieve gedragstherapie was hier superieur aan gewone zorg. Beide therapeutische opties zijn dus evenwaardig en kunnen overigens complementair aangeboden worden. Dat komt overeen met de keuze van het RIZIV die cognitieve gedragstherapie en graduele fysieke training voorstelt als de enige behandelingsmethoden voor patiënten bij wie de diagnose van CVS gesteld is in een multidisciplinair diagnostisch centrum voor CVS (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom fysieke training superieur is aan gewone zorg op het vlak van vermoeidheid, functionele capaciteiten en perceptie van de verandering in globale gezondheidstoestand, en hetzelfde effect heeft als cognitieve gedragstherapie. Ernstige ongewenste

effecten komen niet frequenter voor dan bij gewone zorg. Deze publicatie is methodologisch goed opgezet, maar de methodologische kwaliteit van de meeste geïncludeerde studies is (zeer) gering. Op die manier is het niveau van bewijskracht van de besluiten gering en zouden goed opgezette studies deze besluiten evenzeer op de helling kunnen plaatsen.

Voor de praktijk

Bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom of met langdurige en medisch onverklaarde vermoeidheid is volgens NICE (2007) het eerste principe de erkenning van de realiteit en van de impact van het syndroom (5). NICE beveelt als behandeling onder meer slaapadviezen, cognitieve gedragstherapie en graduele fysieke training aan. Net zoals het RIZIV (12) stelt de richtlijn van EBMPacticeNet voor om progressief te starten met oefeningen, aangepast aan het niveau van de patiënt, bij de begeleiding en herconditionering van patiënten met chronische vermoeidheid en om complementair cognitieve gedragstherapie aan te bieden (13). Op basis van de huidige evidentie is het zeer moeilijk om een qua inhoud, duur, frequentie en intensiteit gestandaardiseerd oefenprogramma op te stellen.

Referenties

1. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68073-2
2. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5. DOI: 10.1186/1478-7954-5-5
3. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011;377:823-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60096-2
4. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, et al. In the mind or the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012;42:203-11. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02575.x
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. NICE guidelines [CG53]. Published date: August 2007.
6. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Intern Med* 1994;121:953-9. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
7. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-21.
8. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2001;322:387-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7283.387>
9. Prescrire Rédaction. La fin du "syndrome de fatigue chronique". *Rev Prescrire* 1993;13:103.
10. Magnette C, Gerard B. La plainte fatigue en médecine générale. *Recommandations de Bonne Pratique*. SSMG 2005.
11. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2
12. Multidisciplinaire diagnostische centra voor CVS. RIZIV. URL: <http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/vermoeidheid/Paginas/multidisciplinaire-diagnostische-centra-CVS.aspx#.WAnCwiS2WK8>, laatst aangepast op 13 mei 2015 (website geraadpleegd op 21/10/2016).
13. Vermoeidheid. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 21/12/2012. Laatste contextuele review: 11/12/2015.

Paracetamol als eerste keuze pijnstiller in vraag gesteld?

Referentie

Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Welke zijn, in vergelijking met placebo, de werkzaamheid en de veiligheid van paracetamol als onmiddellijke pijnstilling (<2 weken) en op korte termijn (tussen 2 weken en 3 maanden) voor de behandeling van lagerugpijn en van artrose van heup en knie?

Achtergrond

De meeste klinische richtlijnen en consensusteksten bevelen paracetamol aan als eerste keuze pijnstiller voor de behandeling van nociceptieve pijn in het algemeen (1), lagerugpijn (2), artrose van de knie (3) en artrose van de heup (4) in het bijzonder.

In 2006 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse over de werkzaamheid van paracetamol voor de behandeling van artrose van heup en knie (5). De auteurs besloten dat paracetamol op statistisch vlak superieur was aan placebo in 5 van de 6 geïncludeerde RCT's. Ze stelden echter de klinische relevantie van het verschil in vraag (verbetering van 4 punten op een schaal van 100). In een eerste versie (2014) van de herwerkte richtlijn over artrose had NICE paracetamol als eerste keuze laten vallen. Deze wijziging werd aangevochten door wetenschappelijke verenigingen van huisartsen en reumatologen, omdat ze vreesden dat de aanbeveling op die manier zou leiden tot een groter gebruik van NSAID's en opioïden (6). In de definitieve versie van de richtlijn behoudt NICE uiteindelijk paracetamol als eerste keuze (7). De hier besproken meta-analyse evalueert opnieuw het nut van paracetamol versus placebo voor de behandeling van lagerugpijn en van artrose van heup en knie.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, Web of Science, LILACS, International Pharmaceutical Abstracts tot december 2014
- opzoeken van lopende en niet-gepubliceerde studies in registers van klinische studies en via relevante websites
- raadpleging van de referentielijsten van de geselecteerde artikels en van relevante systematische reviews.

Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van paracetamol vergeleken met placebo en resultaten vermeldten voor minstens één van de vooropgestelde primaire uitkomstmaten
- exclusie: studies die patiënten met ernstige rugpathologie includeerden, studies met gemengde populaties van patiënten met artrose en reumatoïde artritis (behalve indien de resultaten voor beide aandoeningen afzonderlijk werden weergegeven) en studies over pijnstilling tijdens de

- onmiddellijke postoperatieve periode
- geen taalrestrictie of restrictie voor publicatiedatum
- finale inclusie van 3 RCT's bij patiënten met lagerugpijn (n=1 825) en 10 RCT's bij patiënten met artrose van heup of knie (n=3 541).

Bestudeerde populatie

- patiënten met vertebrale pijn (nekpijn of lagerugpijn) of artrose van knie of heup zonder restrictie voor intensiteit of duur van de pijn
- de auteurs vonden geen studies bij patiënten met nekpijn
- in 2 van de 3 RCT's bij patiënten met lagerugpijn waren patiënten opgenomen met acute lagerugpijn (n=133 en n=1 652); de derde RCT includeerde patiënten met chronische lagerugpijn (slechts 40 patiënten) en is ook de enige studie van deze review waarin paracetamol intraveneus werd toegediend
- dosis oraal paracetamol: 3,9 tot 4 gram per dag in alle studies, behalve in 2 studies waarin de dosis 3 gram per dag bedroeg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: intensiteit van de pijn, mate van beperking, kwaliteit van leven
- secundaire uitkomstmaten: veiligheid (ongewenste effecten), therapietrouw van de patiënt, gebruik van noodmedicatie
- groepering van de uitkomstmaten in 4 evaluatiemomenten: onmiddellijk effect (≤ 2 weken), op korte termijn (meer dan 2 weken maar maximaal 3 maanden), op intermediaire termijn (meer dan 3 maanden maar maximaal 12 maanden) en op lange termijn (meer dan 12 maanden)
- conversie van de scores voor pijn en niveau van beperking naar een schaal van 0 tot 100; op basis van studies bij patiënten met artrose stelden de auteurs een minimaal klinisch relevant verschil voorop van 9 mm op een visueel analoge schaal van 0 tot 100 mm
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies op basis van de **I² van Higgins**
- analyse met het random effects model in het geval van statistische heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten
 - lagerugpijn: geen effect van paracetamol versus placebo voor pijn of mate van beperking, noch op onmiddellijke, noch op korte termijn (hoge kwaliteit van bewijskracht behalve voor pijn (matige kwaliteit van bewijskracht))
 - artrose van heup of knie: effect van paracetamol versus placebo:
 - onmiddellijk effect
 - pijn (N=5, n=1 741): **gewogen gemiddeld verschil** (weighted mean difference, WMD) van -3,3 (95% BI van -5,8 tot -0,8) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
 - mate van beperking (N=3, n=1 378): geen significant effect (matige kwaliteit van bewijskracht)
 - effect op korte termijn:
 - pijn (N=7, n=3 153): WMD van -3,7 (95% BI van -5,5 tot -1,9) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
 - mate van beperking (N=7, n=3 153): WMD van -2,9 (95% BI van -4,9 tot -0,9) (hoge kwaliteit van bewijskracht)
- secundaire uitkomstmaten
 - ongewenste effecten: geen verschil tussen paracetamol en placebo in aantal patiënten dat eender welk ongewenst effect of een ernstig ongewenst effect rapporteerde (matige kwaliteit van bewijskracht), noch in aantal patiënten dat uit de studie stapte wegens ongewenste effecten (hoge kwaliteit van bewijskracht)
 - abnormale leverfunctietesten (ALAT/ASAT) met waarden die meer dan 1,5 maal hoger lagen dan de referentiewaarde (n=3, N=1 237): RR van 3,8 (95% BI van 1,9 tot 7,4) voor

- paracetamol versus placebo (hoge kwaliteit van bewijskracht)
- geen verschil op het vlak van therapietrouw (matige kwaliteit van bewijskracht) of in aantal patiënten dat noodmedicatie gebruikte (NSAID's) (hoge kwaliteit van bewijskracht).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat paracetamol niet werkzaam is voor de behandeling van lagerugpijn en slechts een minimaal voordeel heeft op korte termijn bij patiënten met artrose. Deze resultaten ondersteunen de vraag om de aanbeveling in klinische richtlijnen om paracetamol te gebruiken bij patiënten met lagerugpijn of met artrose van heup of knie, te herzien.

Financiering van de studie

De onderzoekers kregen voor deze studie geen specifieke financiering uit de publieke, commerciële of non-profit sector. Ze werden gefinancierd via beurzen van de Australische overheid, medische onderzoeksinstituten en een universiteit.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van de firma GlaxoSmithKline voor ander onderzoekswerk.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review met meta-analyses is methodologisch nauwkeurig opgezet. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de studiekekenmerken en de resultaten en contacteerden indien nodig de auteurs van de oorspronkelijke studies. Ze onderzochten het risico van bias op basis van de **aanbevelingen van de Cochrane Collaboration**. Slechts in 1 studie was het risico van iedere vorm van bias gering. Vier studies hadden een hoog risico van bias voor minstens 1 aspect. De auteurs scoorden de kwaliteit van de bewijskracht volgens het **GRADE**-systeem. Publicatiebias werd opgespoord, maar kon niet aangetoond worden. De auteurs gebruikten de I^2 van Higgins om de heterogeniteit tussen de studies te evalueren. Waarden hoger dan 50% werden aanzien als een hoge mate van heterogeniteit. Voor de analyse pasten de auteurs het random effects model toe. Ze voerden sensitiviteitsanalyses uit in functie van de risico's van bias en stelden hiervoor geen effect vast. Ze deden dit ook in functie van de steekproefgrootte en stelden hier op basis van de test van Egger evenmin een effect vast van 'kleine studies'. Ten slotte gingen ze na in welke mate de toevoeging van een nieuwe studie aan hun meta-analyse de resultaten zou beïnvloeden. Uit deze analyse bleek dat de toevoeging hun besluit niet zou wijzigen.

Interpretatie van de resultaten

Enkele toelichtingen bij de analyse van de resultaten van deze interessante meta-analyse zijn zeker op hun plaats.

Het feit dat er geen of weinig studies beschikbaar zijn voor andere indicaties roept vragen op. Voor nekpijn is er geen enkele studie bekend die paracetamol vergelijkt met placebo. Voor lagerugpijn zijn er slechts 2 studies beschikbaar over acute lagerugpijn. Een kleine studie bij 40 patiënten onderzocht de werkzaamheid van een eenmalige toediening van 1 gram paracetamol in intraveneuze vorm (8). De hoofdauteur van de hier besproken systematische review vermeldt elders dat de publicatie van die kleine studie ingetrokken is (9). Door het ontbreken van studies kunnen we dus geen besluiten formuleren over het effect van paracetamol bij nekpijn of chronische lagerugpijn.

Voor de behandeling van artrose van heup of knie is binnen de 2 weken een effect vastgesteld van paracetamol op pijn, maar niet op de mate van beperking. Binnen de 3 maanden had paracetamol wel effect op pijn en mate van beperking, zonder verschil in ongewenste effecten en studie-uitval in vergelijking met placebo. De auteurs oordelen correct dat dit effect klinisch twijfelachtig is, omdat het vooropgestelde minimale klinisch relevante verschil niet werd bereikt.

In 3 studies stelden de auteurs abnormale resultaten vast bij leverfunctietesten (ASAT/ALAT),

gedefinieerd als waarden die 1,5 maal hoger liggen dan de referentiewaarde (maar niet 4 maal hoger zoals vaak in andere studies gedefinieerd). In vergelijking met placebo hadden patiënten die paracetamol namen 4 maal meer risico van abnormale testresultaten. Zoals de auteurs zelf aanhalen, is de impact van deze verhoging op klinisch relevante uitkomstmaten (gebeurtenissen) niet duidelijk. Geen enkele geïncludeerde studie rapporteert resultaten op lange termijn (langer dan 3 maanden), wat vragen oproept voor pathologieën van chronische aard.

Resultaten in perspectief

Zoals hoger vermeld besloten de auteurs van een meta-analyse van de Cochrane Collaboration in 2006 dat in 5 van de 6 geïncludeerde RCT's paracetamol statistisch significant effectiever was dan placebo voor pijnverlichting bij patiënten met artrose (van knie of heup) (5). Ze stelden de klinische relevantie van deze resultaten echter in vraag (verbetering van 4 punten op een schaal van 100). In deze meta-analyse besloten de auteurs dat NSAID's superieur waren aan paracetamol bij patiënten met artrose, maar ze vermeldden dat de effectgrootte overeenkwam met een gering tot matig therapeutisch effect. Bij NSAID-gebruikers stelden ze ook meer gastro-intestinale ongewenste effecten vast dan bij paracetamolgebruikers: RR van 1,47 (95% BI van 1,08 tot 2,00).

Verkleij al. publiceerden in 2011 een systematische review met inclusie van 15 RCT's (21 vergelijkingen tussen NSAID en paracetamol) bij patiënten met artrose van knie of heup (10). De resultaten zijn gelijklopend, maar de auteurs beklemtonen dat de vergelijking tussen NSAID's en paracetamol tot andere resultaten kan leiden naargelang het gaat over artrose van knie of heup. In 2015 verscheen een netwerk meta-analyse over de medicamenteuze behandeling van artrose van de knie (11). NSAID's waren effectiever dan placebo voor de verlichting van de pijn na 3 maanden en superieur aan paracetamol voor de verlichting van pijn, functionaliteit en gewrichtsstijfheid. Een RCT gepubliceerd in 2015 over artrose van de knie kon bij een follow-up over 12 weken geen superioriteit aantonen van diclofenac versus placebo voor de verlichting van de pijn en voor de verbetering van de functionele capaciteiten (12).

Ten slotte publiceerde JAMA in 2014 een systematisch literatuuroverzicht over de behandeling van chronische pijn bij 65-plussers (in de meeste studies bij ouderen met artrose) (13). Deze auteurs besluiten dat op basis van de huidige evidentie, een stapsgewijze aanpak met paracetamol als eerste keuze een verantwoorde optie is.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses van goede methodologische kwaliteit laat niet toe aan zorgverleners om de plaats te bepalen van paracetamol versus placebo als behandeling van nekpijn en chronische lagerugpijn, omdat voor deze pathologieën geen studies geïncludeerd konden worden. Voor de behandeling van artrose van knie en heup (in de studies werden beide pathologieën gegroepeerd) lijkt het nut van paracetamol versus placebo op korte termijn (zeer) gering, en het effect versus andere behandelingen (niet-medicamenteuze, NSAID's) komt in deze publicatie niet aan bod.

Voor de praktijk

De meeste klinische richtlijnen bevelen paracetamol aan als eerste keuze pijnstillers voor de behandeling van nociceptieve pijn in het algemeen (1), lagerugpijn (2), artrose van de knie (3) en artrose van de heup (4) in het bijzonder. Deze aanbeveling is gebaseerd op vergelijkingen van de beschikbare medicamenteuze alternatieven op het vlak van werkzaamheid en veiligheid, vooral bij ouderen die vaker geconfronteerd worden met deze aandoeningen. Deze systematische review brengt onvoldoende stevige argumenten aan om paracetamol als eerste keuze pijnstillers in vraag te stellen, maar wijst ook op het risico van hepatotoxiciteit, een risico dat varieert naargelang de toegediende dosis. Ook het mogelijke nut van niet-medicamenteuze opties zoals oefeningen voor artrose van de onderste ledematen (14,15) of voor artrose (6) mogen we niet uit het oog verliezen.

Referenties

1. De Jong L, Janssen PG, Keizer D, et al; NHG-Werkgroep Pijn. NHG-Standaard Pijn 2015.
2. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91. DOI: 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006
3. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55. DOI: 10.1136/ard.2003.011742
4. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81. DOI: 10.1136/ard.2004.028886
5. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2
6. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management. NICE guidelines [CG177]. Published 2014.
7. Wise J. NICE keeps paracetamol in UK guidelines on osteoarthritis. *BMJ* 2014;348:g1545. DOI: 10.1136/bmj.g1545
8. Wetzel L, Zadrazil M, Paternostro-Sluga T, et al. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:35-40. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328365ae28
9. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, et al. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD012230
10. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Bohnen AM, et al. NSAIDs vs acetaminophen in knee and hip osteoarthritis: a systematic review regarding heterogeneity influencing the outcomes. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:921-9. DOI: 10.1016/j.joca.2011.04.013
11. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee arthritis. A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46-54. DOI: 10.7326/M14-1231
12. Verkleij SPJ, Luijsterburg PAJ, Willemsen SP, et al. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2015;65:e530-7. DOI: 10.3399/bjgp15X686101
13. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014;312:825-36. DOI: 10.1001/jama.2014.9405
14. Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5555. DOI: 10.1136/bmj.f5555
15. Van de Velde S. Oefenprogramma's voor artrose van de onderste ledematen. *Minerva* 2014;13(4):43-4.



Klinische irrelevantie: meta-analyses versus RCT's

Pierre Chevalier, médecin généraliste

De klinisch relevante drempel

In Minerva benadrukken we altijd het belang om voor een studieresultaat eerst het statistisch significante verschil te bekijken en om nadien na te gaan of dit eventueel statistisch significant verschil ook klinisch relevant is. Als er bijvoorbeeld voor een intermediaire uitkomstmaat zoals de éénsecondewaarde bij patiënten met COPD, een statistisch significante verbetering is vastgesteld, moet de patiënt ook een verbetering voelen in vergelijking met placebo of met een actief product (1). Het verschil tussen een intermediaire uitkomstmaat (éénsecondewaarde) en een harde uitkomstmaat (in bovenvermeld voorbeeld zou dat een ernstige exacerbatie van COPD kunnen zijn) komt hier niet aan bod, maar is wel zeer belangrijk als we de klinische relevantie van een resultaat willen evalueren. In een kwaliteitsvolle meta-analyse (na een uitgebreide raadpleging van de literatuur) is de benadering dezelfde: eerst de statistische significantie nagaan en daarna de klinische relevantie evalueren, waarvan de drempelwaarde vooraf is vastgelegd (2).

Maar het vastleggen van een minimaal klinisch relevant verschil is niet voldoende om te bepalen of de resultaten van een meta-analyse klinisch relevant zijn. Als clinicus moet men immers kunnen beslissen of de resultaten van een meta-analyse ook klinisch belangrijk zijn voor de dagelijkse praktijk.

De reflectiedrempel voor irrelevantie

Bij de bespreking van een meta-analyse over het nierbeschermende effect van ACE-inhibitoren en sartanen wezen we op de grote klinische heterogeniteit van de geïncludeerde studies (3,4). In de geselecteerde studies waren patiënten opgenomen met een zeer uiteenlopend risico om nierinsufficiëntie te ontwikkelen (al dan niet diabetespatiënten, gemengde populatie), met daarnaast een variabel aanvangsrisico van nierinsufficiëntie (met of zonder proteïnurie). De resultaten varieerden naargelang het antihypertensivum (calciumantagonisten kunnen proteïnurie verergeren) en in functie van de aanwezigheid van proteïnurie (op zich al een risicofactor voor het ontwikkelen van nierinsufficiëntie). ACE-inhibitoren en sartanen hadden globaal gezien (voor het geheel van alle studies) een positief nierbeschermend effect in de meta-analyse. Maar dat positieve effect is niet aangetoond voor specifieke patiëntgroepen (bijvoorbeeld voor patiënten met diabetes).

In dit nummer van Minerva bespreken we een systematische review over de diagnostiek van de ernst van de aandoening bij patiënten met een rood oog (5,6). Ook hier stellen we een zeer grote heterogeniteit vast van de populaties in de originele studies. Het aantal patiënten met een ernstige aandoening varieerde van 4 tot 59% naargelang de studie. We weten dat in diagnostische studies of in systematische reviews van dit soort studies een verschil in prevalentie de accuraatheid, de **aantonende** (LR+) en de **uitsluitende kracht** (1/LR-) van een test op een klinisch relevante manier kan beïnvloeden door verschillende vormen van bias. Dat komt hoofdzakelijk door het verschil in de specificiteit van een test die vermindert in functie van de prevalentie (7,8).

Deze twee voorbeelden illustreren het belang om verder te kijken dan alleen de statistische significantie van de resultaten van een meta-analyse. We moeten nagaan of de resultaten ook relevant zijn voor de dagelijkse praktijk. De 'gemiddelde' patiënt zoals in (klassieke) meta-analyses die de resultaten van studies bij patiënten met uiteenlopende kenmerken groeperen, bestaat immers niet. Dergelijke resultaten leiden tot klinische irrelevantie, m.a.w. zijn klinisch niet relevant.

Irrelevantie van meta-analyses versus relevantie van kwaliteitsvolle RCT's: het voorbeeld van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's).

Al maar meer meta-analyses verschijnen over de werkzaamheid van de NOAC's versus vitamine K-antagonisten voor verschillende potentiële indicaties. Meerdere hiervan zijn besproken in Minerva, onder meer de meta-analyse van Holster et al. over het risico van gastro-intestinale bloedingen (9,10). Globaal gezien nam het risico van gastro-intestinale bloedingen toe bij gebruik van NOAC's (majeure bloedingen bij 89% van de patiënten) versus het vergelijkingsproduct. De statistische heterogeniteit tussen de studies (42 gepubliceerd vóór 2012) was aanzienlijk ($I^2=61\%$). Ook het risico van klinisch relevante bloedingen (majeure gastro-intestinale bloedingen + niet-majeure, maar klinisch relevante bloedingen) was toegenomen. Voor deze uitkomstmaat was de heterogeniteit tussen de studies nog groter ($I^2=83\%$). Het bloedingsrisico varieerde echter naargelang de indicatie en het specifieke geneesmiddel.

Caldeira et al. publiceerden in 2015 een nieuwe meta-analyse die de resultaten van 23 RCT's groepeerde (11). Deze auteurs komen tot een ander besluit: in vergelijking met andere anticoagulantia leiden de NOAC's niet tot een verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen.

Waar ligt nu de waarheid? Als die er al is...

In sommige RCT's is het risico van gastro-intestinale bloedingen groter met NOAC's dan met vitamine K-antagonisten. Dat is het geval bij patiënten met voorkamerfibrillatie die dabigatran 150 mg nemen (12,13) of rivaroxaban (14,15).

De 2 hogervermelde meta-analyses (3,5) includeerden een verschillend aantal studies en ook diverse studies, met uiteenlopende populaties, ook populaties met een variabel bloedingsrisico. Als clinicus wil je de voordelen en de risico's van een medicamenteuze behandeling afwegen voor een welbepaalde patiënt. Zijn in dat geval de resultaten van een meta-analyse die patiënten groepeerde met een initieel verschillend bloedingsrisico en die uiteenlopende therapeutische indicaties en verschillende medicamenteuze behandelingen met soms variabele dosis includeert, nuttiger dan de resultaten van een RCT die 1 geneesmiddel evalueert voor 1 indicatie bij een populatie met welbepaalde kenmerken? **Het antwoord is duidelijk: neen!** Met de resultaten van een RCT kan men over het algemeen beter beoordelen of de patiënt die voor jou zit ook tot die studiepopulatie had kunnen behoren en of de besluiten dus onder dezelfde behandelingsvoorwaarden toepasselijk zijn voor deze patiënt.

Besluit

Meta-analyses van studies met statistisch heterogene resultaten, maar vooral met klinisch heterogene populaties, hebben in vergelijking met methodologisch goed opgezette RCT's die een welbepaald geneesmiddel (in een gegeven therapeutisch schema) evalueren voor een specifieke indicatie, geen enkel nut voor de clinicus die aan de patiënt voor zich een bepaalde behandeling moet voorstellen.

Referenties

1. Chevalier P. Indacaterol, een nieuw langwerkend bèta-2-mimeticum voor de behandeling van COPD? *Minerva* 2011;10(1):10-1.
2. Chevalier P. Drempelwaarden voor een klinisch relevant verschil. *Minerva* 2011;10(8):103.
3. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366:2026-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
4. Verpooten GA. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? *Minerva* 2006;5(10):157-9.
5. Chevalier P. Het rode oog: diagnostiek en inschatting van de ernst. *Minerva* 2016;15(9):216-20.
6. Narayana S, McGee S. Bedside diagnosis of the 'red eye': a systematic review. *Am J Med* 2015;128:1220-4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.026

7. Chevalier P. Is de precisie van een diagnostische test afhankelijk van de prevalentie? *Minerva* 2011;10(4):51.
8. Leeftang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62:5-12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.007
9. La rédaction *Minerva*. Nieuwe orale anticoagulantia en het risico van gastro-intestinale bloedingen. *Minerva bondig* 15/02/2014.
10. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-12.
11. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1239-49. DOI: 10.1111/apt.13412
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
13. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(6):74-5.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
15. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.