

A large, stylized white owl logo is positioned on the left side of the page. The owl's head is at the top, with its body and tail extending downwards. The word 'Minerva' is written in a large, bold, yellow font across the owl's face.

Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal	Hypertensie: apothekers steken een tandje bij G. Laekeman, M. De Jonghe, P. De Cort	137
Minerva	Psychotherapie voor depressie in de eerste lijn? G. Pieters	138
	Budesonide en formoterol voor astma-exacerbaties? P. Chevalier	140
	Claudicatio intermittens: endovasculaire revascularisatie of looptraining onder supervisie in het ziekenhuis A. Crismer	142
	Migraine: dexamethason voor de preventie van recidieven? A. Vanwelde	144
	Vrouwen met verhoogd risico van borstkanker screenen met mammografie én echografie? L. Bleyen, T. Poelman	146
	Effect van telefonische counseling op rookstop? H. Boudrez	148
	Wat is de waarde van de elleboogextensietest om een fractuur uit te sluiten? T. Poelman	150
	Vervolg op...	
	• Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen	152
	• Preventieve inhalatie met fluticason bij jonge kinderen	152

Verklarende woordenlijst

December 2009
volume 8 ~ nummer 10



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



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

• Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

• Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx
 UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent
 ☎ 09 332 24 55 ~ 📠 09 332 49 67
 ✉ redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Tom Poelman, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Sint-Joris ~ Merendree

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

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



Dit tijdschrift komt tot stand met steun van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding (ICHO), Domus Medica en SSMG.



Werkten mee aan dit nummer:

- L. Bleyen, Centrum voor Preventie en Vroegtijdige opsporing van Kanker, Universiteit Gent
- H. Boudrez, Anti-rookconsultaties, Universitair Ziekenhuis Gent
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université Liège
- P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
- M. De Jonghe, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven
- G. Pieters, Dienst Psychiatrie-Gedragstherapie, Universitair Centrum Sint-Jozef, Kortenberg
- T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- A. Vanwelde, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Hypertensie: apothekers steken een tandje bij

G. Laekeman, M. De Jonghe, P. De Cort

Het optimaliseren van de cardiovasculaire preventie blijft een prioritaire doelstelling voor de volksgezondheid. Het beleid bij hypertensie kan als voorbeeld dienen: slechts één op drie hoogrisicopatiënten bereikt immers de streefwaarden voor bloeddruk. Bij specifieke groepen zoals diabetici en patiënten met nierinsufficiëntie zijn deze cijfers nog lager¹.

De aanpak van cardiovasculaire risicofactoren betekent een grote uitdaging voor de eerste lijn. De stap naar meer multidisciplinaire samenwerking vormt het juiste antwoord om deze opdracht tot een goed einde te brengen. Overleg en het verdelen van de taken en verantwoordelijkheden tussen de betrokken hulpverleners in de eerste lijn dringt zich op.

Apothekers zouden hierbij ideale partners zijn. Dit lezen we althans in de vakliteratuur^{2,3}. Of de apothekers het partnerschap in de dagelijkse praktijk waarmaken, hangt af van hun deskundigheid (zoals kennis over de bestaande richtlijnen), bereidheid tot medeverantwoordelijkheid en daadwerkelijke inzet. Verdere voorwaarden zijn het volgen van voortgezette opleiding en deelnemen aan interdisciplinair (= medisch-farmaceutisch) overleg. Zo is het onontbeerlijk dat de taak van de apotheker na consensus concreet wordt ingevuld. Een recente publicatie in de JAMA toont de effectiviteit aan van begeleiding van hypertensiepatiënten door Amerikaanse apothekers⁴. Patiënten (n=778) die extra begeleiding kregen, hadden 1,74 keer meer kans om de streefwaarde te bereiken in vergelijking met 'gewone zorg' (p<0,001). De uitgebreide rol van de apotheker bestond uit telefonisch informeren en verzamelen (via internet) en interpreteren van de thuisbloeddrukmetingen. Dit protocol is niet extrapoleerbaar naar de Belgische situatie, omdat het interpreteren van klinische gegevens de wettelijke verantwoordelijkheid van de arts blijft. In de context van de nieuwe beleidsopties voor de hypertensiepatiënt is deze studie desalniettemin inspirerend.

In dit verband denken wij in de eerste plaats aan het consensusdocument over de standaardisatie en de uitvoering van thuisbloeddrukmetingen door de patiënt zelf. Begin 2009 ondertekenden alle actoren deze tekst: het Belgische Hypertensiecomité, de SSMC, Domus Medica, de

Belgische cardiologische Liga en de APB^{5,6}. De herziene 'aanbeveling voor medische praktijk - hypertensie' van Domus Medica neemt dezelfde procedure voor thuisbloeddrukmetingen over. Het grote belang van thuisbloeddrukmetingen staat centraal, zowel bij de diagnose als bij de opvolging van de hypertensiepatiënt. Deze aanpak kan alleen optimaal verlopen als we hierbij iedere gezondheidswerker betrekken en als alle hulpverleners goede afspraken maken.

Huisartsen, specialisten, verpleegkundigen, praktijkassistenten, apothekers, mutualiteiten en overheid beseffen dat een innoverend zorgbeleid voor chronische zieken, gebaseerd op EBM-geneeskunde, zich opdringt. Dat kan leiden tot een duidelijke omschrijving van de inbreng van elke zorgverlener en een betaling volgens de geleverde kwaliteit. De zorgpaden 'chronische nierinsufficiëntie' en 'diabetes mellitus' zijn hiervan lovenswaardige introducties. Het is echter logisch om te verwachten dat ook een wetenschappelijke begeleiding van deze projecten op voorhand voorzien wordt. We bedoelen hiermee niet alleen de procesevaluatie (hoe verlopen ze, wat zijn de valkuilen, wat waren aan- en afwezige randvoorwaarden, enz...) maar ook het maken van een kostenbaten balans gebaseerd op reële kosten enerzijds en de eventueel bekomen gezondheidswinst (morbiditeit, mortaliteit, levenskwaliteit) anderzijds. Dit impliceert een nauwkeurig implementatie-onderzoek dat gelijktijdig met de zorgprojecten organisatorisch en budgetair moet worden gelanceerd.

1. Fagard RH, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertension* 2002;20:1297-302.
 2. Laekeman G, De Cort P. Apotheker en patiëntenzorg. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(1):1.
 3. Laekeman G. Een telefoontje van de apotheker: levensverlengend? *Minerva* 2007;6(4):63-5.
 4. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2857-67.

5. Persu A, Fagard R, De Cort P, et al. Du bon usage de l'automesure tensionnelle, document de consensus. *Louvain Médical* 2008;8:305-9.
 6. Persu A, Fagard R, De Cort P, et al. Over het goed gebruik van thuisbloeddrukmeting. Consensusdocument. *Tijdschr Geneesk* 2009;65:109-12.

Psychotherapie voor depressie in de eerste lijn?

- **Klinische vraag** Is psychotherapie werkzaam voor de behandeling van depressie in de eerste lijn?
- **Achtergrond** Verschillende onderzoeken tonen aan dat psychotherapie werkzaam is voor de behandeling van depressie¹. De meeste patiënten met depressie worden behandeld in de eerste lijn. Omdat depressieve stoornissen in de eerste lijn waarschijnlijk minder ernstig verlopen², kunnen we ons de vraag stellen of psychotherapie in de eerste lijn even effectief is als in de tweede of de derde lijn.

Analyse
G. Pieters

Referentie
Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, Andersson C. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2009;59:e51-e60.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, PsycINFO, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (van 1966 tot 2007)
- Dissertation Abstracts International voor ongepubliceerde studies
- literatuurlijsten van meta-analyses en van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's in de eerste lijn bij volwassenen met een depressieve stoornis of met een toename van depressieve symptomen, vergelijking van het effect van een psychologische behandeling in de eerste lijn met een controlebehandeling
- exclusiecriteria: studies met patiënten jonger dan achttien jaar, psychologische behandeling onlosmakelijk verbonden met andere aspecten van de interventie, gehospitaliseerde patiënten, focus op herhalpreventie, patiënten met eerder een angststoornis dan een depressie, niet mogelijk om effectgrootte te berekenen, geen exclusie van medische of psychiatrische co-morbiditeit
- 890 gevonden publicaties, vijftien RCT's in de eerste lijn, twintig vergelijkingen tussen psychotherapie en een controlebehandeling.

Bestudeerde populatie

- 1 505 patiënten met matige tot ernstige depressie volgens **BDI** (Beck depression inventory) en **HAM-D** (Hamilton rating scale for depression); 804 patiënten (11 tot 93 per studie) kregen psychotherapie, 701 patiënten (13 tot 92 per studie) kregen een controlebehandeling
- rekrutering: via verwijzing door de huisarts in zeven studies, via screening in zes studies, niet gerapporteerd in twee studies.

Uitkomstmeting

- **standardised mean difference (SMD)** voor de symptoomscore van depressie (BDI, HAM-D) tussen psychotherapie en controlebehandeling
- **NNT**: aantal patiënten te behandelen met psychotherapie om bij één patiënt extra een gunstig resultaat te bekomen versus een controlebehandeling
- meta-analyse met random effects model
- statistische heterogeniteit met **Q-** en **I²-test**
- metaregressie-analyse voor verschil met andere settings.

Resultaten

- **SMD** voor symptoomscore van depressie tussen psychotherapie en controlebehandeling in de eerste lijn bedroeg 0,31 (95% BI van 0,17 tot 0,45; $I^2=45,58$); **NNT**=5,75
- **SMD** was groter in studies bij patiënten verwezen door de huisarts (0,43; 95% BI van 0,28 tot 0,58) dan in studies bij patiënten gerekruteerd via screening (0,13; 95% BI van -0,08 tot 0,34, dus niet significant).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, hoewel het om een beperkt aantal studies met wisselende kwaliteit gaat, psychotherapie voor depressie effectief is in de eerste lijn, vooral wanneer de patiënten door hun huisarts verwezen zijn.

Financiering: Vrije Universiteit Amsterdam, universiteit van Linköping en het Karolinska Instituut

Belangenconflict: de auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben.

1. Cuijpers P, van Straten A, Andersson C, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
2. van Weel-Baumgarten EM, van Rijswijk E. The practice guideline 'Anxiety disorders' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of general practice. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1197-9.
3. Cuijpers P, van Straten A, Bohlmeijer E, et al. The effects of psychotherapy for adult depression are overestimated: a meta-analysis of study quality and effect size. *Psychol Med*, published online 03 Jun 2009.
4. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. *Clinical practice guideline* 23. *NICE* 2004.
5. De Meyere M. Verband tussen ernst van depressie en werkzaamheid van nieuwere antidepressiva? *Minerva* 2008;7(8):118-9.
6. Pignone MP, Caynes BN, Rushton JL, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task

- Force. *Ann Intern Med* 2002;136:765-76.
7. Baas K, Wittkamp K, van Weert H, et al. Screening op depressie in hoogrisicogroepen levert weinig op. *Huisarts Wet* 2009;52:269-74.
8. Goedhuys J. Counseling in de eerste lijn: huisartsen versus niet-medisch geschoolde medewerkers. *Minerva* 1999;28(1):33-5.
9. Cuijpers P, van Straten A, van Oppen P, Andersson C. Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1675-85.
10. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson C. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2009;26:279-88.
11. Heyman J, Declercq T, Rogiers R, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts*. *Huisarts Nu* 2008;37:284-317.

Methodologische beschouwingen

Dit is een correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse. De onderzoekers vonden slechts vijftien studies in de eerste lijn. Publicatiebias spoorden ze op met een funnel plot en de trim and fill methode. Geen van beide technieken kon publicatiebias aantonen. De onderzoekers beoordeelden de kwaliteit van de studies op **concealment of allocation** (gebeurd in acht studies), blinding van effectbeoordelaars (gebeurd in dertien studies), volledigheid van follow-up gegevens (voldoende in veertien studies) en intention to treat analyse (toegepast in tien studies). Bij studies met psychologische interventies is blinding van de deelnemers praktisch niet mogelijk. Dit criterium was dan ook niet opgenomen in de kwaliteitsbeoordeling. De effectgrootte was kleiner wanneer alleen studies met een intention to treat analyse geïnccludeerd werden. In een publicatie van dezelfde auteursgroep³ bleek de effectgrootte van psychotherapie bij depressie ook lager wanneer studies met mindere kwaliteit bij de analyse uitgesloten werden.

Een minpunt is dat de controlebehandeling niet in alle studies duidelijk omschreven is en bovendien verschilt van studie tot studie. Deze belangrijke klinische heterogeniteit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten.

Interpretatie van de resultaten

Om de klinische relevantie van de effectgrootte in te schatten, baseerden de auteurs zich op een drempel van 0,50. Het invoeren van deze door NICE arbitrair gekozen drempel was oorspronkelijk bedoeld om effectgroottes te vergelijken⁴. Een drempel van 0,50 moest overschreden worden wilde men een beperkt effect aantonen (drempel > 0,50 staat voor een matig effect en 0,80 betekent een groot effect)⁵. De gepoolde effectgrootte van 0,31 beschouwden de auteurs dus als klein. Het significante verschil met de gepoolde effectgrootte van 0,67 in andere settings bewijst dat we de effectiviteit van psychotherapie in de eerste lijn niet mogen extrapoleren vanuit studies in de tweede of derde lijn. Zo hebben depressieve stoornissen in de eerste lijn waarschijnlijk een betere prognose dan depressies behandeld door specialisten².

Patiënten gerekruteerd via screening in de huisartsenpraktijk behaalden minder goede resultaten dan patiënten verwezen door de huisarts. Binnen een preventieve context beveelt men soms systematische screening aan⁶. Niet alle depressieve patiënten die men door screening identificeert, accepteren echter een voorstel tot behandeling, wat het resultaat van screening kan verdunnen⁷. Wellicht kan de huisarts door zijn kennis van de patiënt en diens achtergrond het nut van psychotherapie beter inschatten. Ook andere

subgroepanalyses leiden tot enkele nader te onderzoeken resultaten: het effect was niet significant in het geval van majeure depressie, maar wel in het geval van andere diagnoses; er was alleen een significant verschil voor studies uitgevoerd in het V.K. en niet voor studies in Nederland en de V.S. Heeft dit te maken met de lagere drempel voor psychotherapie in de Engelse huisartsenpraktijken, die vaker beroep doen op vrijwilligers in plaats van op hooggeschoolde therapeuten?⁸

Andere studies

Deze studie maakt deel uit van een reeks meta-analyses door dezelfde onderzoeksgroep over de psychologische behandeling van depressieve stoornissen bij volwassenen (voor een overzicht: zie <http://www.psychotherapyrcs.org>). Verschillende onderzoeksvragen komen aan bod in deze reeks, zoals een vergelijking tussen verschillende psychotherapieën onderling¹, tussen psychotherapieën en farmacotherapie⁹, tussen psychotherapie alleen en de associatie met farmacotherapie¹⁰. Verder besteden deze auteurs aandacht aan de correlatie van het effect met patiënt-, behandelaars- en therapiekenmerken. Ze onderzoeken ook de invloed van studiekwaliteit en publicatiebias op de effectgrootte³.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling over de behandeling van depressie bij volwassenen in de eerste lijn beveelt antidepressiva alleen aan in het geval van een ernstige majeure depressie. Deze aanbeveling wordt ondersteund door een recente meta-analyse, besproken in Minerva⁵. Voor minder ernstige vormen van depressie is een niet-medicamenteuze aanpak aanbevolen, al dan niet gerealiseerd door de huisarts zelf¹¹.

De hier besproken studie onderbouwt het gebruik van psychotherapie bij depressie in de eerste lijn en voegt eraan toe dat de resultaten van psychotherapie beter zijn wanneer patiënten zijn verwezen door de huisarts. Ze zegt niets over het effect van psychotherapie door de huisarts zelf uitgevoerd (slechts in één studie onderzocht). Ook verder onderzoek naar het effect van psychotherapie in functie van de ernst van depressie is noodzakelijk.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont de beperkte effectiviteit aan van psychotherapie voor de behandeling van depressie in de eerste lijn, waarbij de patiënt verwezen is door de huisarts en de psychotherapie wordt uitgevoerd door een niet-arts. De effectiviteit van deze vorm van behandeling in functie van de ernst van depressie moet nog verder onderzocht worden.



Budesonide en formoterol voor astma-exacerbaties?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie van formoterol + inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van astma-exacerbaties bij volwassenen en kinderen?
- **Achtergrond** Volgens de actuele richtlijnen is de herhaalde toediening van kortwerkende bronchodilatoren via inhalatie de eerstekeuzebehandeling voor astma-exacerbaties¹. Indien nodig worden hier systemische corticosteroiden en zuurstof aan toegevoegd. Kan een aërosol met de vaste associatie formoterol (langwerkend beta-2-mimeticum met snelle werking) + inhalatiecorticosteroiden ook nuttig zijn?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED en PsycINFO (april 2008)
- handmatige zoektocht in tijdschriften voor pneumologie, in congressyllabi en op websites van klinische studies en van farmaceutische firma's
- raadpleging van experts en betrokken farmaceutische firma's.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies of parallelgroepenstudies
- vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van aërosol met een vaste combinatie van formoterol en inhalatiecorticosteroid (budesonide) versus een kortwerkend beta-2-mimeticum (terbutaline, salbutamol) of alleen formoterol, bij exacerbaties
- minimum studieduur: twaalf maanden
- onderhoudsbehandeling: inhalatiecorticosteroid + langwerkend beta-2-mimeticum (LABA), alleen inhalatiecorticosteroid of geen onderhoudsbehandeling
- exclusie: studies op spoeddiensten
- drie studies behouden: SOMA (volwassenen), SMILE en STAY (volwassenen en kinderen).

Bestudeerde populatie

- kinderen (vier tot elf jaar) en volwassenen met een diagnose van chronisch astma en afhankelijk van de oorspronkelijke publicatie:
 - mild astma (SOMA-studie) zonder onderhoudsbehandeling
 - matig tot ernstig astma, niet onder controle ondanks hoge dosis inhalatiecorticosteroiden (ongeveer 700 µg per dag voor volwassenen) en met een klinisch ernstige exacerbatie in het voorbije jaar (SMILE en STAY).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: exacerbaties die hospitalisatie en gebruik van orale corticosteroiden vereisen, ernstige ongewenste effecten (incl. mortaliteit en levensbedreigende gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten: niet-gespecificeerde exacerbaties, ESW, PEF, aantal rescuegeneesmiddelen per dag, symptomen, kwaliteit van leven, ongewenste effecten, studie-uitval.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten

- Volwassenen zonder onderhoudsbehandeling: met budesonide + formoterol versus alleen formoterol zijn er geen

gegevens over exacerbaties die hospitalisatie of gebruik van orale corticosteroiden vereisen; meer ongewenste effecten met de combinatie budesonide + formoterol

- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden en budesonide + formoterol voor exacerbaties: geen gegevens (geen studies)
- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden + LABA en voor exacerbaties budesonide + formoterol versus terbutaline bij matig tot ernstig astma: de associatie van budesonide + formoterol vermindert significant het aantal volwassenen dat nood heeft aan een oraal corticosteroid (OR 0,54; 95% BI van 0,44 tot 0,65) en het aantal kinderen met niet-fatale ernstige ongewenste effecten (OR 0,11; 95% BI van 0,02 tot 0,48)
- Onderhoudsbehandeling met inhalatiecorticosteroiden + LABA en voor exacerbaties budesonide + formoterol versus alleen formoterol (één studie, 3 394 volwassenen met matig tot ernstig astma): geen significant verschil voor exacerbaties die hospitalisatie vereisen, significante vermindering van het rescuegebruik van orale corticosteroiden (OR 0,74; 95% BI van 0,56 tot 0,99), geen verschil voor niet-fatale ongewenste effecten
- Mild astma zonder onderhoudsbehandeling: geen voordeel van budesonide + formoterol versus alleen formoterol.

Secundaire eindpunten: de verschillen zijn niet significant of klinisch niet belangrijk.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de associatie van budesonide + formoterol bij mild astma geen belangrijk klinisch voordeel biedt. Twee studies includeren patiënten met ernstiger astma, niet onder controle met inhalatiecorticosteroiden en met minstens één exacerbatie tijdens het voorbije jaar. In dit geval vermindert de associatie van budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en als behandeling voor exacerbaties significant het risico van exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden in vergelijking met budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en terbutaline of formoterol als behandeling van exacerbaties. Bij kinderen met astma, niet onder controle met inhalatiecorticosteroiden, komen minder ernstige ongewenste effecten voor met een onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties met budesonide + formoterol (aan een exploratieve niet-erkende dosis) in vergelijking met terbutaline.

Financiering: intern: NHS R&D, UK; extern: geen.

Belangenconflict: geen bekend.

Methodologische beschouwingen

De systematische zoektocht in de literatuur is gebaseerd op de databank van de Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials en aangevuld met andere bronnen. De auteurs beschrijven een nauwgezette studieselectie, gegevensextractie en -verwerking. Ze gebruiken vier criteria om het risico van bias op te sporen in de geïncludeerde studies: **sequentiële toewijzing** bij de randomisatie, **concealment of allocation**, blinding van de deelnemers en studie-uitval. Alle behouden studies voldoen aan deze criteria, behalve 'concealment of allocation' dat in de oorspronkelijke studies onvoldoende beschreven was. De auteurs pasten de I²-test van Higgins toe om heterogeniteit op te sporen.

Interpretatie van de resultaten

In een commentaar op één van de SMILE-studiepublicaties merkt Kohn² op dat de twee gebruikte vergelijkingsproducten (inhalatiecorticosteroiden en LABA) in andere studies niet bewezen hebben werkzaam te zijn voor de behandeling van exacerbaties van astma. Minerva maakte reeds eerder deze bemerking naar aanleiding van het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij een exacerbatie³: bij patiënten van wie de astmasymptomen tijdelijk toenemen, kan het verdubbelen van de onderhoudsdosis inhalatiecorticosteroiden de nood aan een behandeling met orale corticosteroiden (prednison) niet reduceren. Volgens Kohn is het niet zeker dat budesonide + formoterol als optie voor onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties superieur is aan de optimalisatie van astmacontrole met een hogere vaste onderhoudsdosis. In een commentaar op één van de STAY-studiepublicaties bij volwassenen, stelt Rees⁴ dezelfde vraag en wijst op een therapeutisch alternatief in de vorm van een onderhoudsbehandeling die een betere controle garandeert.

Ongewenste effecten

De ongewenste effecten van deze behandeling zijn in deze meta-analyse niet nader beschreven. Voornamelijk op basis van de SMART-studie vermeldde Minerva in verband met LABA bij astma reeds eerder de voordelen en de potentiële risico's van ernstige exacerbaties en zelfs van sterfte in vergelijking met placebo⁵. Ook het risico van groeivertraging met inhalatiecorticosteroiden is reeds aangehaald in Minerva⁶.

Andere studies

De beide auteurs van de hier besproken meta-analyse voerden ook een andere meta-analyse uit⁷ waarbij ze de associatie van budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties vergeleken met inhalatiecorticosteroiden als onderhoudsbehandeling en een afzonderlijke behandeling voor exacerbaties. Vijf studies (5378 volwassenen met astma) bevatten een vergelijking met de best gangbare behandeling voor exacerbaties. De combinatiebehandeling verminderde het aantal exacerbaties met hospitalisaties niet en evenmin het aantal exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. Drie studies (n= 4209) vergeleken deze combinatiebehandeling met een onderhoudsbehandeling met een hogere dosis budesonide en een behandeling van de exacerbaties met terbutaline. Het aantal exacerbaties met hospitalisatie verminderde niet significant maar de nood aan orale corticosteroiden daalde wel significant (OR 0,54; 95% BI van 0,45 tot 0,64 met een NNT van 14; 95% BI van 12 tot 18 voor 41 maanden behandeling).

Voor de praktijk

In meerdere commentaren is de vraag gesteld waarom er in de individuele studies geen vergelijking met een geoptimaliseerde onderhoudsbehandeling was opgenomen. Een analyse van bijkomende publicaties over het nut van een aërosol met vaste associatie van formoterol en budesonide bij astma-exacerbaties⁷ toont aan dat er, behalve een eventueel effect op de gemiddelde dosis inhalatiecorticosteroiden, geen meerwaarde is in vergelijking met de gewone referentiebehandeling, waarbij ook de associatie als onderhoudsbehandeling gebruikt wordt. In het geval van exacerbaties bij mild astma heeft deze vaste associatie geen bewezen voordeel. Bij volwassenen met matig tot ernstig astma, niet onder controle ondanks hoge doses inhalatiecorticosteroiden, is er wel een voordeel aangetoond: verminderd risico van exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. Een onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties met budesonide + formoterol vermindert echter het aantal exacerbaties met hospitalisatie niet in vergelijking met budesonide + formoterol als onderhoudsbehandeling en terbutaline of formoterol als behandeling van exacerbaties. Bij kinderen is er geen enkel voordeel aangetoond, maar zijn er eventueel wel minder ongewenste effecten met een vaste associatie (die niet erkend is voor kinderen jonger dan zes jaar). Rekening houdende met deze beperkingen is het niet nodig de huidige richtlijnen voor de behandeling van astma-exacerbaties in vraag te stellen.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse brengt een zeer beperkt bewijs aan dat de vaste associatie formoterol + budesonide nuttig kan zijn voor de behandeling van exacerbaties bij volwassenen of kinderen met matig tot ernstig astma, niet onder controle met een onderhoudsbehandeling. Een andere meta-analyse wijst echter op het ontbreken van een bewezen meerwaarde voor deze vaste associatie als onderhoudsbehandeling en behandeling van exacerbaties in vergelijking met een conventionele behandeling.

1. GINA. *Global strategy for asthma management and prevention*. Revised 2006.
2. Kohn ML. *Budesonide-formoterol for maintenance and as needed reliever treatment reduced asthma exacerbations*. *Evid Based Med* 2007;12:9.
3. Sturtewagen JP. *Is verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden bij falende astma-therapie zinvol?* *Minerva* 2004;3(10):161-3.
4. Rees JP. *Maintenance plus as needed budesonide plus formoterol was better than fixed dose for severe exacerbations in asthma*. *Evid Based*

Med 2005;10:116.

5. Chevalier P. *Astma en langwerkende bèta2-mimetica*. *Minerva* 2007;6(5):74-6.
6. Degryse J. *Vroeg starten met budesonide bij mild persisterend astma?* *Minerva* 2004;3(10):163-5.
7. Cates CJ, Lasserson TJ. *Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children*. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

Claudicatio intermittens: endovasculaire revascularisatie of looptraining onder supervisie in het ziekenhuis

- **Klinische vraag** Wat is het effect over twaalf maanden van revascularisatie in vergelijking met looptraining onder supervisie bij patiënten met claudicatio intermittens?
- **Achtergrond** In de leeftijdscategorie van 40 tot 60 jaar bedraagt de incidentie van claudicatio intermittens 3 tot 6%. De meest gevreesde complicatie is amputatie (één tot drie procent van de gevallen binnen vijf jaar), maar myocardinfarct of CVA komen frequenter voor. Binnen dezelfde periode bedraagt de cardiovasculaire mortaliteit 15 tot 30%¹. Bij patiënten met claudicatio intermittens is het reduceren van het cardiovasculaire risico prioritair, naast een afname van de pijnklachten en de bescherming van het aangetaste been. Looptraining is aanbevolen in het initiële stadium van de aandoening, maar omwille van het onmiddellijke resultaat wordt meer en meer gekozen voor revascularisatie. Er zijn weinig studies beschikbaar die het effect vergelijken van beide opties.

Analyse
A. Crismer

Referentie

Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, et al. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training - randomized controlled trial. *Radiology* 2009;250:586-95.

Bestudeerde populatie

- randomisatie van 151 op 293 gerekruteerde patiënten, verwezen naar de dienst vasculaire chirurgie (Rotterdam) met symptomen van claudicatio intermittens
- inclusiecriteria: claudicatio stadium 1 tot 3 van de **Rutherford** classificatie met een duur van minstens drie maanden, maximum pijnvrije loopafstand minder dan 350 m en enkelarmindex 0,9 in rust of met meer dan 0,15 gedaald na de looptest, stenose >50%, informed consent
- exclusiecriteria: abdominaal aneurysma, invaliderende cardiale aandoening, aandoening op meerdere niveaus waarvoor meerdere interventies nodig, geïsoleerde tibiale vaat-aandoening, letsels zonder indicatie voor revascularisatie, vroegere interventie voor de letsels.

Onderzoeksoptzet

- gecontroleerde, gerandomiseerde studie
- 76 patiënten toegewezen aan de revascularisatiegroep met angioplastiek, recanalisatie en plaatsen van stent indien nodig
- 75 patiënten toegewezen aan de gesuperviseerde looptraining (30 minuten op loopband, tweemaal per week gedurende 24 weken) en aansporing om thuis driemaal per week minstens 30 minuten te stappen.

Uitkomstmeting

- evaluatie één week na revascularisatie of na twee oefensessies (alleen voor klinische verbetering), na zes en twaalf maanden
- primaire uitkomstmaat: verbetering van de kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van vier van de acht dimensies van de '36-Item Short-Form Health Survey' (fysiek functioneren, beperkingen omwille van fysieke problemen, lichamelijke pijn, perceptie van de algemene gezondheid) en aan de hand van de 'Vascular Quality of Life Questionnaire'

- klinische verbetering betekent een verbetering met minstens één stadium van de Rutherfordschaal na het lopen
- evaluatie van de functionele capaciteiten aan de hand van de enkelarmindex bij rust en na inspanning, maximale pijnvrije loopafstand en maximale loopafstand
- evaluatie van klinische verbetering en functionele capaciteiten door een waarnemer die niet op de hoogte was van de toegewezen interventie
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- kwaliteit van leven: verbetering in beide groepen zonder significant verschil na zes en na twaalf maanden
- klinische verbetering na één week, zes en twaalf maanden voor revascularisatie versus looptraining: **OR** (met 99% BI) respectievelijk 39 (11-131); 0,9 (0,3-2,3) en 1,1 (0,5-2,8)
- functionele capaciteiten: verbetering in beide groepen zonder significant verschil tussen de groepen na zes en twaalf maanden
- symptomen van claudicatio intermittens in de contralaterale zijde: meer patiënten in de revascularisatiegroep dan in de looptraininggroep, maar het verschil is niet significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met claudicatio intermittens na zes en twaalf maanden evenveel baat hebben met endovasculaire revascularisatie als met gesuperviseerde looptraining. De verbetering treedt wel sneller op na revascularisatie.

Financiering: niet vermeld.

Belangenconflict: de auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben.

1. Karthikeyan C, Eikelboom JW. Treatment of intermittent claudication. [Editorial] *BMJ* 2009;338:b46.
2. Watson L, Ellis B, Leng CC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 4.
3. Fowkes FC, Gillespie IN. Angioplasty (versus non surgical management) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 1998, Issue 2.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. Guideline N° 89, October 2006.

5. Cilostazol (Pletal®) et claudication intermittente; trop peu d'efficacité, trop de risque (suite). *Rev Prescr* 2009;29:316.
6. Clement D, Kolh P, Motte S, et al; Belgian Working Group for Peripheral Arterial Disease. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease: recommendations for the medical practice in Belgium. *Acta Chir Belg* 2007;107:595-604.

Methodologische beschouwingen

De zorgvuldige manier waarop de auteurs hun studie beschrijven, bewijst dat de studie zeer nauwkeurig is uitgevoerd, maar toont meteen ook haar complexiteit aan. De patiëntengroep met claudicatio intermittens is een zeer heterogene populatie en dit blijft zo, ook na het toepassen van talrijke in- en exclusiecriteria. Bij één van de interventies (revascularisatie) werden verschillende technieken toegepast. De initiële patiëntkenmerken waren gelijk in beide groepen, behalve voor maximale pijnvrije loopafstand die lager was in de revascularisatiegroep. Bij een dergelijke studie is dubbelblindering niet mogelijk, maar de evaluatie gebeurde wel blind voor meerdere uitkomstmaten. De randomisatieprocedure lijkt adequaat. Het grote aantal geëxcludeerde patiënten plus het feit dat de studie slechts in één centrum plaatsvond, hypothekeren de externe validiteit. Onvoldoende studiepower zou kunnen verklaren waarom er geen significant verschil was tussen beide groepen (75 patiënten in iedere groep). De studie was niet opgezet om het effect te evalueren van beide interventies op morbiditeit en globale cardiovasculaire mortaliteit.

Interpretatie van de resultaten

Enkele andere elementen bemoeilijken de interpretatie van de resultaten: sommige patiënten in de looptraininggroep ondergingen toch een interventie, sommige patiënten in de revascularisatiegroep kregen opnieuw een interventie, looptraining beïnvloedde de evolutie aan de contralaterale zijde en had daardoor een effect op sommige resultaten (zoals contralaterale symptomen). Een aanzienlijk aantal patiënten stierf tijdens de studie (vijf in de revascularisatiegroep en drie in de looptraininggroep), ook al was geen enkel sterfgeval verbonden met de interventie noch met een arterieel perifeer letsel. Kwaliteit van leven is een subjectieve uitkomstmaat. De auteurs vermelden dat patiënten in de revascularisatiegroep het effect kunnen overschatten in vergelijking met de looptraininggroep omwille van de snellere verbetering. De aanzienlijke klinische verbetering kort na de chirurgie is niet meer significant bij latere effectmetingen.

Andere studies

In een review van de Cochrane Collaboration (2008) wijzen Watson et al.² op het nut van fysieke training bij claudicatio intermittens maar eveneens op het feit dat het effect van fysieke training nog niet vergeleken is met andere interventies. In een oudere review van de Cochrane Collaboration (update in 2006) stellen Fowkes et al.³ op basis van een beperkt aantal resultaten vast dat de winst van angioplastiek op korte termijn waarschijnlijk niet van lange duur is. De hier besproken studie bevestigt deze vaststelling. SIGN

(Scottish Intercollegiate Guidelines Network) publiceerde richtlijnen met niveaus van bewijskracht over de aanpak van perifeer arterieel lijden⁴. SIGN legt de nadruk op het belang van cardiovasculaire preventie (statines, anti-aggregantia, controle van arteriële hypertensie, glykemie en gewicht, rookstop). Voor de vermindering van de symptomen beveelt de richtlijn oefentherapie aan (niveau van aanbeveling A), cilostazol (mogelijk ernstige ongewenste effecten, niet beschikbaar in België)⁵ (niveau A) of naftidrofuryl (niveau A). Endovasculaire en chirurgische interventie krijgen een niveau D. SIGN beveelt deze interventie niet aan voor de meerderheid van patiënten met claudicatio intermittens. In het geval van ernstige invaliditeit of verergering van de symptomen beveelt SIGN aan een vasculaire specialist te raadplegen. Belgische experts publiceerden een gelijkwaardige consensus, gebaseerd op de tweede editie van de Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC II). Zij vermelden dat revascularisatie de eerste keuze kan zijn bij supra-inguinaal letsel en noodzakelijk is in het geval van necrose of pijn bij rust⁶. Ook al is er in de meta-analyse geen bewijs om te verwijzen voor revascularisatie, toch kan het onmiddellijke effect een argument zijn bij patiënten met veel pijn en erge invaliditeit. We weten nog niet in hoeverre loopoefeningen veralgemeenbaar zijn en in aanmerking komen voor terugbetaling. Ook de kostenbatenverhouding van beide interventies is nog niet onderzocht.

Voor de praktijk

De aanbeveling van SIGN houdt stand, behalve voor cilostazol wegens de ongunstige risicobatenverhouding. In alle gevallen dienen we algemene cardiovasculaire preventie te stimuleren. Looptraining (intramuraal, professioneel gesuperviseerd programma) geniet de voorkeur indien de toestand van de patiënt dit toelaat, eventueel in combinatie met een symptomatische proeftherapie. In afwachting van andere studies moet de eventuele indicatie voor revascularisatie geval per geval bekeken worden, in functie van de graad en de impact van het arteriële lijden en van de comorbiditeit.

● Besluit Minerva

Deze gerandomiseerde studie toont geen verschil aan op middellange termijn tussen perifeer arteriële revascularisatie en loopoefeningen onder supervisie voor de aanpak van claudicatio intermittens, niettegenstaande het vroegtijdige voordeel van revascularisatie, dat reeds aangetoond is in een vroegere systematische review.

Migraine: dexamethason voor de preventie van recidieven?

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van parenteraal toegediende corticosteroiden voor de behandeling van een ernstige migraine-aanval en voor de preventie van recidieven bij volwassenen?
- **Achtergrond** Recidiverende hoofdpijn komt frequent voor tijdens de 24 tot 72 uur na de behandeling van een ernstige migraine-aanval¹. Over de werkzaamheid van corticosteroiden, in associatie met de klassieke behandeling van migraine, om recidieven te voorkomen zijn de gegevens tegenstrijdig. Het is evenmin aangetoond dat dexamethason onmiddellijke pijnverlichting geeft bij migraine.

Analyse
A. Vanwelde

Referentie
Colman I, Friedman BW, Brown MD, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359-61.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, LILACS en CINAHL
- raadplegen van congresverslagen (tien laatste jaren), richtlijnen, referentielijsten
- contact met firma's, auteurs, experts.

Geselecteerde studies

- RCT's bij volwassenen met een ernstige migraine-aanval; vergelijking van parenterale toediening van corticosteroiden (alleen of in associatie met een klassieke antimigraineuze behandeling) met placebo of een andere referentiebehandeling voor migraine-aanvallen
- inclusie van studies met acute en ernstige aanval, met criteria die toelaten migraine te onderscheiden van andere vormen van hoofdpijn, op een spoeddienst of dienst voor de behandeling van hoofdpijn, met parenterale toediening, met toegang via de oorspronkelijke auteurs tot de gegevens van de originele studies voor de evaluatie van het primaire eindpunt
- geen taalrestrictie
- van de 666 mogelijk relevante abstracts voldeden 7 RCT's aan de inclusiecriteria (vijf gepubliceerde studies en twee studies gepubliceerd in abstractvorm; de studiegegevens werden opgevraagd bij de auteurs); vergelijking van een eenmalige dosis dexamethason via parenterale weg + klassieke migrainebehandeling met placebo + klassieke behandeling voor het verminderen van hoofdpijn en recidieven binnen de 72 uur.

Bestudeerde populatie

- 738 patiënten (55 tot 205 per studie), ≤ 18 jaar; spoeddiensten (multicenter in vijf studies)
- behandeling met parenterale corticosteroiden in associatie met klassieke antimigrainemiddelen (zes studies) of met metoclopramide + difenhydramine (antihistaminicum) i.v.

(één studie, n=205); dexamethason i.v. in zes studies, i.v. of i.m. in één studie; dosis varieerde van 10 mg tot 24 mg

- opvolging van 24 tot 72 uur
- **Jadad-score:** varieerde van 4 tot 5.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van migraine binnen 24 tot 72 uur na behandeling en na initieel zeer goede pijnverlichting
- secundaire uitkomstmaten: pijnreductie na behandeling op een visueel analoge schaal (10 cm) (vier studies, n=455), ongewenste effecten
- testen van heterogeniteit met χ^2 - en I^2 -test
- groeperen van de gegevens met het fixed effects model
- effectmeting: **gewogen gemiddelde verschil** (WMD, weighted mean difference) en relatief risico (RR).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: minder recidieven met dexamethason dan met placebo binnen de 24 tot 72 uur: RR 0,74; 95% BI van 0,60 tot 0,90; $I^2=3,4\%$
- geen verschil voor pijnreductie: WMD 0,37; 95% BI van -0,20 tot 0,94; $I^2=46,2\%$
- ongewenste effecten: geen verschil voor rusteloosheid, slapigheid, tintelingen, gevoelloosheid of oedeem; meer duizeligheid en minder nausea met corticosteroiden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij een migraine-aanval een eenmalige dosis dexamethason parenteraal in combinatie met een standaardbehandeling het aantal recidieven van hoofdpijn binnen de 72 uur relatief vermindert met 26% (NNT 9).

Financiering: The Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium

Belangenconflict: drie auteurs zijn hoofdauteur en twee auteurs medeauteur van sommige geïncludeerde studies; één auteur ontving ondersteuning van de 21st century Canada research chairs programme.

1. Ducharme J, Beveridge RC, Lee JS, Beaulieu S. Emergency management of migraine: is the headache really over? *Acad Emerg Med* 1998;5:899-905.
2. Kelly AM, Kerr D, Clooney M. Impact of oral dexamethasone versus placebo after ED treatment of migraine with phenothiazines on the rate of recurrent headache: a randomised controlled trial. *Emerg Med J* 2008;25:26-9.
3. Fessler F, Shih R, Silverman M, et al. Prednisone for migraine headaches: an emergency department randomized double-blind placebo-controlled trial. *Acad Emerg Med* 2007;14(suppl 1):S71.
4. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-54.

5. Singh A, Alter HJ, Zaia B. Does the addition of dexamethasone to standard therapy for acute migraine headache decrease the incidence of recurrent headache for patients treated in the emergency department? A meta-analysis and systematic review of the literature. *Acad Emerg Med* 2008;15:1223-33.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The diagnosis and management of headache in adults. *SIGN, Clinical Guideline N° 107*, November 2008.
7. Geneesmiddelen bij migraine. *Transparantiefiche BCFI, juli 2008*.

Methodologische beschouwingen

De zoektocht in de literatuur gebeurde systematisch met strikte inclusiecriteria en het opsporen van niet-gepubliceerde gegevens. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde RCT's was goed. Vijf studies haalden de maximale Jadad-score (5) door correcte uitvoering en rapportering van dubbelblindering, studie-uitval en randomisatieprocedure. De toedieningsweg van de geneesmiddelen was vergelijkbaar in de verschillende studies. De auteurs onderzochten de heterogeniteit. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de relevantie, de inclusie en de methodologische kwaliteit van de studies. Vijf auteurs van deze meta-analyse zijn eveneens (mede-)auteur van vier geïncludeerde studies. De auteurs vermelden geen funnel plot of een andere test om eventuele publicatiebias op te sporen.

Resultaten in perspectief

Het primaire eindpunt is vanuit klinisch oogpunt relevant omdat corticosteroiden door hun mogelijke anti-inflammatoire werking het aantal vroeg optredende recidieven van migraine zouden kunnen doen verminderen. Niettegenstaande er in de studies waarschijnlijk patiënten zijn opgenomen met niet-migrainehoofdpijn (wat de reële praktijk weerspiegelt), zijn de resultaten toch niet extrapolbaar naar de eerstelijnsgezondheidszorg of naar de ambulante praktijk, ondermeer omwille van de twijfel over de haalbaarheid van ambulante intraveneuze toediening van dexamethason. Verder onderzoek is nodig naar mogelijke interacties met de gangbare antimigrainebehandeling, de optimale dosis, het eventuele effect van orale toediening en de subgroep van patiënten die het meeste baat zouden hebben van corticosteroiden.

De auteurs berekenen een NNT van negen (95% BI van 6 tot 25) voor de preventie van één recidief van migraine (berekeningswijze niet vermeld). We dienen deze NNT echter voorzichtig te interpreteren omdat er niet is gestratificeerd voor co-interventies (de diverse antimigrainebehandelingen, waaronder opioïden vormen een belangrijke verstoring factor en kunnen mogelijks interageren met dexamethason). Verder moeten we rekening houden met de variabele dosis, opvolgingsduur van 24 tot 72 uur, geen vermelding van patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, voorgeschiedenis, co-morbiditeit, type migraine) en dus ook geen informatie over het initiële individuele risico van recidief.

In twee vroegere placebogecontroleerde RCT's werd het effect geëvalueerd van dexamethason² oraal 8 mg en van prednisolon³ voor de behandeling van een ernstige mi-

graine-aanval. De toevoeging van corticosteroiden aan de migrainebehandeling toonde geen winst aan op het vlak van de preventie van recidieven. In een derde studie⁴ waren NSAID's (naproxen 500 mg) effectiever voor de preventie van recidieven van migraine bij ambulante patiënten.

In 2008 is een meta-analyse gepubliceerd⁵ waarin zes van de zeven studies uit de hier besproken meta-analyse zijn opgenomen plus één studie met oraal dexamethason. De resultaten bevestigden de werkzaamheid van dexamethason voor de preventie van vroegtijdige recidieven van matige tot ernstige migraine binnen de 24 tot 72 uur (RR 0,87; 95% BI van 0,80 tot 0,95; RAR 9,7%).

Ongewenste effecten

Een nauwgezette toediening van dexamethason leidt in deze meta-analyse slechts tot enkele verschillen met placebo op het vlak van ongewenste effecten. De opvolgingsduur is echter beperkt tot 72 uur, waardoor er geen uitspraak mogelijk is op middellange of lange termijn. De mogelijkheid van frequente aanvallen met herhaalde toedieningen van corticosteroiden vereist verdere studies die de mogelijke ongewenste effecten evalueren, ofwel de meer zeldzame (aseptische botnecrose van heup- en kniegewricht) ofwel de ongewenste langetermijneffecten (vermindering van de botdensiteit en risico van fracturen). We willen overigens de aandacht vestigen op voorzichtigheid bij diabetici omwille van het risico van langdurige hyperglykemie (dexamethason heeft een halfwaardetijd van 72 uur) en op de bekende ongewenste effecten zoals stemmingswisselingen, cataract en verhoogde intra-oculaire druk.

Voor de praktijk

De resultaten van deze meta-analyse zijn niet extrapolbaar naar de eerstelijnszorg. Voor de aanvalsbehandeling van ernstige migraine brengt deze meta-analyse geen andere elementen aan dan wat reeds in recente richtlijnen aanbevolen wordt. Voor migraine van eender welke intensiteit blijven bij het begin van de klachten aspirine 1 g en ibuprofen 400 mg (of een ander NSAID) de voorkeursbehandeling. Bij milde tot matige migraine kan paracetamol ook effectief zijn⁶. Wanneer eenvoudige pijnstillers geen soelaas bieden bij vorige aanvallen, kan gekozen worden voor een triptaan⁶, niettegenstaande enkele nadelen (terughoudendheid bij gebruik in het geval van cardiovasculaire aandoeningen, kostprijs). De werkzaamheid en ongewenste effecten van triptanen zijn dosisafhankelijk⁷. In functie van het aantal recidieven kunnen we opteren voor een preventieve behandeling.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse met een beperkt aantal studies toont aan dat parenteraal toegediend dexamethason als toevoeging aan de klassieke aanvalsbehandeling bij volwassenen een matig preventief effect heeft op recidieven van ernstige migraine binnen de 24 tot 72 uur, in vergelijking met placebo. Deze resultaten veranderen de huidige aanbevelingen voor de aanvalsbehandeling van ernstige migraine niet.



Vrouwen met verhoogd risico van borstkanker screenen met mammografie én echografie?

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van mammografie én echografie vergeleken met mammografie alleen bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker?
- **Achtergrond** Een toegenomen densiteit van het borstklierweefsel zou voor een deel de ongunstige resultaten van borstkankerscreening bij vrouwen jonger dan 50 jaar op het vlak van globale mortaliteit en mortaliteit door borstkanker kunnen verklaren¹. In tegenstelling tot mammografie kan echografie kleine, niet verkalkte borstkankers opsporen en hoe dener het klierweefsel, hoe performanter de bijdrage van een screeningsechografie kan zijn^{2,3}. De diagnostische waarde van echografie in combinatie met mammografie in een populatie met verhoogd risico van borstkanker is nog niet onderzocht.

Analyse
L. Bleyen,
T. Poelman

Referentie
Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-63.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 2 725 vrouwen, mediane leeftijd van 55 jaar (25 tot 91 jaar), rekrutering tijdens jaarlijks routineonderzoek in één van de 21 centra (V.S.)
- inclusiecriteria: verhoogd risico van borstkanker (voorgeschiedenis van borstkanker of letsels met hyperplasie of carcinoma in situ, verhoogd risico van de modellen van Gail of Claus, BRCA 1 of 2 mutatie, thoracale, mediastinale of axillaire bestraling); dens tot zeer dens klierparenchym in minstens één kwadrant (vastgesteld op vorige mammografie)
- exclusiecriteria: tekens of symptomen van borstkanker, aanwezigheid van borstprothese, gemetastaseerd carcinoom, zwangere of zogende vrouwen, mammografie of echografie minder dan elf maanden geleden, recente ingreep aan de borst of NMR in de voorbije twaalf maanden, borst, huid- of in situ baarmoederhalskanker, vrouwen behandeld voor een andere kanker moesten ziektevrij zijn voor een periode van meer dan 5 jaar.

Onderzoeksofzet

- gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
- mammografie gevolgd door echografie (n=1 340) versus echografie gevolgd door mammografie (n=1 372); onafhankelijke onderzoekers niet op de hoogte van de uitkomst van het eerst uitgevoerde onderzoek, interpretatie door derde persoon bij afwijkend resultaat van mammografie of echografie
- interpretatie van mammografie en echografie met de uitgebreide BI-RADS-classificatie
- indextest: positief indien **BI-RADS** ≥ 4 op mammografie en/of echografie

- gouden standaard: positief indien ductaal carcinoma in situ of invasief lobulair carcinoma op biopsie binnen 365 dagen of indien diagnose van borstkanker tijdens interview na één jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde met 95% BI, AUC van de **ROC-curve**.

Resultaten

- resultaten van 2 637 vrouwen; studie-uitval: 3,23%
- 40 vrouwen gediagnosticeerd met kanker (41 borstkankers); waarvan acht positief met mammografie + echografie, twaalf met mammografie alleen, twaalf met echografie alleen en acht (negen borsten) met geen van beide onderzoeken gevonden
- zie tabel.

Besluit van de auteurs

Het toevoegen van een bijkomende echografie aan een screeningsmammografie leidt tot de detectie van 1,1 tot 7,2 meer borstkankers per 1 000 vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker, maar doet ook het aantal vals-positieven gevoelig stijgen.

Financiering: de studie is gesponsord door de Avon Foundation en het National Cancer Institute, die niet betrokken waren bij de studie-opzet, het verzamelen, beheren, analyseren en interpreteren van de resultaten, en de voorbereiding en goedkeuring van het manuscript.

Belangenconflict: 9 van de 16 auteurs verklaren vergoedingen en/of uitrustingen te hebben ontvangen van firma's die beeldvormingsmateriaal verdelen.

Tabel. Aantal gevonden borstkankers/1 000 gescreende vrouwen, sensitiviteit, specificiteit, AUC van ROC, positieve en negatieve voorspellende waarde van mammografie+echografie versus mammografie alleen (met verschil tussen beide en p-waarde voor het verschil).

	Mammografie + echografie	Mammografie alleen	Verskil tussen mammografie + echografie en mammografie alleen
Aantal gevonden borstkankers/1 000 gescreende vrouwen	11,8 (8-16,6)	7,6 (4,6-11,7)	4,2 (1,1-7,2); p=0,003
Sensitiviteit	77,5 (61,6-89,2)	50 (33,8-66,2)	27,5 (9,5-45,5); p=0,003
Specificiteit	89,4 (88,1-90,5)	95,5 (94,6-96,3)	-6,12 (-7,2 tot -5); p<0,001
AUC van ROC	0,90 (0,83-0,95)	0,68 (0,53-0,80)	0,23 (0,10-0,35); p<0,001
Positief voorspellende waarde	10,1 (7,0-14,1)	14,7 (9,2-21,8)	0,65*; p=0,03
Negatief voorspellende waarde	99,6 (99,2-99,8)	99,2 (98,7-99,5)	2,08*; p=0,004
Aantonende kracht	7,7	11,1	
Ontkennende kracht	4	1,9	

*verschil weergegeven in odds ratio

Methodologische beschouwingen

Deze diagnostische studie is goed opgezet. De inclusie- en exclusiecriteria worden zeer goed beschreven. Het inclusie-criterium 'dens tot zeer dens klierparenchym in minstens één kwadrant (vastgesteld op vorige mammografie)' wordt echter niet nauwkeurig toegepast. Uiteindelijk had de studiepopulatie dus een zeer uiteenlopende borstdensiteit, wat tot een lagere performantie van de echografie kan geleid hebben². De gouden standaard is goed omschreven. De indextesten gebeurden bij alle deelnemers en de volgorde van uitvoeren was gerandomiseerd. Voor de interpretatie van echo- en mammografie gebruikten de auteurs de gevalideerde BI-RADS-schaal. Interpretatie gebeurde door speciaal daartoe opgeleide radiologen, onafhankelijk van elkaar en blind voor het resultaat van het eerste onderzoek. Wanneer één van de onderzoeken positief was, diende een andere radioloog dit te bevestigen om dan uiteindelijk te bepalen welk onderzoek of kortetermijnopvolging verder moest plaatsvinden. Het multicenter karakter vergroot de externe validiteit van deze studie.

Resultaten in perspectief

De resultaten van deze studie zijn indrukwekkend. Toevoeging van echografie aan mammografie deed de diagnose van borstkanker met maar liefst 55% toenemen (van 7,6 tot 11,8 per duizend). De sensitiviteit van mammografie + echografie bleek 27,5% hoger te zijn dan met mammografie alleen. In deze hoogrisicopopulatie lijkt het dus verdedigbaar om de klassieke screening met mammografie aan te vullen met echografie. De toename van de sensitiviteit ging echter gepaard met een verdubbeling van het aantal vals-positieven (van 116 met mammografie alleen tot 275 met mammografie + echografie). Mammografie + echografie leidde tot significant meer aanbevelingen voor biopsie (276 versus 84) terwijl 91,4% van de uitgevoerde biopsies omwille van een afwijkende echografie uiteindelijk goedaardig was. Deze toename van het aantal vals-positieven moeten we afwegen tegenover het feit dat met mammografie alleen acht gevallen van borstkanker op 1000 gescreende borsten gemist werden. Bij deze afweging houden we best ook rekening met het feit dat er ook met mammografie + echografie uiteindelijk nog drie vals-negatieven waren voor hetzelfde screeningsaantal. Het is in dit verband jammer dat

de auteurs niet onderzochten of vals-positieve resultaten geleid hebben tot fysieke en/of emotionele schade⁴. Men kan zich anderzijds wel afvragen of vrouwen met een dergelijk verhoogd risico (de helft had een voorgeschiedenis van borstkanker en de andere helft een familiale voorgeschiedenis) niet meer belang hechten aan een iets betere uitsluiting van de diagnose van borstkanker, ook al gaat dit gepaard met een belangrijke toename van het aantal vals-positieven⁵.

De vraag blijft of deze betere resultaten met mammografie + echografie zullen standhouden in volgende screeningsronden en of dit uiteindelijk de mortaliteit door borstkanker in deze risicopopulatie verder zal doen dalen. Het is bovendien jammer dat de auteurs de kosteneffectiviteit niet berekend hebben. In hun discussie vermelden ze wel de beperkingen van een bijkomend onderzoek met echografie zoals de belangrijke tijdsinvestering. Het gemiddelde tijdsbestek voor de echografie bedroeg in hun onderzoek immers 20 (2 tot 90 minuten) minuten.

Voor de praktijk

Deze studie heeft alleen betrekking op vrouwen met verhoogd risico. We kunnen de resultaten over screening met mammografie + echografie dus niet extrapoleren naar de algemene populatie met een lager initieel risico. De prevalentie van borstkanker in de algemene populatie bij vrouwen tussen 40 en 50 jaar is immers veel lager dan in deze hoogrisicopopulatie (0,04% versus 1,5%)⁴. De nakans om met mammografie + echografie één extra borstkanker te vinden zal daardoor in de algemene populatie zeer laag zijn. Ook het aantal vals-negatieven en vals-positieven zal, omwille van de moeilijkheidsgraad van echografie, nog toenemen in de algemene populatie. Bovendien dienen we rekening te houden met een toename van de screeningskosten (extra echografie + extra kosten voor de door de echo uitgelokte biopsies). Volgens de huidige richtlijnen heeft echografie dan ook uitsluitend een plaats als diagnostische techniek bij specifieke problemen: afwijkingen die tijdens de mammografie worden ontdekt, borstimplantaten, jonge vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en voor het identificeren van palpabele tumoren die onzichtbaar zijn op de mammografie⁶.

● Besluit Minerva

Deze studie besluit dat een gecombineerd onderzoek van mammo- en echografie bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker een hogere detectiegraad heeft dan mammografie alleen. Dit voordeel gaat gepaard met een toegenomen percentage van vals-positieven. De resultaten zijn bovendien niet geldig voor screening in de algemene populatie.



1. Mammographies et dépistage des cancers du sein : Dossier complet publié. *Rev Presc* 2006;26:348-74.
2. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165-75.
3. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-9.

4. Is mammography + ultrasound better than mammography alone for high-risk women? [Comment] *J Fam Pract* 2008;57:508.
5. Kuhl CK. The "Coming of Age" of nonmammographic screening for breast cancer. [Comment] *JAMA* 2008;299:2203-5.
6. Carmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.

Effect van telefonische counseling op rookstop?

- **Klinische vraag** Wat is het effect op rookstop van farmacotherapie met beperkte of intensievere telefonische counseling in vergelijking met farmacotherapie alleen bij al of niet gemotiveerde rokers?
- **Achtergrond** Rookstopprogramma's bereiken vaak een beperkt aantal rokers. Voor patiënten uit landelijke gebieden is de toegang tot dergelijke programma's vaak moeilijker. We beschikken niet over studies die bij rokers uit landelijke gebieden, al of niet gemotiveerd om te stoppen, het effect van gratis farmacotherapie vergelijken met farmacotherapie plus beperkte of intensievere telefonische counseling.

Analyse

H. Boudrez

Referentie

Ellerbeck EF, Mahnken JD, Cupertino AP, et al. Effect of varying levels of disease management on smoking cessation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:437-46.

Bestudeerde populatie

- 750 patiënten, gemiddeld 47,2 (SD 13,1) jaar, gemiddeld 24 (SD 10) sigaretten per dag, 58,5% vrouwen
- inclusiecriteria: rokers >18 jaar, >10 sigaretten per dag gedurende minstens een jaar, op raadpleging bij één van de vijftig deelnemende huisartsenpraktijken in landelijke gebieden in Kansas (V.S.), Engelstalig, in het bezit van een telefoon
- exclusiecriteria: zwangerschap of zwangerschapswens, demantie of mentale ziekte die deelname bemoeilijkt, plannen om te verhuizen uit de streek, partner reeds opgenomen in de studie.

Onderzoeksopzet

- enkelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek
- alle deelnemers kregen vóór randomisatie informatie over rookstop en over het gebruik van bupropion en nicotinepleister
- randomisatie (1/1/1) in drie studie-armen:
 - groep 1: enkel medicatie (nicotinepleister of bupropion)
 - groep 2: medicatie + beperkte telefonische counseling (één of twee telefonische contacten per zes maanden)
 - groep 3: medicatie + intensievere telefonische counseling (tot zes telefonische contacten per zes maanden)
- de interventies werden viermaal aangeboden (om de zes maanden) en uitgevoerd door een hulpverlener, getraind in rookstop en motivationele gespreksvoering
- de huisartsen van de patiënten in groep 2 en 3 kregen om de zes maanden een stand van zaken met suggesties over rookstop bij hun patiënt
- follow-up na 6, 12, 18 en 24 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde rookstop na 24 maanden (niet gerookt gedurende zeven dagen vóór de evaluatie); cotininedosering in speeksel na 12 en 24 maanden; rapportering rookstop door familieleden na 24 maanden (indien geen speekseltest)
- secundaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde rookstop op 6, 12 en 18 maanden, medicatiegebruik, aantal bezoeken bij de huisarts met bespreking van de rookstop.

Resultaten

- studie-uitval: 22% in de medicatiegroep versus 31% in beide telefonische counselinggroepen ($p=0,03$)
- aantal telefoongesprekken gedurende 24 maanden: gemiddeld 8,2 (0-24) in de intensievere en 3,6 (0-7) in de beperkte telefonische counselinggroep
- primaire uitkomstmaten:
 - na 24 maanden: geen verschil in rookstop tussen beperkte en intensievere telefonische counseling (23,5% versus 27,9%; OR 1,33; 95% BI van 0,88 tot 2,02) en evenmin tussen telefonische counseling en medicatie (23,0%; OR 1,12; 95% BI van 0,78 tot 1,61)
 - cotininegeconfirmeerde abstinentie: geen significant verschil na 24 maanden tussen telefonische counseling en medicatie (OR 1,19; 95% BI van 0,76 tot 1,87; $p=0,44$); wel significant verschil na 12 maanden (OR 2,33; 95% BI van 1,24 tot 4,38; $p=0,01$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - rookstop over de volledige 24 maanden: significant verschil tussen intensieve telefonische counseling en beperkte telefonische counseling (OR 1,43; 95% BI van 1,00 tot 2,03) en significant verschil tussen telefonische counseling en medicatie (OR 1,47; 95% BI van 1,08 tot 2,00)
 - geen verschil tussen de onderzoeksgroepen voor vraag naar medicatie (63,8%, 40,9%, 23,9%, 24,7% na 6, 12, 18 en 24 maanden)
 - geen verschil tussen de onderzoeksgroepen in het aantal contacten met de huisarts waarbij rookstop aan bod kwam.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rokers gemotiveerd zijn om herhaalde stoppogingen met medicamenteuze ondersteuning te ondernemen, wat uiteindelijk tot meer rookstop leidt. Hoewel de puntprevalentie van abstinentie na 24 maanden niet verschilde, was rookstop over de volledige 24 maanden follow-up hoger in de groep die een intensievere counseling kreeg.

Financiering: National Cancer Institute; studiemedicatie door GlaxoSmithKline

Belangenconflict: geen aangegeven

Methodologische beschouwingen

De onderzoekers vertrokken van een relevante studiepopulatie door niet alleen gemotiveerde rokers te includeren. Ze bepaalden de graad van motivatie bij inclusie maar gebruikten deze gegevens jammer genoeg niet tijdens de analyse van de resultaten. Gezien de aard van de interventie was alleen een enkelblind gerandomiseerd protocol mogelijk. Het gebruik van gratis medicatie kan het effect van counseling zowel in positieve als in negatieve zin beïnvloed hebben en beperkt de extrapoleerbaarheid naar de praktijk. De invloed van de verschillende interventies op consultaties bij de huisarts en medicatiegebruik (confounders) werd onderzocht. De studie liep over twee jaar wat op zich voldoende lang is om het effect van een rookstopinterventie te evalueren. De onderzoekers stelden zich echter tevreden met een rookstoptijd van zeven dagen vóór de meting. Ook de follow-up liep niet verder na het beëindigen van de interventie. We kunnen daardoor niet weten of het effect van de interventie in de loop van de tijd zal uitdoven of standhouden. Zelfgerapporteerde rookstop is bovendien een omstrepen eindpunt (gewenst gedrag). Omwille van grote weerstand bij de patiënten om de gevraagde speekselstalen met cotininedosering na 12 maanden op te sturen, maakten de auteurs gebruik van de getuigenis van de partner om rookstop te evalueren. De afwezigheid van gedetailleerde gegevens over deze verschillende evaluatieprocedures (persoon zelf, cotinine in speeksel, verklaring van partner) vormt een belangrijk methodologisch obstakel om de resultaten correct te interpreteren.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie lijken elkaar tegen te spreken. Na 24 maanden zien we geen verschil tussen de onderzoeksgroepen. Over de volledige periode van 24 maanden zien we wel significante verschillen in het voordeel van intensievere telefonische counseling. De laatste is echter geen relevante uitkomstmaat omdat ze geen rekening houdt met mogelijk herval na een geslaagde poging om te stoppen. Merkwaardig (en onverklaard) blijft bovendien de vaststelling van een plotse toename van rookstop na 24

maanden versus 18 maanden in de groep met alleen medicatie (van 14,2% naar 23%) en de groep met beperkte counseling (van 16,7% naar 23,5%). In de groep met intensievere counseling zien we deze toename dan weer niet. Dit toont aan dat rookstop wellicht door verscheidene, nog niet alle ten volle begrepen factoren bepaald wordt.

Er zijn onvoldoende gegevens om de effectiviteit van nicotine substitutie te vergelijken met bupropion. Het is ten slotte jammer dat de auteurs de verschillen in stoppercentages niet analyseerden naargelang de motivatie van de patiënten.

Andere studies

De U.S. Guidelines (update 2008)¹ wijzen op een dosiseffectrelatie tussen de intensiteit van counseling (uitgedrukt in duur per sessie, aantal sessies en totale contacttijd) en rookstop. Andere bronnen bevestigen het effect van intensievere interventies in de huisartspraktijk² en bij gehospitaliseerde patiënten³.

Uit andere studies blijkt ook dat nieuwere communicatiemiddelen (pc, internet, sms, gsm), een belangrijke plaats kunnen innemen om via counseling rookstop te bewerkstelligen^{4,5}. De keuze van de auteurs om rookstop te promoten bij rokers die initieel niet gemotiveerd waren om te stoppen met roken en om herhaalde pogingen voor rookstop toe te laten, werd reeds eerder onderzocht^{6,7}.

Voor de praktijk

In deze studie gaat het om telefonische counseling, uitgevoerd door een specifiek hiervoor opgeleide hulpverlener. Deze vorm van anonieme counseling heeft dus niets te maken met begeleiding door de huisarts. Farmacotherapie plus counseling door de huisarts is al meermaals onderzocht en opgenomen in de huidige aanbevelingen⁸. Deze studie toont wel aan dat het zinvol is om een behandeling voor rookstop in te stellen bij patiënten die daar niet spontaan om vragen. De absolute cijfers van rookstop verschillen weinig met deze van andere studies⁹. Tot slot willen we nog opmerken dat er in deze studie met gratis medicatie meer patiënten kozen voor een nicotinepleister dan voor bupropion.

● Besluit Minerva

De auteurs van deze studie tonen aan dat medicatie om te stoppen met roken, gecombineerd met telefonische counseling, niet uitgevoerd door de huisarts, rookstop bevordert bij rokers die niet spontaan om rookstop vragen. Er is geen meerwaarde van counseling met farmacotherapie ten opzichte van farmacotherapie alleen.



1. *Treating tobacco use and dependence: 2008 update*. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008 May. 257 p.
2. Stead LF, Bergson C, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 2.
3. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
4. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
5. Brendryen H, Drozd F, Kraft P. A digital smoking cessation program delivered through internet and cell phone without nicotine replacement

(happy ending): randomised controlled trial. *J Med Internet Res* 2008;10:e51.

6. Pisinger C, Vestbo J, Borch-Johnsen K, Jorgensen T. Smoking cessation intervention in a large randomised population-based study. *The Inter99 study*. *Prev Med* 2005;40:285-92.
7. Solberg LI, Maciosek MV, Edwards NM, et al. Repeated tobacco-use screening and intervention in clinical practice: health impact and cost effectiveness. *Am J Prev Med* 2006;3162-71.
8. Gailly J. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: stoppen met roken. *Huisarts Nu* 2006;35:395-425.
9. De Sutter A. Varenicline en cytosine bij rookstop. *Minerva* 2007;6(7):110-1.

Wat is de waarde van de elleboogextensietest om een fractuur uit te sluiten?

- **Klinische vraag** Kan de elleboogextensietest (= de mogelijkheid om de elleboog volledig te strekken) een fractuur uitsluiten bij kinderen en volwassenen met een elleboogtrauma?
- **Achtergrond** Elleboogtraumata komen frequent voor. Slechts in een minderheid van de gevallen gaat het om een elleboogfractuur. Enkele kleine studies toonden aan dat het mogelijk is om een klinisch relevant botletsel uit te sluiten wanneer de elleboog volledig gestrekt kan worden¹⁻³. Met de elleboogextensietest zou radiografie dus niet steeds meer nodig zijn om een fractuur uit te sluiten. De test is echter nog niet gevalideerd in de dagelijkse praktijk en is nog onvoldoende onderzocht bij kinderen.

Analyse
T. Poelman

Referentie
Appelboom A, Reuben AD, Bengner JR, et al. Elbow extension test to rule out elbow fracture: multicentre, prospective validation and observational study of diagnostic accuracy in adults and children. *BMJ* 2008;337:a2428.

Bestudeerde populatie

- 958 volwassenen (gemiddeld 38 jaar, range 16-94 jaar) en 778 kinderen (gemiddeld 10 jaar, range 3-15 jaar)
- aanmelding met een acuut elleboogtrauma binnen de 72 uur op vijf spoedgevallendiensten in het V. K.
- exclusiecriteria: voorafgaande beperkte extensie, verminderde mentale gezondheid, meerdere letsels, geen informed consent, geen trauma, letsel >72 uur oud, neuromusculaire ziekte, verdacht voor intentioneel letsel, osteogenesis imperfecta.

Onderzoeksopzet

- multicenter, prospectief, diagnostisch cohortonderzoek
- elleboogextensietest (=indextest) bij alle patiënten
- volwassenen
 - bij volledige elleboogstrekking (negatief testresultaat): geen verwijzing voor radiografie, ontslag met analgesie en steunverband indien nodig
 - telefonisch gestructureerd interview na 7 tot 10 dagen, radiografie indien: onmogelijkheid om de elleboog volledig te strekken, toenemende of niet afnemende pijn, elke moeilijkheid om de arm te strekken, elke ongerustheid van de patiënt of de onderzoeker; indien niet voldaan aan deze criteria besloot men dat er geen significante fractuur aanwezig was
 - referentietest: diagnose bij ontslag na opvolging in een orthopedische kliniek, verslag van de radioloog (geblindeerd voor resultaat van de extensietest) wanneer er geen opvolging was in een orthopedische kliniek, resultaat van het gestructureerd telefonisch interview na zeven tot tien dagen wanneer geen opvolging in een orthopedische kliniek of geen radiografie was uitgevoerd
- kinderen
 - referentietest: radiografie bij alle kinderen, onafhankelijk van het resultaat van de elleboogextensietest.

Elleboogextensietest

Radiografie bij patiënten met een elleboogtrauma is alleen nodig wanneer de patiënt in zittende houding met armen in supinatie en schouders in 90° flexie geen volledige extensie met sluiting van beide ellebogen kan uitvoeren.

Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, likelihood ratio van de elleboogextensietest.

Resultaten

- totaal aantal elleboogfracturen: 316 (33%) bij volwassenen en 222 (28%) bij kinderen
- zie tabel.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de elleboogextensietest routinematig kan gebruikt worden als hulp bij de klinische besluitvorming. Patiënten die hun elleboog niet volledig kunnen strekken na een trauma moeten verwezen worden voor radiografie, omdat hun kans op een fractuur bijna 50% bedraagt. Voor patiënten die hun elleboog wel volledig kunnen strekken kan radiografie uitgesteld worden wanneer de clinicus ervan overtuigd is dat er geen olecranonfractuur aanwezig is. Radiografie is wel aangewezen wanneer de symptomen niet verdwenen zijn binnen 7 tot 10 dagen.

Financiering: Fonds van het College of Emergency Medicine, dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

Belangenconflict: de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflict hebben.

Tabel: Sensitiviteit, specificiteit, negatieve voorspellende waarde, positieve voorspellende waarde, positieve likelihood ratio en negatieve likelihood ratio (met 95% BI) van de elleboogextensietest om een fractuur op te sporen bij volwassenen en kinderen.

	Fractuur bij volwassenen	Fractuur bij kinderen
Sensitiviteit	98,4 (96,3 – 99,5)	94,6 (90,7 – 97,2)
Specificiteit	47,7 (43,7 – 51,6)	49,5 (45,2 – 53,7)
Negatieve voorspellende waarde	98,4 (96,3 – 99,5)	95,8 (92,6 – 97,8)
Positieve voorspellende waarde	48,1 (44,2 – 52,0)	42,8 (38,4 – 47,3)
Positieve likelihood ratio	1,88 (1,75 – 2,03)	1,87 (1,72 – 2,05)
Negatieve likelihood ratio	0,03 (0,01 – 0,08)	0,11 (0,06 – 0,19)

Methodologische beschouwingen

Dit prospectief observationeel onderzoek van de elleboogextensietest (=de indextest) is correct uitgevoerd en de resultaten zijn gerapporteerd volgens het **STARD-statement**. De auteurs gebruikten onder andere een flowchart en een vierveldentabel om de resultaten weer te geven. De indextest is nauwkeurig beschreven. In navolging van het protocol werd bij alle kinderen een radiografie (=de referentietest) uitgevoerd. De radioloog was blind voor het resultaat van de elleboogextensietest. Ondanks een negatief resultaat van de elleboogextensietest werd bij 58 volwassen patiënten toch in een eerste tijd een radiografie uitgevoerd. In 52 gevallen werd het protocol geschonden door stafleden die het protocol slecht hadden begrepen of er onvoldoende aandacht voor hadden. De keuze van de auteurs om niet voor alle volwassenen dezelfde referentietest te gebruiken (namelijk radiografie of verder klinisch verloop), maakt het moeilijk om de resultaten van dit diagnostisch onderzoek op een correcte manier te interpreteren. De criteria om in een tweede tijd (na zeven tot tien dagen) een radiografie uit te voeren zijn bovendien niet gevalideerd. Het is evenmin duidelijk of ook de onderzoekers die het telefonisch interview afnamen blind waren voor het resultaat van de elleboogextensietest. Vermelden we tenslotte nog dat de studie-uitval zeer laag was.

Resultaten in perspectief

De puntschatting van de sensitiviteit van de elleboogextensietest is in deze studie vergelijkbaar met andere studies¹⁻³. Door de uitgebreidere studiepopulatie zijn de betrouwbaarheidsintervallen echter smaller en is het resultaat dus nauwkeuriger. Ook de lage specificiteit komt overeen met de resultaten van andere studies. Uitbreiding van de elleboogextensietest met flexie en supinatie verhoogde de sensitiviteit niet, maar leidde anderzijds tot een nog lagere specificiteit¹. De auteurs verklaren de minder goede sensitiviteit van de test bij kinderen door een onderschatting van de normale hyperextensie of een onjuiste vergelijking met de niet-getraumatiseerde elleboog. De interobservatie werd wel niet gemeten. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de sensitiviteit bij volwassenen overschat is door het niet systematisch uitvoeren van een radiografie. Noch bij kinderen, noch bij volwassenen wordt de door de auteurs vooropgestelde klinisch aanvaardbare sensitiviteit van 99% behaald. Het blijft mogelijk om bij volwassenen in

1,6% (tot 3,7% voor het 95% BI) en bij kinderen in 4,2% (tot 7,4% voor het 95% BI) van de gevallen een elleboogfractuur te missen met de elleboogextensietest. In hun flowchart geven de auteurs een korte beschrijving van de gemiste fracturen (drie onverplaatste radiuskop- of radiushalsfracturen en twee olecranonfracturen bij volwassenen; negen onverplaatste radiuskop- of radiushalsfracturen en drie onverplaatste supracondylaire fracturen bij kinderen). In hun commentaar vermelden ze tevens dat slechts twee gemiste fracturen bij volwassenen en geen enkele fractuur bij kinderen uiteindelijk operatief behandeld moesten worden. Precieze gegevens over de prognose van deze gemiste fracturen ontbreken echter, waardoor het moeilijk blijft om de klinische relevantie van de vals-negatieven af te wegen tegen de bekomen sensitiviteit⁴.

Voor de praktijk

Vaak zijn posttraumatische pijn en angst versturende factoren om tot een juiste diagnose te komen. Naar analogie met de Ottawa enkelregels⁵ en de Ottawa knieregels⁶ zou de elleboogextensietest dus een nuttig instrument kunnen zijn om het verdere beleid van een elleboogtrauma te bepalen. De test is op zich eenvoudig en eenduidig interpreteerbaar, wat de toepasbaarheid in de huisartspraktijk ondersteunt. De kwaliteit van de test is echter nog niet geëvalueerd bij de patiëntenpopulatie van de huisarts. We beschikken niet over exacte cijfers maar waarschijnlijk zal in de huisartsenpraktijk de prevalentie van een elleboogfractuur lager liggen dan 31%. Uit de studie blijkt dat de test een ontkennende kracht heeft van 33 bij volwassenen en van 9 bij kinderen. Stel dat in de huisartspraktijk 10% van de volwassenen met een elleboogtrauma een fractuur zou hebben, dan zou bij een negatieve elleboogextensietest de huisarts per duizend patiënten ongeveer slechts drie elleboogfracturen missen (vals-negatief). Alleen een veldstudie in de huisartspraktijk kan echter helderheid brengen over de klinische consequenties van het systematische gebruik van deze test. De auteurs leggen zelf de nadruk op een rationeel gebruik van de test, rekening houdende met de risico's en de gevolgen voor vals-negatieven. In hun besluit waarschuwen ze voor het gebruik bij kinderen en bij vermoeden van een olecranonfractuur. Het is echter niet duidelijk wat ze met dit 'vermoeden' bedoelen. Of het risico van vals-negatieven klinisch en voor de patiënt aanvaardbaar is, kunnen we uit deze studie niet afleiden⁴.

● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat de elleboogextensietest op een adequate manier een elleboogfractuur kan uitsluiten bij volwassenen en kinderen die zich op spoedgevallen aanmelden met een elleboogtrauma. De test moet echter op een rationele manier gebruikt worden gezien de onzekerheid over de klinische relevantie van de vals-negatieven. De resultaten vragen bovendien bevestiging in de huisartsenpraktijk.

1. Lennon RI, Riyat MS, Hilliam R, et al. Can a normal range of elbow movement predict a normal elbow x ray? *Emerg Med J* 2007;24:86-8.
2. Docherty MA, Schwab RA, Ma OJ. Can elbow extension be used as a test of clinically significant injury? *South Med J* 2002;95:539-41.
3. Hawksworth CR, Freeland P. Inability to fully extend the injured elbow: an indicator of significant injury. *Arch Emerg Med* 1991;8:253-6.

4. Mackway-Jones K. The rational clinical examination in emergency care. [Comment] *BMJ* 2008;337:a2374.
5. Chevalier P. De Ottawa enkelregels ter uitsluiting van een fractuur. *Minerva* 2003;2(7):111-3.
6. Chevalier P. De Ottawa knieregels. *Minerva* 2004;3(6):100-10.

Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen

P. Chevalier

Minerva besprak in 2007¹ een RCT van Guilbert et al.² over het nut van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma (episodes van recurrentheezing, persoonlijke of ouderlijke voorgeschiedenis van allergie of astma). In deze RCT hadden inhalatiecorticosteroiden geen effect op de natuurlijke evolutie van astma. De symptomen verbeterden tijdens de behandeling maar kwamen terug na het stopzetten ervan.

In 2009 verscheen een meta-analyse van RCT's (onder meer deze die Minerva besprak²) over de werkzaamheid van inhalatiecorticosteroiden³ gedurende minstens vier weken bij kinderen jonger dan vijf jaar (van twee tot 108 maanden) met recurrentheezing met of zonder diagnose van astma. De meta-analyse includeerde 29 studies met 3 592 kinderen. Een lichte tot matige dosis inhalatiecorticosteroiden verminderde het aantal episodes van recurrentheezing: rate ratio van 0,59 (95% BI van 0,52 tot 0,67) met een NNT van 7 (95% BI van 6 tot 9) om bij één kind een episode van wheezing te voorkomen. Uit een post-hoc analyse bleek dat kinderen met inhalatiecorticosteroiden minder salbutamol gebruikten en

De resultaten van deze meta-analyse bevestigen het nut van inhalatiecorticosteroiden voor symptoomcontrole bij kinderen jonger dan vijf jaar met episodes van recurrentheezing met of zonder de diagnose van astma. Naar analogie met deze resultaten is het belangrijk regelmatig de noodzaak van deze behandeling te evalueren, die geen invloed heeft op het natuurlijke verloop van de aandoening.

klinisch en functioneel verbeterden, onafgezien van leeftijd, atopische toestand, type inhalatiecorticosteroid, toedieningswijze, kwaliteit van de studie en duur van de studie. De auteurs wijzen op het probleem om de diagnose van astma te stellen bij kinderen jonger dan vijf jaar. Bij deze leeftijdsgroep kunnen immers twee fenotypes van wheezing voorkomen: voorbijgaande (kinderen met symptomen in de eerste drie jaar, waarna 70 tot 80% asymptomatisch wordt) of persisterende. Het is dus nodig op regelmatige tijdstippen de mogelijkheid te bekijken om de behandeling stop te zetten of te verminderen. De auteurs nemen ook letterlijk de bovenvermelde besluiten over van de RCT van Guilbert et al.²

Referenties

1. Godding V, Chevalier P. Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma. *Minerva* 2007;6(3):45-7.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;11;354:1985-97.
3. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo CJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123:e519-e525.

Preventieve inhalatie met fluticason bij jonge kinderen

P. Chevalier

Minerva besprak reeds verschillende studies over het nut van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen: een RCT bij twee- tot driejarigen met hoog risico van astma¹ en een meta-analyse bij kinderen van twee tot 108 maanden met recurrentheezing met of zonder astma² (zie hoger). In beide publicaties hadden inhalatiecorticosteroiden een positief effect op de symptomen, maar zonder het natuurlijke verloop van de aandoening te beïnvloeden. De resultaten van een andere publicatie toonden aan dat een geringe tot matige dosis budesonide (200 tot 400 µg per dag) effectiever was dan placebo voor de evolutie van de ESW bij kinderen jonger dan elf jaar met persisterend astma³.

Ducharme et al. (2009) evalueerden in een RCT de werkzaamheid en veiligheid van een preventieve behandeling met hoge dosis fluticason (750 µg tweemaal per dag) gedurende maximum tien dagen voor het verminderen van de ernst van recurrentheezing gerelateerd aan een virale infectie bij kinderen tussen één en zes jaar⁴. Over een mediane periode van 40 weken leidde in de fluticasongroep 8% van de respiratoire infecties tot gebruik van systemische corticosteroiden (primaire eindpunt) in vergelijking met 18% in de placebogroep: OR 0,49; 95% BI van 0,30 tot 0,83. De groei (initiële waarde tot

Deze studie toont een voordeel aan van inhalatie van fluticason na het doormaken van een virale luchtweginfectie bij kinderen tussen één en zes jaar. Omwille van de ongekende potentiële risico's op middellange termijn, is deze preventieve behandeling niet aanbevolen.

einde van de observatieperiode) was trager in de fluticasongroep dan in de placebogroep (z score van -0,24; 95% BI van -0,40 tot -0,08). Dit gold ook voor het gewicht (z score van -0,26; 95% BI van -0,41 tot -0,09). Er was geen enkel verschil voor basaal cortisolgehalte, minerale botdensiteit of ongewenste effecten. De auteurs besluiten terecht dat de ongewenste effecten van deze behandeling groter zijn dan de winst. Gezien het risico van afhankelijkheid, is deze preventieve aanpak momenteel niet aanbevolen in de praktijk.

Referenties

1. Godding V, Chevalier P. Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma. *Minerva* 2007;6(3):45-7.
2. Chevalier P. Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen. *Minerva* 2009;8(10):152.
3. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129:1478-85.
4. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.

Beck Depression Inventory (BDI)

Deze schaal is ontwikkeld voor drie doeleinden: als screeningsinstrument voor het opsporen van depressie, om de ernst van een eerder gediagnosticeerde depressie vast te stellen en om de effectiviteit van therapeutische interventies op te volgen. De schaal bestaat uit 21 items (score 0-3) die vooral de cognitieve (en niet de affectieve of somatische) aspecten van depressie benadrukken.

Concealment of allocation

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselekt ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (Eng: standardised mean difference - SMD)

Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil wordt berekend als het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen elke groep. Deze effectmaat kan worden gebruikt om de resultaten van een meta-analyse weer te geven.

Gewogen gemiddelde verschil (Eng: weighted mean difference - WMD)

In een meta-analyse van studies met continue uitkomsten wordt een gewogen gemiddelde van de gemiddelde verschillen in de afzonderlijke studies berekend. Dit is het gewogen gemiddelde verschil. De gepoolde schatting van het effect is het gewogen gemiddelde van de gestandaardiseerde effecten van de verschillende studies.

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD - 17 items)

Hiermee wordt de ernst van een depressie gescoord, onafgezien van de wijze waarop deze werd gediagnosticeerd. De vragenlijst (Hamilton 1960) wordt gescoord door middel van een semi-gestructureerd interview en bevat 17 items met een totaalscore tussen 0 en 52.

I² van Higgins

De I² van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I² is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I² niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Een I² <25% duidt op zwakke heterogeniteit; 25-50% op matige heterogeniteit en >50% op belangrijke heterogeniteit.

JADAD-score

De Jadad-score is een indicatie voor methodologische kwaliteit van RCT's. Twee punten worden toegekend indien de randomiseringsprocedure wordt vermeld en adequaat is. Twee punten worden toegekend als de blinding wordt vermeld en adequaat is. Eén punt wordt toegekend indien de dropouts (studieuitval) en withdrawals (patiënten die stoppen met de studie) vermeld zijn. Wanneer de randomisatiepro-

cedure vermeld, maar inadequaat is, wordt slechts 1 punt toegekend. Hetzelfde geldt voor de blinding. De Jadadscore kan zich situeren tussen 0 (slechtste kwaliteit) en 5 (beste kwaliteit). Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

Odds ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

ROC-curve (Receiver Operating Characteristic - curve)

De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. Het gebied onder de curve (Eng: *area under the curve*) geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder fout-positieven, en 0,5 is een waardeloze test, die evenveel terecht-positieven als fout-positieven detecteert.

Rutherford classificatie

Classificatie van perifere arterieel vaatlijden: stadium 0 (asymptotisch) tot 6 (ernstige weefselbeschadiging). De stadia 1, 2 en 3 komen overeen met resp. milde, matige en ernstige claudicatio; stadium 4 betekent pijn bij rust.

Sequentiële toewijzing (Eng: sequence generation)

Sequentiële toewijzing laat toe dat de verdeling in groepen werkelijk op het toeval gebaseerd is. Voorbeeld van adequate sequentiële toewijzing: (beperkte) randomisatie in blokken van 10, waarbij elk blok vijf deelnemers bevat uit groep 1 en vijf deelnemers uit groep 2. Voorbeeld van inadequate toewijzing: randomisatie op basis van de dag waarop iemand zich aanbiedt (hangt niet alleen af van het toeval).

SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey)

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 gezondheidsaspecten (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index (0-100) berekend die zowel fysieke als mentale gezondheid omvat.

Standaarddeviatie - SD (Syn: standaardafwijking - Eng: standard deviation)

Dit is een maat die wordt gebruikt om kenmerken van een normaalverdeling te beschrijven. De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

STARD (STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy)

De 'Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy' omvatten een scorelijst van 25 items en zijn (op basis van consensus) ontwikkeld om de accuraatheid, volledigheid, mogelijke vormen van vertekening en generaliseerbaarheid van diagnostische onderzoeken voldoende te kunnen beoordelen.