

Een voorbeeld van single case research

P.L.B.J. LUCASSEN

Irrationeel lijkende vragen, verzoeken, eisen van patiënten vormen een dagelijks terugkerende uitdaging voor de huisarts. Enerzijds zal de huisarts de wetenschappelijke, objectieve benadering van problemen betreffende de gezondheid willen laten prevaleren, terwijl hij toch min of meer moet 'meegaan' met de patiënt om de verhoudingen zo goed mogelijk te houden. Anderzijds zal het voorkomen dat de vraag alleen maar irrationeel lijkt en dat de patiënt werkelijk baat heeft bij het gevraagde. Hoe de huisarts reageert, zal afhangen van zijn persoon en van de kracht waarmee gevraagd of geëist wordt. Dit artikel beschrijft, in de vorm van een patiëntbespreking, een methode waarmee dit soort problemen te lijf gegaan kan worden op een wijze die voor arts en patiënt acceptabel is.

Lucassen PLBJ. Een voorbeeld van single case research. Huisarts Wet 1990; 33(3): 109-11.

P.L.B.J. Lucassen, huisarts, lid CWO, Molenakker 26, 5761 BT Bakel.

Inleiding

Sinds 1988 woont mevrouw S in onze praktijk. Ze is 40 jaar oud. Ze heeft een faillissement en een mislukt huwelijk achter de rug. Mevrouw S is hertrouwd; haar twee zonen, die uit het eerste huwelijk stammen, wonen bij haar. De huidige echtgenoot is ontslagen uit een goede baan, vecht dit aan bij beroepsinstanties en is (mede) door dit ontslag beschutting gaan zoeken in de alcohol. Er zijn regelmatig escalaties tussen de echtelieden die voornamelijk gaan over alcoholmisbruik, slecht beheer van de krappe financiën en het aan 'hormonen' toegeschreven gedrag van mevrouw S.

In april 1989 bezoekt mevrouw S het spreekuur. Ze vraagt om vitamine-B6-tabletten en vrouwenelixer. Tevens vertelt ze bij een helderziende te zijn geweest. In de op haar vraag volgende discussie laat ik merken mijn twijfels te hebben over de gevraagde medicatie, zeker over het vrouwenelixer, maar ook over de vitamine B6. Als compromis wordt het vitamine-B6-gehalte in het bloed bepaald. Dit blijkt hoog te zijn (122 nmol/l, n=44-96) en patiënte heeft voorlopig vrede met het niet gebruiken van vitamine B6.

In juli 1989 verzoekt ze wederom om vitamine-B6-tabletten. Opnieuw volgt een discussie waarbij patiënte zegt in haar huidige relatie veel last te hebben van een premenstrueel spanningssyndroom; mogelijk is dit de oorzaak van de regelmatige escalaties. Mijnerzijds benadruk ik de keerzijde: het zou kunnen zijn dat de klachten van het premenstruele syndroom verergeren door de steeds terugkerende ruzies; bovendien is de relatie tussen vitamine B6 en premenstruele spanningen niet aangetoond.

Als oplossing uit deze impasse wordt patiënte een N=1-trial aangeboden. Ze stemt hiermee van harte in.

Methode

Deze N=1-trial is een dubbelblind, placebo-gecontroleerd experiment met als vraagstelling: 'Heeft vitamine-B6-gebruik een klachtenvermindering van 50 procent of meer tot gevolg?' De nulhypothese (arts) luidt: 'Er is geen verschil tussen placebo en

vitamine-B6-behandeling'. De alternatieve hypothese (patiënte) is: 'er is meer dan 50 procent verschil ten gunste van de vitamine-B6-behandeling'.

De trial houdt in dat patiënte gedurende vier perioden van één week placebo en gedurende vier perioden van één week vitamine B6 slikt. Uitgangspunten bij het vaststellen van de volgorde van de vitamine-B6/placebo-weken waren:

- elke (menstruele) cyclus van vier weken zou twee behandel- en twee placebo-weken bevatten;
- de volgorde van de tweede cyclus van vier weken zou het spiegelbeeld zijn van de volgorde van de eerste cyclus.

De volgorde van de eerste drie weken werd bepaald door het opgooien van een muntstuk door de apothekersassistente; de volgorde van de volgende vijf weken lag hiermee vast. Van de vitamine-B6-tabletten werden capsules van 250 mg gemaakt, identiek aan de placebo-capsules. De nogal pregnante smaak van vitamine B6 werd gemaskeerd door mentholmaak toe te voegen. De placebo-capsules smaakten evenzeer naar menthol.

Patiënte wilde gedurende de hele cyclus vitamine B6 gebruiken. Volgens haar zouden de volgende klachten gunstig reageren op vitamine B6: nerveuze gespannenheid, angst, prikkelbaarheid, hartkloppingen, rusteloosheid, zin in zoet, neiging tot huilbuien en moeheid. Om dit te evalueren vulde mevrouw S dagelijks 's avonds een formulier in waarop deze klachten genoteerd stonden. De mate van last werd weergegeven met een kruisje op een visueel analoge schaal voor elke klacht (een lijn van 10 cm met als uitersten 'zeer veel last' en 'geen last'). Het aantal millimeters vanaf 'geen last' tot aan het kruisje is een maat voor de ervaren last.

Door het aantal millimeters van alle klachten op één dag op te tellen wordt een dagscore verkregen (minimum = 0, maximum = 800); door de dagscores op te tellen, wordt de weekscore verkregen (minimum = 0, maximum = 5600). De weekscore en de gemiddelde dagscore dienen als maten voor de effectiviteit van de behandeling. Afgesproken werd dat een vermindering van het klachtenniveau met 50 procent

zou betekenen dat vitamine B6 werkzaam is.

Tenslotte noteerde patiënte op de laatste dag van elke week of ze dacht vitamine B6 of placebo te hebben geslikt; volgens haarzelf zou zij dit kunnen onderscheiden.

Het onderzoek startte op de eerste dag van de menstruatie en duurde acht weken. Elke week kreeg patiënte een genummerd potje met zeven capsules en zeven formulieren. Op de laatste dag van elke week werden de ingevulde formulieren opgehaald en kreeg patiënte een nieuw potje en nieuwe formulieren.

De analyse had betrekking op:

- verschillen tussen de totaalscore van de vitamine-B6-weken en de placebo-weken;
- het gemiddelde klachtenniveau per dag. De statistische significantie is beoordeeld met de Mann-Whitney U-test en variantie-analyse. Het significantieniveau is $p < 0,05$. De onderlinge samenhang van de klachten is beoordeeld door middel van multiple correlatie-coëfficiënten.

Resultaten

De hoge weekcores in de premenstruele weken (3/4 en 7/8) duiden op de aanwezigheid van een premenstrueel spanningssyndroom (tabel 1). Het verschil tussen de vitamine-B6-perioden (3/4 en 5/6) en de placebo-perioden (1/2 en 7/8) is 88,9; er is dus in de vitamine-B6-perioden een klachtenreductie van ongeveer 13 procent. Dit verschil is statistisch niet significant (Mann-Whitney U-test). Het gemiddelde klachtenniveau per dag in de vitamine-B6-weken verschilt evenmin significant van het gemiddelde in de placebo-weken (variantie-analyse, $p = 0,46$). De tweede effectparameter lijkt in dezelfde richting te wijzen, gezien het feit dat patiënte slechts één vitamine-B6-periode juist aanduidde.

Gezien de waargenomen samenhang van patiëntes klachten met de menstruele cyclus, leek het zinvol de gemiddelde dagscore van de vitamine-B6-dagen te vergelijken met de gemiddelde dagscore van de placebo-dagen voor zowel de premenstruele periode (10 dagen vóór de menstruatie) als de overige (niet-premenstruele) dagen. In

Tabel 1 Klachtenscore per week.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Totale score symptomen	50,0	105,9	261,6	145,7	70,8	46,1	205,2	252,2
Werkelijk gebruikt	P	P	B6	B6	B6	B6	P	P
Volgens patiënt gebruikt	P	P	P	B6	P	P	P	P
Menstruatie	dag 1		dag 6				dag 3	
Totaal placebo	50,0	105,9					205,2	252,4
Totaal B6			261,6	145,7	70,8	46,1		
Totaal premenstrueel			407,3				457,6	
Totaal postmenstrueel	155,9				116,9			

Tabel 2 Gemiddelde dagscores naar tijdstip binnen de cyclus.

	Placebo			Vitamine B6		
	aantal dagen	toaal score	gem. score	aantal dagen	totaal score	score
p	9	277,3	30,8	11	348,5	31,7
niet-p	19	336,2	17,7	17	175,7	10,3

de premenstruele periode verschilden de gemiddelde dagscores voor placebo en vitamine B6 niet significant (variantie-analyse, $p = 0,91$); de niet-premenstruele perioden vertoonden een duidelijker verschil: ongeveer 42 procent ($p = 0,09$, tabel 2). De 95%-betrouwbaarheidsintervallen zijn respectievelijk 12,2-24,2 en 5,3-15,3. Hierbij is een verschil van 50 procent goed mogelijk, evenals een verschil van 0 procent.

De uitkomsten van de correlatiecoëfficiënten laten voor alle klachten een hoge mate van overeenstemming zien.

Beschouwing

Wat weergegeven is in de weekcores en de gemiddelde dagscores, is (een deel van) het subjectieve welbevinden van patiënte. Als meetinstrument zijn visueel analoge schalen gebruikt. Klachten van de patiënt zijn in getallen veranderd en opgeteld, waarbij elke klacht even zwaar weegt.

Het is de vraag of deze procedure legitiem is. Dit aspect van de validiteit van het meetinstrument is niet geobjectiveerd. Anderzijds zijn visueel analoge schalen geschikt om veranderingen in een subjectieve toestand binnen een patiënt weer te geven.

De betrouwbaarheid van het meetinstrument is in deze casus alleen afhankelijk van de nauwkeurigheid waarmee patiënte de schaal invult. De indruk bestaat dat dit consciëntieus is gebeurd.

Vertekening van de resultaten door informatiebias lijkt uitgesloten: er is immers dubbel geblindeerd, en placebo- en vitamine-B6-capsules waren visueel noch gustatoir van elkaar te onderscheiden. Bij het hogere klachtenniveau in de premenstruele perioden kan informatiebias wél een rol hebben gespeeld.

De totale klachtenscore van de placebo-periode verschilt klinisch noch statistisch significant van de totaalscore in de vitamine-B6-periode. In de niet-premenstruele dagen waarop vitamine B6 werd gebruikt, trad echter een duidelijke klachtenvermindering op: een daling van 42 procent; wanneer ook de 95%-betrouwbaarheidsintervallen in de overweging worden betrokken, lijkt de afgesproken klachtenreductie van 50 procent zeer wel te rijmen met de resultaten. Het tegendeel – geen verschil tussen placebo en vitamine B6 – is ook mogelijk.

Bij de klinische relevantie van een klachtenreductie van 50 procent kan nog de volgende kanttekening worden gezet: pa-

tiënte scoorde per week niet hoger dan 262 terwijl ze 5600 had kunnen scoren; de klinische relevantie van een daling van 262 naar 131 is aanzienlijk lager dan de theoretisch mogelijk daling van 5600 naar 2800. Het werkelijke klachteniveau had daarom betrokken moeten worden bij het vaststellen van de klinische relevantie.

De belangrijkste conclusie moet dan ook zijn dat de gevoeligheid van de trial niet voldoende is geweest. Waarschijnlijk zou een andere indeling van behandel- en placebo-weken dit probleem hebben kunnen vermijden. Daarnaast is mogelijk dat het soort probleem c.q. de geaardheid van de patiënt een dergelijke trial bemoeilijkt; met name is het met subjectieve gegevens lasti-

ger een grote interne validiteit te verkrijgen.¹

Overigens schuilt in de te lage gevoeligheid van het onderzoek tegelijk het gevaar ervan. Opgezet om somatische fixatie tegen te gaan, kan het omslaan in het tegendeel. In dit geval is na afloop van de trial in onderling overleg gekozen voor behandelen met vitamine B6 gedurende de eerste 15 dagen van de cyclus.

Een N=1-trial kan voor vele klinische en huisartsgeneeskundige doeleinden gebruikt worden. Een nog niet in de literatuur naar voren gekomen punt is de bruikbaarheid van een N=1-trial voor scholing. Mijn persoonlijke ervaring is dat het doen van

een dergelijke trial het inzicht in bijvoorbeeld randomized controlled trials sterk vergroot.

Dankbetuiging

Met dank aan de leden van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Literatuur

¹ Ultee CA. Meten van behandelresultaten bij de individuele patiënt. Ned Tijdschr Geneeskd 1989; 133: 2327-9. ■

STRIJKELBLOK

Rustige dienst verder

Karel belt: hij heeft dienst en vraagt advies. Samen hebben we 25 jaar ervaring, maar een paar keer per jaar overvalt één van ons professionele twijfel aan het ziekbed. Heel vroeger overlegden we dan met de specialist, maar die heeft bij nacht en ontij andere belangen. Bovendien is de specialist niet zo bekend met onze epidemiologie. Naast het infarct kennen we bijvoorbeeld de thoraxpijn, waarbij je stevig op de sternocostaal gewrichtjes moet drukken om de patiënt te overtuigen van je gelijk. Of de pleuro-pneumonieën met nauwelijks hoesten, een dag voordat er wat op de foto te zien is. Allemaal huisartsenwerk, hoewel je er moeiteloos een

CCU-bed voor kunt krijgen door op zorgelijke toon 'pijn op de borst' te mompelen. Maar dat willen we niet, want we diagnosticeren graag op het scherp van de snede. En dan bellen we elkaar, plukken aan de feiten en fileren de diagnostische redenering.

Karels patiënte heeft pijn op de borst: het zit vast aan de ademhaling, beklemmend, geen wrijven, niet echt ziek, pols 110/min en geen pilgebruik, want haar man is gesteriliseerd. We jongleren telefonisch met feiten en redeneringen.

'Het heeft alles van een longembolie, behalve het begin en het gebrek aan een oorzakelijke factor'.

'Nou en! Ooit een klassieke longembolie gezien?. Is ze bang?'

'Nee, maar nu je het zegt, ze huilde wat en leek verloren'.

'Heb je haar alleen gesproken?'

'Goed idee, ga ik nu doen'.

Een half uur later belt Karel terug. Ze is opgenomen met een longembolie. Ze heeft dit tien jaar geleden ook gehad bij pilgebruik en nu mag haar man niet weten dat ze de pil gebruikt, want ze heeft een minnaar.

'Welterusten en sorry voor het storen.'

'Graag gedaan en rustige dienst verder, Karel.'