



Inhoud mei 2017 volume 16 nummer 4

Editoriaal

Pay-for-performance: beter niet aan beginnen?

Jan De Maeseneer, Pauline Boeckxstaens

82

Minerva

- **Implanteerbare defibrillatoren voor de preventie van plotse dood bij niet-ischemisch hartfalen**
Bert Vandenberk, Rik Willems 84
- **Antibiotica voor otitis media met effusie bij kinderen**
Ingeborg Dhooge, Ina Sintobin 88
- **Laag-FODMAP-dieet nuttig voor prikkelbaredarmsyndroom?**
Patrick Mullie 92
- **Screening van abdominaal aorta-aneurysma bij asymptomatische volwassenen?**
Steffi Debecker, Paul De Cort 96
- **Fysieke oefeningen tijdens de zwangerschap beschermt tegen zwangerschapshypertensie**
Luc Ailliet 100

EBM-begrippen

De waarde van de 'Cochrane risk of bias tool' in een systematische review

Barbara Claus, Barbara Michiels

104



Pay-for-performance: beter niet aan beginnen?

Jan De Maeseneer en Pauline Boeckxstaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Gezondheidszorgverstrekkers (op de eerste lijn) betalen om kwaliteitsvolle zorg te leveren blijft een belangrijke uitdaging. Sinds het begin van deze eeuw hebben, naast de traditionele betalingsvormen van eerstelijnsverstrekkers, ook ‘pay-for-performance’ (P4P) en ‘pay-for-quality’ (P4Q) opgang gemaakt. Deze betalingsvormen koppelen financiële stimuli aan kwaliteitsindicatoren. In België hield het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg in 2009 de betaling via ‘pay-for-quality’ tegen het licht (1). Het rapport concludeerde toen dat het aantal P4Q programma's met duidelijke positieve effecten op kwaliteitsindicatoren eerder beperkt was.

In 2013 besloot een systematische review over de effecten van P4Q-systemen dat er - door het beperkte aantal studies met een geschikt onderzoeksdesign - in feite nog weinig te besluiten valt (2). In de zomer van 2016 verscheen in *The Lancet* een eerste studie over het effect van de introductie van het ‘Quality and Outcomes Framework’ (QOF) op mortaliteit (3). Het QOF werd in 2004 geïmplementeerd in het Verenigd Koninkrijk om op een ‘systematische wijze’ praktijken te belonen op basis van kwaliteit van de geleverde patiëntenzorg (4) en is tot op heden de meest grootschalige implementatie van pay-for-performance. Via QOF kunnen huisartsen tot 25% van hun inkomen genereren door het opvolgen van 100 indicatoren. Het gaat om ziektespecifieke kwaliteitsindicatoren voor chronische aandoeningen, alsook om procesindicatoren met betrekking tot de organisatie van de zorg en patiëntervaringen. De mortaliteit van de aandoeningen waaraan men in QOF specifiek aandacht besteedde (coronaire aandoeningen, hypertensie, CVA, diabetes, chronisch nierlijden, astma, COPD), werd beschouwd als primaire uitkomstmaat. Als secundaire uitkomsten keek men naar verschillen in doodsoorzaken die niet gelieerd waren aan interventies in QOF. De populatiegegevens uit het Verenigd Koninkrijk werden uitgezet tegenover een ‘synthetisch’ land, geconstrueerd op basis van gegevens uit landen zonder pay-for-performance. Morbiditeit, populatiesamenstelling, sociaaleconomische factoren, werden hierbij zodanig gemoduleerd ‘dat het synthetisch land vergelijkbaar was met het Verenigd Koninkrijk’.

Tussen 1994 en 2010 werd voor de aandoeningen opgenomen in QOF een lichte daling in mortaliteit vastgesteld maar deze was evenwel niet statistisch significant. Voor de niet QOF-gebonden mortaliteit werd zelfs een statistisch niet-significante toename gezien. Dat laatste zou de vroegere vaststelling dat huisartsen zich in het kader van het QOF-programma meer op de ‘QOF-aandoeningen’ gaan richten kunnen bevestigen. Ook de vergelijking met gegevens uit landen waarin geen P4P werd geïntroduceerd, kon geen statistisch significant effect van de introductie van P4P op mortaliteit vaststellen.

De ontvullende conclusie is dus dat deze belangrijke inspanning - het gaat in het Verenigd Koninkrijk om een investering van 5,86 miljard pond - niet samengaat met een significante reductie in de mortaliteit.

De afwachtende houding ten aanzien van de implementatie van P4Q zoals aanbevolen door het Kenniscentrum was dus wellicht verstandig, ook al was deze houding op dat moment grotendeels ingegeven door de context van ontoereikende randvoorwaarden met betrekking tot performante monitoring. Pay-for-performance vertrekt wellicht van een verkeerd uitgangspunt: zorgprocessen zijn geen lineaire (stimulus-respons) processen, maar circulaire processen, waarbij complexiteit en context erg belangrijk zijn. Bovendien hebben ziektespecifieke P4P-initiatieven wellicht als gevolg dat de ‘andere aandoeningen’ minder aandacht krijgen: je zal als patiënt maar de ‘verkeerde ziekte’ hebben (‘inequity by disease’). Een andere vaststelling is dat P4Q-programma's wel resultaten boeken op korte termijn (vooral op niveau van procesindicatoren), maar dat deze niet duurzaam zijn. Bovendien brengt de transitie naar steeds meer mensen met chronische aandoeningen (multimorbiditeit) met zich mee dat het

implementeren van ziektespecifieke aanbevelingen en richtlijnen als ‘gouden standaard’ steeds problematischer wordt. Deze richtlijnen zijn immers grotendeels gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek dat patiënten met multimorbiditeit uitsluit. In het Verenigd Koninkrijk probeerde men dit probleem op te lossen door de huisarts zelf de mogelijkheid te bieden patiënten uit het QOF-programma te excluseren. Door de toename van multimorbiditeit werd exclusie echter eerder de regel dan de uitzondering. Bovendien vraagt de aanpak van multimorbiditeit een paradigmashift naar doelgerichte zorg of ‘goal-oriented care’ waarbij men de doelstellingen van de patiënt als uitgangspunt neemt (5). Het is momenteel nog onduidelijk hoe we doelgerichte zorg kunnen inpassen in P4P.

Op basis van de huidige inzichten moeten we besluiten dat men bij de invoering van P4Q in België bijzonder voorzichtig en terughoudend moet zijn. De randvoorwaarden (alle stakeholders betrekken, relevante evidence-based criteria hanteren, zowel over- als ondergebruik aanpakken, gefaseerd invoeren) zoals door het Kenniscentrum in 2009 geformuleerd, moeten vervuld zijn en indicatoren moeten in staat zijn ook persoonsgerichte en doelgerichte zorg te capteren. De auteurs van “Together we change” adviseren om maximaal 10% van het inkomen via P4Q te verwerven: op basis van de huidige bevindingen lijkt dit een wijs advies (6). Dergelijk beperkt aandeel faciliteert verder de kortetermijneffecten die we momenteel op bepaalde procesindicatoren in ambulante zorg observeren, maar erkent tegelijkertijd ook het feit dat er momenteel geen effecten aangetoond zijn op lange termijn (7). Bovendien worden incentives best geïmplementeerd op groepsniveau in plaats van ze aan individuele hulpverleners te geven om ongewenste effecten van onrechtvaardige patiëntselectie te verminderen. Daarnaast zal dergelijk groepsgericht financieringsmodel ook de interprofessionele samenwerking voor een bepaalde geografisch afgelijnde populatie bevorderen.

Besluit

Op basis van deze recente studie en de aanbevelingen van het KCE-rapport, vraagt de implementatie van P4Q een grondige voorafgaandelijke reflectie met invoering van de noodzakelijke randvoorwaarden. Een pilootprogramma in de praktijk zou hierbij richtinggevend kunnen zijn.

Referenties

1. Annemans L, Boeckxstaens P, Borgermans L, et al. Voordelen, nadelen en haalbaarheid van het invoeren van ‘pay-for-quality’ programma's in België. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2009. KCE Reports vol 118A. D/2009/10.273/50.
2. Eijkenaar F, Emmert M, Scheppach M, Schöffski O. Effects of pay-for-performance in healthcare: a systematic review of a systematic reviews. Health Policy 2013;110:115-30. DOI: 10.1016/j.healthpol.2013.01.008
3. Ryan AM, Krinsky S, Kontopantelis E, Doran T. Long-term evidence for the effect of pay-for-performance in primary care on mortality in the UK: a population study. Lancet 2016;388:268-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00276-2
4. NHS. National Quality and Outcomes Framework Statistics for England 2004/2005. Available at: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB01946>
5. De Maeseneer J, Boeckxstaens P. James Mackenzie Lecture 2011: multimorbidity, goal-oriented care, and equity. Br J Gen Pract 2012;62:e522-4. DOI: 10.3399/bjgp12X652553
6. De Maeseneer J, Aertgeerts B, Remmen R, Devroey D. Together we change: eerstelijnsgezondheidszorg: nu meer dan ooit! Brussel, 2014. ISBN 9789491125096.
7. Ryan AM, Doran T. The effect of improving processes of care on patient outcomes: evidence from the United Kingdom's quality and outcomes framework. Med Care 2012;50:191-9. DOI: 10.1097/MLR.0b013e318244e6b5

Implanteerbare defibrillatoren voor de preventie van plotse dood bij niet-ischemisch hartfalen

Referentie

Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1608029

Duiding

Bert Vandenberk en Rik Willems, Dienst Hart- en Vaatziekten, Universitaire Ziekenhuizen Leuven; Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op mortaliteit en plotse hartdood van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) versus optimale farmacologische therapie bij patiënten met niet-ischemisch hartfalen?

Achtergrond

Verschillende richtlijnen bevelen het gebruik aan van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) voor de primaire preventie van plotse hartdood bij patiënten met hartfalen en verminderde systolische linkerventrikelfunctie (1-3). Een daling van plotse hartdood en globale mortaliteit is aangetoond bij patiënten met onderliggend ischemisch hartlijden (4-8). Voor patiënten met niet-ischemisch hartfalen kon tot nu geen enkele studie een daling van globale mortaliteit met ICD aantonen (9-11). In slechts één studie zag men wel een daling van plotse hartdood met ICD (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 116 patiënten (mediane leeftijd 64 jaar (IQR 56 tot 72)) met symptomatisch (NYHA klasse II, III of IV) niet-ischemisch systolisch hartfalen (ejectiefractie $\leq 35\%$ en NT-proBNP >200 pg/mL), bevestigd met coronarografie, CT-angiografie of myocardperfusie scintigrafie, optimaal behandeld met bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en aldosteron-antagonisten (97% gebruikte een ACE-inhibitor en 92% een bèta-blokker)
- exclusiecriteria: permanente voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord, niet-gecorrigeerde congenitale hartziekte, obstructieve cardiomyopathie, actieve myocarditis, constrictieve pericarditis, onbehandelde hypo- of hyperthyroïdie, bijnierschorsinsufficiëntie, actieve vasculitis, op dringende wachtlijst voor harttransplantatie, voorgeschiedenis van orgaantransplantatie, recente maligniteit met uitzondering van huid-, cervix- en prostaatkanker, nierdialyse, HIV met levensverwachting <5 jaar, alcohol- of drugsafhankelijkheid, elke aandoening die volgens de onderzoeker leidt tot een belangrijk risico voor de deelnemer of de studieresultaten kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

- multicenter (5 deelnemende centra in Denemarken) niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:
 - ICD-groep (n=556): implantatie van een ICD of een cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D) binnen 4 weken na randomisatie
 - controlegroep (n=560): eventuele implantatie van een CRT-pacemaker (zonder defibrillator) (CRT-P) binnen 4 weken na randomisatie
- bij 58% van de patiënten in beide groepen was vóór randomisatie een CRT gepland
- follow-up: 2 maanden na implantatie en vervolgens om de 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: plotse hartdood, cardiovasculaire mortaliteit, hartreanimatie, persisterende ventrikeltachycardie, verandering in levenskwaliteit, ongewenste effecten
- vooraf geplande subgroepenanalyses voor leeftijd, geslacht, NT-proBNP, linkerventrieklejectiefractie, GFR, NYHA-klasse, duur van hartfalen, hypertensie, diabetes, permanente voorkamerfibrillatie, oorzaak van hartfalen (ideopathisch, valvulair, hypertensie), reeds aanwezige pacemaker, CRT
- **intention-to-treat-analyse.**

Resultaten

- mediane follow-up bedroeg 67,6 maanden (IQR 49 tot 85); er was geen studie-uitval
- geen statistisch significant verschil in globale en cardiovasculaire mortaliteit (*zie tabel*)
- wel 50% minder plotse hartdood in de ICD- versus de controlegroep (*zie tabel*)
- geen verschil in hartreanimatie en in persisterende ventrikeltachycardie
- significante daling van globale mortaliteit bij patiënten jonger dan 68 jaar (HR 0,64; 95% BI van 0,45 tot 0,90, p=0,01) en bij patiënten met een NT-proBNP <1 177 pg/mL (HR 0,59; 95% BI van 0,38 tot 0,91, p=0,02)
- geen verschil in ongewenste effecten.

Tabel. Percentage globale en cardiovasculaire mortaliteit en plotse hartdood in de ICD- versus de controlegroep met hazard ratio en 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde.

	ICD-groep	Controle groep	HR (95% BI)	p-waarde
Globale mortaliteit	21,6%	23,4%	0,87 (0,68 – 1,12)	0,28
CV mortaliteit	13,8%	17,0%	0,77 (0,57 – 1,05)	0,10
Plotse hartdood	4,3%	8,2%	0,50 (0,31 – 0,82)	0,005

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met gebruikelijke zorg de implantatie van een ICD als primaire preventie bij patiënten met symptomatisch niet-ischemisch systolisch hartfalen op lange termijn niet gepaard ging met een statistisch significante lagere globale mortaliteit.

Financiering van de studie

Medtronic, St. Jude Medical, TrygFonden, Danish Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed in de opzet en de uitvoering van de studie en waren niet betrokken bij de verzameling en de analyse van de gegevens en evenmin bij het schrijven en het publiceren van het artikel; verschillende auteurs kregen onderzoeksgelden van of werden gevraagd als spreker of raadgever voor AstraZeneca, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi and Servier.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Globaal genomen betreft het een goed opgezette studie. De onderzoekers wilden met 80% **power** een verschil van 25% in globale mortaliteit tussen beide groepen aantonen. De geplande studieduur werd verlengd omdat het aantal geïncludeerde deelnemers en primaire eindpunten lager uitviel dan verwacht. De farmacologische behandeling van patiënten vóór en na randomisatie was conform de huidige richtlijnen (12). Het gebruik van bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen was vergelijkbaar met vroegere studies (9). De randomisatie verliep correct en er waren geen statistisch

significante verschillen tussen beide onderzoeksgroepen. Ook de analyse gebeurde volgens intention to treat en de subgroepanalyses waren vooraf gepland in het studieprotocol.

Interpretatie van de resultaten

De onderzoekers vonden geen verschil in globale en cardiovasculaire mortaliteit tussen de ICD- en de controlegroep. Nochtans was er wel een statistisch significante halvering van het aantal gevallen van plotse hartdood in de ICD-groep. Het ontbreken van effect voor de primaire uitkomstmaat wordt door de auteurs verklaard door een klein aantal overlijdens in de geïncludeerde onderzoekspopulatie. Deze lage mortaliteit was op haar beurt het gevolg van een optimale medicamenteuze behandeling met bèta-blokkers, ACE-inhibitoren en sartanen. Ook het frequente gebruik van CRT verlaagde waarschijnlijk substantieel het risico op cardiovasculaire mortaliteit. Het effect van CRT op de mortaliteit bij patiënten met hartfalen werd eerder aangetoond in de COMPANION- en de CARE-HF-studie (13,14). In de COMPANION-studie randomiseerde men 1 520 patiënten met hartfalen NYHA-klasse III en IV, van wie 678 met een niet-ischemische oorzaak, over een groep met optimale farmacologische behandeling, CRT-P of CRT-D (13). Voor het secundaire eindpunt van globale mortaliteit zag men in de subgroep van patiënten met niet-ischemische cardiomyopathie een statistisch significante daling (HR 0,50 met 95% BI van 0,29 tot 0,88; $p=0,015$) met CRT-D ten opzichte van optimale farmacologische behandeling. De CARE-HF studie randomiseerde 830 patiënten met hartfalen NYHA-klasse III en IV, van wie 370 met een niet-ischemische oorzaak over een groep met optimale farmacologische behandeling of CRT-P (14). Ook hier zag men in de subgroep van patiënten met niet-ischemisch hartfalen een statistisch significant lager risico op het primaire eindpunt van totale mortaliteit plus hospitalisatie door een belangrijke cardiovasculaire gebeurtenis (HR 0,51 met 95% BI van 0,36 tot 0,73) met CRT-P versus alleen farmacologische behandeling. Slechts 31% van de overlijdens in de huidige studie waren het gevolg van cardiovasculair lijden. De statistisch significante halvering van het aantal gevallen van plotse hartdood in de ICD-groep doet de onderzoekers besluiten dat patiënten met een lage kans op niet-cardiovasculaire mortaliteit geschikte kandidaten zijn voor implantatie van een ICD of een CRT-defibrillator. De subgroepanalyse die een statistisch significante winst van ICD in mortaliteit bij jonge patiënten (<59 jaar) aantoonde, ondersteunt deze redenering. Een nieuwe studie bij patiënten jonger dan 59 jaar zal hierover echter uitsluitsel moeten geven.

Andere studies

Noch in de CAT-, noch in de AMIOVIRT-studie zag men een verschil in plotse hartdood en globale mortaliteit tussen een ICD- en een controlegroep bij patiënten met niet-ischemisch hartfalen (9,10). In de DEFINITE-studie werden 458 patiënten met niet-ischemisch hartfalen gerandomiseerd tussen optimale farmacologische behandeling en optimale farmacologische behandeling + ICD (11). Ook hier kon geen winst in totale mortaliteit maar wel een statistisch significante reductie in plotse hartdood met ICD aangetoond worden (HR 0,20 met 95% BI van 0,06 tot 0,71; $p=0,006$). In de SCD-HeFT studie (7,8) werden 2 521 patiënten met hartfalen, waarvan 1 209 met een niet-ischemische oorzaak, gerandomiseerd over een groep met placebo, amiodaron of ICD. Na een follow-up van 4 jaar zag men met ICD versus placebo een statistisch significante reductie van totale mortaliteit optreden (HR 0,77 met 97,5% BI van 0,62 tot 0,96, $p=0,007$). De NNT bedroeg 14. De mortaliteitsreductie was enkel statistisch significant voor NYHA-klasse II en niet voor NYHA-klasse III. Ook in de subgroep met niet-ischemisch hartfalen was de implantatie van een ICD niet geassocieerd met een statistisch significante daling van de mortaliteit versus placebo (HR 0,73 met 97,5% BI van 0,50 tot 1,07; $p=0,06$). Merk op dat het onderscheid tussen ischemisch en niet-ischemisch in deze studie grotendeels gebaseerd was op de voorgeschiedenis van de patiënt. Noch in de DEFINITE-, noch in de SCD-HeFT-studie gebruikte men CRT.

Besluit van Minerva

Op basis van deze methodologisch goed opgezette studie kunnen we besluiten dat het preventieve gebruik van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) bij patiënten met symptomatisch niet-ischemisch hartfalen niet leidt tot een daling van de totale mortaliteit maar wel van plotse hartdood. De

patiënten werden echter optimaal farmacologisch behandeld en kregen cardiale resynchronisatietherapie (CRT) indien nodig, wat het relatieve specifieke effect van de ICD misschien gemaskeerd heeft.

Voor de praktijk

Een profylactische behandeling met ICD wordt door de meeste richtlijnen aanbevolen bij patiënten met ischemisch hartfalen (LVEF $\leq 35\%$ en NYHA-klasse II tot III; LVEF $\leq 30\%$ en NYHA-klasse I) (1-3). Wat betreft niet-ischemisch hartfalen is er minder eensgezindheid. Duodecim raadt ICD aan bij LVEF $\leq 35\%$ en NYHA-klasse II tot III bij gedilateerde cardiomyopathie. De Amerikaanse richtlijn (1) beveelt ICD aan (1A) op basis van de SCD-HeFT-studie. De Europese richtlijn beveelt ICD aan (1B) op basis van de DEFINITE-studie. De hier besproken studie biedt niet meer duidelijkheid. Er zijn wel aanwijzingen dat bij jonge patiënten met niet-ischemisch hartfalen (linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 35\%$), met weinig comorbiditeit en bovendien onder optimale farmacologische behandeling, de implantatie van een defibrillator voor primaire preventie van plotse hartdood nuttig kan zijn.

Referenties

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Implanterbare cardioverter-defibrillator (ICD). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/06/2013. Laatste contextuele review: 13/06/2013.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40. DOI: 10.1056/NEJM199612263352601
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al; Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
7. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
8. Van Cleemput J. Amiodaron of implanterbare cardioverter-defibrillator bij chronisch hartfalen? *Minerva* 2005;4(10):157-9.
9. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000012350.99718.AD
10. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00297-3
11. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8. DOI: 10.1056/NEJMoa033088
12. Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, et al. Chronisch hartfalen. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2011;40:S158-S186.
13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
14. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496

Antibiotica voor otitis media met effusie bij kinderen

Referentie

Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TM, et al.
Antibiotics for otitis media with effusion in children.
Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 6. DOI:
10.1002/14651858.CD009163.pub3

Duiding

Ingeborg Dhooge en Ina Sintobin, Dienst Neus-,
Keel- Oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis
Gent

Klinische vraag

Wat is het effect op genezing en wat zijn de ongewenste effecten van perorale antibiotica voor unilaterale of bilaterale otitis media met effusie (OME) bij kinderen tot 18 jaar?

Achtergrond

Vijftig tot 80% van de kinderen maken vóór hun vierde levensjaar minstens één episode door van otitis media met effusie (OME) (1-3). OME is tevens de meest frequente reden voor heelkunde (trommelvliesbuisjes, adenoïdectomie) op vroege kinderleeftijd (1,4). Bij een derde van de kinderen ziet men nochtans een spontane resolutie binnen de 3 maanden na het stellen van de diagnose (5). Ook hervaal komt echter frequent voor en wordt geschat op 50% binnen de 24 maanden na genezing (6). Sommige studies suggereren een bacteriële origine voor OME (7,8). Vandaar dat het effect van antibiotica voor de behandeling van OME in meerdere studies onderzocht werd.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Ovid EMBASE, Ovid CAB Abstracts, EBSCO CINAHL, LILACS, KoreaMed, IndMed, PakMediNet, Web of Knowledge/Web of Science, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ISRCTN, Google Scholar, Google, tot april 2016; BIOSIS Previews tot februari 2012
- referentielijsten van gevonden publicaties, auteurs van uitgevoerde studies
- geen restrictie op vlak van taal, publicatiejaar en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- 23 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die orale antibiotica van gelijk welke soort en gedurende eender welk tijdsinterval ingenomen, vergelijken met placebo, geen behandeling of een behandeling zonder bewezen effect (antihistaminica, decongestiva, mucolytica, intranasale corticosteroiden)
- exclusie van quasi- en clustergerandomiseerde studies, alsook van studies die twee antibiotica met elkaar vergelijken.

Bestudeerde populatie

- 3 258 kinderen van 18 jaar of jonger (gemiddelde leeftijd 4,7 jaar), 54% jongens, met unilaterale of bilaterale (73%) OME, gediagnosticeerd op basis van tympanometrie alleen of in combinatie met otoscopie, aanwezig sinds gemiddeld 10,6 weken
- exclusie van kinderen met trommelvliesbuisjes, met chronische suppuratieve otitis media (loopoor), gekende immuundeficiëntie, syndroom van Down, craniofaciale afwijkingen (zoals palatoschisis).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: volledige resolutie van OME 2 tot 3 maanden na randomisatie op basis van tympanometrie alleen of in combinatie met otoscopie; ongewenste effecten (diarree, braken en huiduitslag)
- secundaire uitkomstmaten: volledige resolutie van OME op elk mogelijk tijdstip, gehoor, taal- en spraakontwikkeling, cognitieve ontwikkeling, levenskwaliteit, plaatsen van trommelvliesbuisjes, afwijkingen van het trommelvlies, episodes van acute otitis media (OMA).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - met perorale antibiotica was er versus controle statistisch significant meer kans op volledige resolutie van OME 2 tot 3 maanden na randomisatie (RR 2,00 met 95% BI van 1,58 tot 2,53; NNT 5; N=6 studies; n=484 kinderen; I² 33%; matige kwaliteit van bewijs) en was er meer kans op ongewenste effecten (RR 2,15 met 95% BI van 1,29 tot 3,60; NNH 20; N=5 studies; n=742 kinderen; I² 0%; lage kwaliteit van bewijs)
- secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant grotere kans op volledige resolutie van OME met perorale antibiotica versus controle, zowel op korte termijn (2 tot 4 weken) (RR 1,98 met 95% BI van 1,47 tot 2,67; NNT 5; N=14 studies; n=2 091 kinderen; I² 71%; lage kwaliteit van bewijs) als op langere termijn (6 maanden) (RR 1,75 met 95% BI van 1,41 tot 2,18; NNT 6; N=5 studies; n=606 kinderen; I² 71%; lage kwaliteit van bewijs)
 - versus controle was er statistisch significant een grotere kans op volledige resolutie van OME na een perorale antibioticakuur zowel van 10 tot 14 dagen (N=6 studies) als van 4 weken (N=4 studies) en 3 maanden (N=2 studies), maar niet van 6 maanden (N=2 studies)
 - statistisch significant minder risico op OMA met perorale antibiotica versus controle, zowel binnen 4 tot 8 weken (RR 0,60 met 95% BI van 0,42 tot 0,85; NNT 18; N=5 studies; n=1 086 kinderen; I² 0%; lage kwaliteit van bewijs) als binnen 6 maanden (RR 0,56 met 95% BI van 0,40 tot 0,80; NNT 5; N=2 studies; n=199 kinderen; I² 61%; lage kwaliteit van bewijs) na behandeling
 - geen verschil in trommelvliesperforaties na 6 maanden (N=1 studie)
 - geen verschil in aantal kinderen bij wie men trommelvliesbuisjes plaatste (N=2 studies)
 - geen gegevens over taal- en spraakontwikkeling, cognitieve ontwikkeling of levenskwaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review aantoont dat er zowel voor- als nadelen geassocieerd zijn met het gebruik van orale antibiotica om OME bij kinderen tot 16 jaar te behandelen. Hoewel er bewijs bestaat dat het gebruik van orale antibiotica geassocieerd is met een hogere kans op complete resolutie van OME op verschillende tijdstippen, is er ook evidentie dat deze kinderen meer kans hebben op het doormaken van diarree, braken of huidrash. De impact van antibiotica op het gehoor op korte termijn is onzeker en bewijs van lage kwaliteit toont aan dat antibiotica niet gepaard gaan met het minder plaatsen van trommelvliesbuisjes. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de impact van antibiotica op spraak- en taalontwikkeling, cognitieve ontwikkeling of levenskwaliteit. Het voordeel van antibioticagebruik in bepaalde omstandigheden moet bovendien zorgvuldig afgewogen worden tegenover ongewenste effecten en de ontwikkeling van bacteriële resistentie. Bacteriële resistentie wordt specifiek gelinkt aan het wijdverspreide gebruik van antibiotica voor veelvoorkomende aandoeningen zoals otitis media.

Financiering van de studie

The National Institute for Health Research, Cochrane Infrastructure, Cochrane Programme Grant en Cochrane Incentive funding for Cochrane ENT.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur heeft honorarium ontvangen van GlaxoSmithKline voor workshops en evenals fondsen voor onderzoek. Voor de andere auteurs konden geen belangenconflicten geïdentificeerd worden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration includeerde uitsluitend gerandomiseerde gecontroleerde studies. Men raadpleegde een zeer uitgebreid aantal bronnen. Er was geen restrictie op vlak van taal, publicatiestatus en publicatiedatum. De methodologische kwaliteit van de studies werd beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers. De methode van randomisatie en **concealment of allocation** zijn slechts correct beschreven in respectievelijk 8 en 6 studies. Blindering van deelnemers en onderzoekers verliep correct in 11 studies, terwijl alle studies blindeerden voor de effectmeting. Tympanometrie werd globaal gebruikt om de resolutie van OME te beoordelen. In tweedelijnsonderzoeken bleek tympanometrie een hoge sensitiviteit (84 tot 93%) en lage specificiteit (70 tot 79%) te hebben. Dat komt dus neer op 20 tot 30% vals-positieven (9). Ook de dataextractie gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De studies vertoonden een grote klinische heterogeniteit in deelnemers (zoals ernst van de aandoening), uitkomstmaten, opvolgmomenten, interventies (type antibiotica, duur van de behandeling) en controles. Naast placebo gebruikte men als controle in bijna de helft van de gevallen antihistaminica (10), decongestiva (10), mucolytica (11) of intranasale corticosteroïden (1,12,13), waarvan de ineffectiviteit voor de behandeling van OME is aangetoond.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat er op korte en middellange termijn een hogere kans is op complete resolutie van OME na peroraal antibioticagebruik. Er is echter eveneens een significant hoger risico op ongewenste effecten ten gevolge van dit antibioticagebruik. Door methodologische tekortkomingen van de studies (*zie hoger*), maar ook door inconsistentie van de resultaten wordt de kwaliteit van deze evidentie als matig tot laag beoordeeld. Ook de klinische relevantie van dit resultaat kan in twijfel getrokken worden. Het merendeel van de studies had een follow-up van 4 tot 8 weken, wat kort is voor een aandoening met hoge recidiefkans. De enige 2 studies die het effect onderzochten op gehoor gaven tegenstrijdige resultaten. Men zag bovendien geen daling in de plaatsing van trommelvliesbuisjes en ook gegevens over het effect op spraak- en taalontwikkeling ontbreken. Daarnaast is extrapolatie naar de eerste lijn moeilijk omdat het voornamelijk gaat om patiënten die zich presenteerden in de tweede lijn waarbij de kans op persisterende OME op moment van randomisatie groter zal zijn.

Besluit van Minerva

Uit deze correct uitgevoerde systematische review kunnen we besluiten dat het gebruik van antibiotica bij kinderen met otitis media met effusie (OME) gepaard gaat met een grotere kans op complete resolutie. Dit gaat echter ten koste van een groter risico op ongewenste effecten zoals diarree, braken en huiduitslag. Daarnaast kan deze winst zich niet vertalen in een verbetering van gehoor, taal- en spraakontwikkeling en cognitieve ontwikkeling. Ook de plaatsing van trommelvliesbuisjes lijkt met het gebruik van antibiotica niet af te nemen.

Voor de praktijk

Het gebruik van antibiotica voor de behandeling van otitis media met effusie (OME) bij kinderen wordt door sommige richtlijnen niet vermeld (14) en door andere richtlijnen, zowel in de eerste lijn (9) als in de tweede lijn (15), afgeraden. Deze studie toont aan dat het gebruik van antibiotica bij OME gepaard gaat met een hogere kans op complete resolutie van OME maar dat dit moet worden afgewogen tegenover een groter risico op ongewenste effecten. Er is bovendien geen evidentie dat

deze winst leidt tot minder nood aan trommelvliesbuisjes en ook het effect op gehoor, taal- en spraakontwikkeling en cognitieve ontwikkeling blijft onduidelijk. Over het potentiële risico op de ontwikkeling van bacteriële resistentie bestaan er geen gegevens.

Referenties

1. Williamson I. Otitis media with effusion in children. Clinical Evidence. Web publication date: 27 November 2015. Search date January 2014.
2. Casselbrant ML, Brostoff LM, Cantekin EI, et al. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope* 1985;95:428-36. DOI: 10.1288/00005537-198504000-00011
3. Zielhuis GA, Rach GH, Van den Broek P. The occurrence of otitis media with effusion in Dutch preschool children. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15:147-53. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1990.tb00448.x
4. The treatment of persistent glue ear in children. *Effect Health Care* 1992;1:1-16.
5. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113:1645-57. DOI: 10.1097/00005537-200310000-00004
6. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
7. Poetker DM, Lindstrom DR, Edmiston CE, et al. Microbiology of middle ear effusions from 292 patients undergoing tympanostomy tube placement for middle ear disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:799-804. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.01.012
8. de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:331-9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2003.11.003
9. Venekamp RP, Damoiseaux RA, Schoch AG, et al. NHG-Standaard Otitis media met effusie bij kinderen (Derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:649.
10. Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub3
11. Pignataro O, Pignataro LD, Gallus G, et al. Otitis media with effusion and S- carboxymethylcysteine and/or its lysine salt: a critical overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;35:231-41. DOI: 10.1016/0165-5876(95)01315-6
12. Simpson SA, Lewis R, van der Voort J, Butler CC. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD001935.pub3
13. Chevalier P. Corticosteroïden als preventie van gehoorverlies door otitis media met effusie bij kinderen? *Minerva bondig* 28/02/2012.
14. Trommelvliesbuisjes. *Duodecim Medical Publications*. Laatste update: 12/03/2012. Laatste contextuele review: 12/03/2012.
15. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis media with effusion executive summary (update). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:201-14. DOI: 10.1177/0194599815624407

Laag-FODMAP-dieet nuttig voor prikkelbaredarmsyndroom?

Referentie

Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet versus modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1824-32. DOI:10.1038/ajg.2016.434

Duiding

Patrick Mullie, Vrije Universiteit Brussel, Erasmushogeschool Brussel

Klinische vraag

Wat is het effect van een dieet arm aan fermenteerbare oligo-, di-, monosacchariden en polyolen (laag-*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols* (FODMAP)-dieet) in vergelijking met meer algemene voedingsadviezen op de symptomen van prikkelbaredarmsyndroom (PDS)?

Achtergrond

Fermenteerbare oligo-, di-, monosacchariden en polyolen (FODMAP's) zijn korteketenkoolhydraten die in het darmkanaal slecht geabsorbeerd worden, osmotisch actief blijven en door de darmflora gefermenteerd worden. De toename van vocht en gas in het darmkanaal veroorzaakt darmdistentie en hyperperistaltiek wat bij sommige patiënten met PDS vermoedelijk de oorzaak is van abdominale pijn en een opgeblazen gevoel (1,2). Verschillende studies die het effect van een laag-FODMAP-dieet onderzochten, kwamen tot tegenstrijdige resultaten (3). Er bestaan ook meer algemene voedingsadviezen die de klachten van PDS zouden bestrijden zoals het frequent nuttigen van kleinere maaltijden en het beperken van alcohol, cafeïne en uitlokkende voedingsmiddelen (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 92 patiënten (65 vrouwen) met mediane leeftijd van 43 (IQR 19 tot 75) jaar, gerekruteerd op de afdeling gastro-enterologie van een universitair ziekenhuis (75%), via lokale online en gedrukte advertenties (22%) en via huisartspraktijken (4%), die voldeden aan de **Rome III-criteria** voor PDS en een gemiddelde buikpijnscore ≥ 4 op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (onverdraaglijke pijn) hadden, samen met een stoelgangsconsistentie ≥ 5 op de **Bristol Stool Form Scale (BSFS)**, tijdens een screeningsperiode van 2 weken
- andere inclusiecriteria: bereidheid om de dosis van antidepressiva tijdens de studie niet te veranderen, normale colonoscopie of sigmoïdoscopie met normale colonbiopsies tijdens de voorbije 5 jaar, normaal perifeer bloedbeeld, elektrolyten en thyroïd stimulerend hormoon (TSH), geen diagnose van coeliakie
- exclusiecriteria: PDS met gemengd beeld of constipatie, comorbiditeit die de darmtransit en -motiliteit nadelig beïnvloedt (sclerodermie, onvoldoende gecontroleerde diabetes), inflammatoir darmlijden, ernstige nier- of leverziekte, voorgeschiedenis van abdominale heelkunde (behalve van appendectomie en cholecystectomie meer dan 6 maanden geleden), reeds behandeld met laag-FODMAP-dieet, huidige deelname aan voedingsinterventie, zwangerschap, inname van antibiotica, probiotica of narcotica.

Onderzoekopzet

- unicenter niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen:
 - laag-FODMAP-dieet-groep (n=50): vermijden van voedingsmiddelen met FODMAP's
 - m(odified) NICE-groep (n=42): advies om frequente kleine maaltijden te nuttigen en uitlokkende voedingsmiddelen, alsook alcohol en cafeïne te vermijden; gebaseerd op de NICE-richtlijnen (4)
- studieduur: 4 weken
- follow-up van dieet met een voedingsdagboek van 3 dagen en een 24-uurs recall voedingsanamnese
- follow-up van gastro-intestinale klachten met een dagelijkse rapportage van stoelgangsfrequentie, BSFS, abdominale pijn, opgeblazen gevoel en urgency via telefoon (interactive voice response) en apps, alsook met een wekelijkse peiling naar voldoende verlichting van PDS-symptomen in vergelijking met de start van het dieet.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in aantal deelnemers met voldoende verlichting van PDS-symptomen gedurende $\geq 50\%$ van de tijd in de laatste twee weken van de studie
- secundaire uitkomstmaten: Food and Drug Administration (FDA) samengesteld eindpunt ($\geq 30\%$ daling van de gemiddelde dagelijkse buikpijnscore en ≥ 1 punt daling van de gemiddelde dagelijkse BSFS in vergelijking met de start van de studie tijdens minstens 2 weken), afzonderlijke elementen van het FDA samengesteld eindpunt, verschillen tussen beide groepen in verandering van buikpijnscore, score voor opgeblazen gevoel, urgency, BSFS en stoelgangsfrequentie.

Resultaten

- studie-uitval: 5 in de laag-FODMAP-dieet- en 2 in de mNICE-groep
- er was voldoende verlichting van PDS-symptomen gedurende $\geq 50\%$ in de laatste twee weken van de studie bij 52% (95% BI van 0,37 tot 0,68) van de laag-FODMAP dieet- versus bij 41% (95% BI van 0,26 tot 0,58) van de mNICE-groep ($p=0,31$)
- geen verschil tussen de laag-FODMAP-dieet- en de mNICE-groep in percentage patiënten dat het samengestelde eindpunt van $\geq 30\%$ daling van buikpijnscore en ≥ 1 punt daling van BSFS bereikte (27% versus 13%; $p=0,13$); statistisch significant meer patiënten hadden wel $\geq 30\%$ daling van abdominale pijn (51% versus 23% met $p=0,008$)
- na 4 weken was er een statistisch significant voordeel van een laag-FODMAP-dieet versus mNICE-dieet voor verbetering van abdominale pijn, opgeblazen gevoel, stoelgangsconsistentie, stoelgangsfrequentie en urgency.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze Amerikaanse studie besluiten dat 40 tot 50% van de patiënten voldoende verlichting van hun PDS-symptomen hadden met een laag-FODMAP-dieet en een dieet gebaseerd op de aangepaste NICE-richtlijnen. In vergelijking met het mNICE-dieet leidde het laag-FODMAP-dieet tot significant meer verbetering van individuele PDS-symptomen, vooral van abdominale pijn en een opgeblazen gevoel.

Financiering van de studie

Deels publiek (Michigan Nutrition Obesity Research Center en CTSA Grant) en deels privaat (Prometheus Therapeutics and Diagnostics).

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur trad op als consulent bij de firma Nestlé.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Zoals voor de meeste studies met voedingsinterventies was ook in deze gerandomiseerde gecontroleerde studie blinding van diëten en patiënten niet mogelijk. De randomisatie verliep computergestuurd, maar het is niet zeker of de toewijzing aan de onderzoeksgroepen geblindeerd was. Na randomisatie waren kenmerken in verband met voeding en gastro-intestinale klachten gelijk verdeeld tussen de laag-FODMAP-dieet- en de mNICE-groep. Er was wel een statistisch significant verschil in body mass index (BMI) tussen beide groepen (gemiddeld 27,2 kg/m² in de laag-FODMAP-versus 31,7 kg/m² in de mNICE-groep). De onderzoekers hebben hiervoor niet gecorrigeerd bij de analyse van de resultaten.

Bij PDS kan men geen beroep doen op objectieve parameters (zoals biomarkers) om het effect van een behandeling te volgen. Rapportering van subjectieve klachten zoals opgeblazen gevoel, abdominale pijn en stoelgangproblemen door de patiënt zelf kan daarom sterk vertekend zijn. De onderzoekers die de gegevens moesten analyseren, waren wel blind voor de randomisatie.

De auteurs berekenden dat beide studie-armen 50 deelnemers moesten includeren om met 80% power een verschil te kunnen detecteren in voldoende verlichting van PDS-symptomen gedurende $\geq 50\%$ van de tijd in de laatste twee weken. Ze haalden de vooropgestelde steekproefgrootte niet (van de 92 gerandomiseerde personen eindigden er 45 in de laag-FODMAP- en 39 in de mNICE-groep). Maar, waarschijnlijk is het niet halen van de vooropgestelde verbetering in beide groepen (70% met een laag-FODMAP-dieet en 40% met een mNICE-dieet) meer verantwoordelijk voor een **type II-fout** in deze studie.

Interpretatie van de resultaten

Zowel met een mNICE-dieet als met een laag-FODMAP-dieet zag men 40 tot 50% verbetering van PDS-symptomen. Een recente studie met gelijkaardig opzet kwam tot ongeveer dezelfde cijfers (5). In de huidige studie kon men ook 13% tot 27% verbetering van buikpijn + stoelgangsconsistentie vaststellen. Voor deze klinisch relevante uitkomstmaten kon men tussen beide groepen echter geen statistisch significant verschil aantonen. Zoals hoger beschreven is een type II-fout hierbij niet uitgesloten. Na vier weken zag men wel statistisch significant meer verbetering van abdominale pijn, opgeblazen gevoel, stoelgangsconsistentie, stoelgangsfrequentie en urgency met laag-FODMAP-versus mNICE-dieet. Het gaat hier echter wel om secundaire eindpunten. De vraag is ook of bijvoorbeeld 1 punt minder abdominale pijn op een schaal van 0 tot 10 na een periode van slechts 4 weken klinisch relevant is.

De energie-inname tijdens de studie daalde met 329 kcal in de groep met laag-FODMAP-dieet en met 171 kcal in de groep met mNICE-dieet. De hoge standaarddeviatie bij de energie-inname (661 kcal voor gemiddeld 2 020 kcal in de laag-FODMAP-groep) laat trouwens onderrapportage vermoeden. Hoe dan ook valt niet uit te sluiten dat de sterkere daling van gastro-intestinale klachten in de laag-FODMAP-groep geheel of gedeeltelijk te wijten is aan een sterkere daling in energie-inname. Eigenaardig is dat binnen de mNICE-groep het aantal maaltijden per dag daalde en de alcoholconsumptie steeg niettegenstaande aangeraden werd om frequente kleine maaltijden te nuttigen en alcohol te vermijden.

Besluit van Minerva

Uit deze gerandomiseerde gecontroleerde studie met een gering aantal patiënten met prikkelbaredarmsyndroom (PDS) zonder constipatie kunnen we besluiten dat op korte termijn zowel een laag-FODMAP-dieet als algemene voedingsadviezen de klachten van het prikkelbaredarmsyndroom verminderen. Alleen voor individuele symptomen (secundaire uitkomstmaten in deze studie) kon men een statistisch significante daling met laag-FODMAP-dieet versus algemene voedingsadviezen vaststellen.

Voor de praktijk

De richtlijn van Duodecim over prikkelbaredarmsyndroom (PDS) beveelt patiënten met abdominale pijn en opgeblazen gevoel aan om gedurende 4 tot 6 weken een proefdieet te volgen waarbij FODMAP-koolhydraten (zoals granen, appels en peren, peulvruchten, zoetstoffen, enzovoort) vermeden worden. Voor obstipatie-predominante PDS worden oplosbare vezels of psyllium aanbevolen (6,7). Net zoals NICE (4) legt de NHG-standaard (8) in het kader van PDS de nadruk op een gezonde voeding met uitzondering van het minimale vezeladvies (minimaal 30 tot 40 gram vezels per dag). Daarnaast kunnen patiënten individueel hun voedingspatroon aanpassen als ze een duidelijke relatie met PDS-klachten ervaren. Uit de hoger beschreven studie blijkt dat algemene voedingsadviezen, zoals deze van NICE en NHG evenveel effect hebben als een laag-FODMAP-dieet. Bovendien mag niet onderschat worden dat een FODMAP-dieet vrij ingewikkeld verloopt. Men begint meestal met een streng eliminatiedieet om na zes weken stap voor stap koolhydraten opnieuw toe te voegen op geleide van de klachten. In de praktijk is het uiteraard veel eenvoudiger om te starten met eenvoudige aanbevelingen (frequente kleine maaltijden, geen alcohol, geen cafeïne en zoeken naar voedingsmiddelen die klachten kunnen uitlokken).

Referenties

1. Barrett JS, Garry RB, Muir JG, et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:874-82. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04237.x
2. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1366-73. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06370.x
3. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet* 2016;29:549-75. DOI: 10.1111/jhn.12385
4. National Institute for Health and Care Excellence. Managing irritable bowel syndrome. NICE Pathways 2017.
5. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:1399-407.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.054
6. Functionele darmstoornissen en het prikkelbaredarmsyndroom (IBS). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 17/09/2014. Laatste contextuele review: 01/02/2015.
7. De Jonghe M. Prikkelbaredarmsyndroom: psyllium of tarwevezels. *Minerva* 2010;9(6):68-9.
8. Van der Horst HE, De Wit NJ, Quarero AO, et al. NHG-Standaard Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2012;55:204-9.

Screening van abdominaal aorta-aneurysma bij asymptomatische volwassenen?

Referentie

Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016;64:1855-68. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.05.101

Duiding

Steffi Debecker, huisarts in opleiding, en Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is het effect op ziektespecifieke en globale mortaliteit van screening met abdominale echografie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) bij 50-plussers?

Achtergrond

De prevalentie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) >30 mm bij mannen ouder dan 65 jaar bedroeg 4,5% tot 6% bij de start van de belangrijkste screeningsstudies en daalde intussen tot een kleine 2% (1). Deze asymptomatische aandoening komt vaak pas tot uiting wanneer er zich een ruptuur van het aneurysma voordoet. Dergelijke ruptuur gaat gepaard met een mortaliteit van 80% (2). Omdat er een eenvoudige en betrouwbare test bestaat voor vroegtijdige detectie (echografie) en omdat een afdoende behandeling (chirurgie) beschikbaar is (2 **criteria van Wilson en Jungner** vervuld), vormt screening van AAA de laatste 20 jaar een terecht onderwerp van intensief wetenschappelijk onderzoek.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials en Pubmed tot april 2015
- referentielijsten van systematische reviews
- enkel Engelstalige en Franstalige artikels.

Geselecteerde studies

- 4 gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect onderzochten van eenmalige AAA-screening met abdominale echografie in vergelijking met een groep zonder screening.
- 3 grote cohortstudies die het effect onderzochten van herhaalde AAA-screening met verschillende screeningsintervallen (2, 4 en 5 jaar)
- 3 observationele studies die het effect onderzochten van AAA-screening op levenskwaliteit en overdiagnose.

Bestudeerde populatie

- asymptomatische volwassenen, hoofdzakelijk mannen, ouder dan 50 jaar.

Uitkomstmeting

- AAA-specifieke en globale mortaliteit, AAA-ruptuur, AAA-incidentie
- angst, ingrepen als gevolg van vals-positieve resultaten, 30 dagen postoperatieve mortaliteit, chirurgische procedures, levenskwaliteit, overdiagnose/overbehandeling
- **random effects model.**

Resultaten

- met eenmalige screening versus geen screening of gebruikelijke zorg zag men na 13 tot 15 jaar follow-up een statistisch significante daling van globale mortaliteit (RR 0,98 met 95% BI van 0,97 tot 0,9995; $p=0,04$; NNS 149 met 95% BI van 77 tot 4 505; N=4 RCT's; matige kwaliteit van bewijs), AAA-gerelateerde mortaliteit (RR 0,58 met 95% BI van 0,39 tot 0,88; NNS 212 met 95% BI van 144 tot 711; N=3 RCT's; matige kwaliteit van bewijs) en AAA-rupturen (RR 0,62 met 95% BI van 0,45 tot 0,86; NNS 200 met 95% BI van 137 tot 549; N=3 RCT's; matige kwaliteit van bewijs) bij mannen, maar niet bij vrouwen (N=1 RCT)
- met eenmalige screening versus geen screening of gebruikelijke zorg zag men na 13 tot 15 jaar een verdubbeling (RR 2,15 met 95% BI van 1,89 tot 2,44) van het aantal electieve ingrepen en een halvering (RR 0,50 met 95% BI van 0,40 tot 0,63) van het aantal spoedoperaties (N=3 RCT's)
- na een follow-up van 13 tot 15 jaar was er statistisch significant minder 30 dagen-postoperatieve mortaliteit tussen screening en geen screening of gebruikelijke zorg (RR 0,46 met 95% BI van 0,34 tot 0,63) (N=2 RCT's)
- met herhaalde screening kon er na 10 jaar een statistisch significante daling van globale mortaliteit (1,53% met 95% BI van 1,21 tot 1,94%), AAA-gerelateerde mortaliteit (0,56% met 95% BI van 0,38 tot 0,83%) en AAA-rupturen (0,70% met 95% BI van 0,49 tot 0,99%) aangetoond worden (N=1 cohortstudie)
- er was geen verschil in levenskwaliteit tussen patiënten met een positief screeningsresultaat en patiënten met een negatief screeningsresultaat/geen AAA (N=3 observationele studies) of een controlegroep (N=1 RCT)
- éénmalige screening leidde tot een overdiagnose (AAA waarvoor geen electieve operatie nodig is) van 45% (95% BI van 42% tot 47%) (N=1 observationele studie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met echografie bij asymptomatische mannen ouder dan 65 jaar leidt tot een statistisch significante daling van AAA-gerelateerde mortaliteit en ruptuur. Hierdoor kunnen onnodige AAA-gerelateerde overlijdens vermeden worden. De huidige evidentie toont geen voordeel van eenmalige screening bij vrouwen. Beperkte evidentie is beschikbaar over de voordelen van herhaalde screening en doelgerichte screening gebaseerd op risicofactoren voor AAA. Verder onderzoek zal de verschillende voordelen van AAA-screening moeten exploreren in het licht van de factoren die het risico op AAA vergroten.

Financiering van de studie

Public Health Agency van Canada; Canadian Institutes of Health Research.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten vermeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is goed opgezet met duidelijk geformuleerde relevante onderzoeksvragen, goed gedefinieerde inclusiecriteria en een uitgebreide zoektocht in de literatuur. De selectie van de studies en de extractie van de gegevens gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Een minpunt is wel dat men zich beperkte tot Franstalige en Engelstalige publicaties. Enkel voor de vraag naar het effect van eenmalige screening versus geen screening kon men meta-analyses met 4 RCT's uitvoeren. De onderzoekers gebruikten de **Cochrane's Risk of Bias tool** om de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde RCT's te bepalen. Behalve **allocation bias** en andere vormen van bias (zoals verschil in basiskarakteristieken, **contaminatie**) was er vaak een belangrijke statistische heterogeniteit, waarschijnlijk door verschillen in procedure van rekrutering, studiegrootte, studiepopulatie, duur van follow-up. De resultaten worden niet met een **forest plot** weergegeven. De

antwoorden op de vragen in verband met het effect van herhaald screenen en het effect van screening op levenskwaliteit zijn louter gebaseerd op observationeel onderzoek.

Resultaten in perspectief

Wanneer men in de literatuur een antwoord tracht te vinden op de vraag of screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met abdominale echografie nuttig is, komt men altijd uit bij de 4 grote RCT's die ook het meeste hebben bijgedragen aan de resultaten van de huidige systematische review. Het gaat om de Multicenter Aneurysm Screening Study (MASS) (3,4) en de Chichester-studie (5) uit het Verenigd Koninkrijk (de enige die ook vrouwen includeerde), de Viborg-studie (6) uit Denemarken en een West-Australische screeningsstudie (7). De kortetermijnresultaten van deze 4 RCT's werden in 2007 gepoold in een systematische review (8,9). Men kon enkel na 2 tot 5 jaar opvolging een statistisch significante daling van de AAA-specifieke mortaliteit bij mannen aantonen (OR 0,60 met 95% BI van 0,47 tot 0,78). In 2009 stelde men na 13 jaar follow-up in de MASS-studie een statistisch significante daling van de AAA-gerelateerde (HR 0,52 met 95% BI van 0,43 tot 0,63) en de globale (HR 0,97 met 95% BI van 0,95 tot 1,00) mortaliteit vast (10,11). In 2011 verschenen de langetermijnresultaten van de Viborg-studie. Ook hier zag men na 13 jaar een daling van AAA-gerelateerde (HR 0,34 met 95% BI van 0,20 tot 0,57) maar niet van globale (HR 0,98 met 95% BI van 0,93 tot 1,03) mortaliteit (12,13). De Chichester-studie kon na 15 jaar zelfs geen AAA-specifieke mortaliteitsdaling aantonen (HR 0,89 met 95% BI van 0,60 tot 1,32) (14). De West-Australische screeningsstudie publiceerde pas onlangs een langetermijnanalyse na 12,8 jaar follow-up (15). Alhoewel in de interventiegroep van deze studie significant meer operaties gebeurden (536 versus 414, $p < 0,001$) en zich minder rupturen van AAA voordeden (72 versus 99, $p = 0,04$) was ook hier de winst in AAA-gerelateerde mortaliteit statistisch niet significant (RR 0,91 met 95% BI van 0,68 tot 1,21). Logischerwijze komen de resultaten van de huidige meta-analyse overeen met deze van de geïncludeerde RCT's: op korte termijn is een vermindering van AAA-gerelateerde mortaliteit goed onderbouwd, terwijl er op langere termijn onduidelijkheid blijft bestaan. Misschien verminderden volgende elementen het langetermijneffect van systematische AAA-screening: een dalende prevalentie van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) > 30 mm bij mannen ouder dan 65 jaar (van 4,5% tot 6% bij de start van de belangrijkste screeningsstudies tot een kleine 2% nu (1)), waarschijnlijk als gevolg van een betere behandeling van hypertensie en een verminderd rookgedrag (16,17), een toename van opportunistische screening in de Westerse landen waarschijnlijk als gevolg van een grotere bewustwording in de eerste lijn en ten slotte een beperkte respons op bevolkingsonderzoek. Ook belangrijk is het feit dat het risico op AAA voor elke individuele oudere man door de huisarts perfect in kaart gebracht kan worden (GMD) waardoor case-finding aan belang wint. Over de invloed van het initiële risico op AAA op de winst van screening naar AAA bestaat momenteel echter nog weinig onderzoek. Enkel de Viborg-studie rapporteerde na 13 jaar follow-up een statistisch significant voordeel voor screening bij zowel hoog- als laagrisicopatiënten (12). Het betreft hier echter een subgroepanalyse met onvoldoende power waardoor verder specifiek onderzoek noodzakelijk is.

Besluit van Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat een eenmalige screening van abdominaal aorta-aneurysma (AAA) met abdominale echografie bij asymptomatische mannen boven de 65 jaar de AAA-specifieke mortaliteit vermindert, zowel op korte als op lange termijn. Dergelijke winst kon bij vrouwen niet aangetoond worden. Ook het effect van herhaalde screening is weinig onderbouwd en moet, net zoals de invloed van het risico van AAA op het resultaat van screening, verder onderzocht worden.

Voor de praktijk

Op dit moment is er suggestief bewijs dat mannen van 65 jaar eenmalig moeten worden gescreend voor abdominaal aorta-aneurysma. Wat de rest van de bevolking betreft, moet screening gericht zijn op risicogroepen (een atherosclerotische aandoening van de onderste ledematen of de carotiden, hypertensie, rokers, familiale voorgeschiedenis van een aneurysma) (1). Dit laatste kan momenteel nog niet onderbouwd worden maar door de dalende incidentie van AAA in de Westerse wereld en de problemen eigen aan een gegeneraliseerd screeningsprogramma is het gericht verrichten van een

abdominale echografie een interessante denkpiste voor verder onderzoek. Hierbij moet ook voldoende aandacht zijn voor de centrale rol van de huisarts in de bepaling van het risicoprofiel van de patiënt en het uitvoeren van het klinisch onderzoek (palpatie heeft een sensitiviteit van 76% voor een AAA \geq 5 cm en een specificiteit van 75-100% (18-20)).

Referenties

1. Aorta-aneurysma en dissectie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 16/12/2013. Laatste contextuele review: 16/12/2013.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Endovascular repair for abdominal aortic aneurysm. *Environmental scan* 2010;9:1-6. Available at: <https://www.cadth.ca/endovascular-repair-abdominal-aortic-aneurysm> (geraadpleegd april 2017).
3. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4
4. Bruyninckx R. Screening van abdominale aorta-aneurysma. *Minerva* 2003;2(10):165-8.
5. Scott R, Wilson N, Ashton H, Kay D. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg* 1995;82:1066-70. DOI: 10.1002/bjs.1800820821
6. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:608-14. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.06.008
7. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259. DOI: 10.1136/bmj.38272.478438.55
8. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002945.pub2
9. Chevalier P. Screening van abdominale aorta-aneurysmata. *Minerva* 2007;6(7):118.
10. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307. DOI: 10.1136/bmj.b2307
11. Chevalier P. Screening van abdominaal aneurysma. *Minerva* 2010;9(2):22.
12. Lindholt JS, Sorensen J, Sogaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97:826-34. DOI: 10.1002/bjs.7001
13. Chevalier P. Is screening van abdominaal aneurysma nuttig op lange termijn? *Minerva* bondig 28/02/2011.
14. Ashton HA, Gao L, Kim LG, et al. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2007;94:696-701. DOI: 10.1002/bjs.5780
15. McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term outcomes of the Western Australian trial of screening for abdominal aortic aneurysms: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1761-7. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6633
16. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159-70. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.12.009
17. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;56:8-13. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.12.069
18. Bruyninckx R. Heeft deze patiënt een aneurysma van de abdominale aorta? *Minerva* 2000;29(9):424-5.
19. Pysklywec M, Evans MF. Diagnosing abdominal aortic aneurysm. How good is the physical examination? *Can Fam Physician* 1999;45:2069-70.
20. Lynch RM. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs* 2004;12:99-107. DOI: 10.1016/j.aen.2003.09.005

Fysieke oefeningen tijdens de zwangerschap beschermt tegen zwangerschapshypertensie

Referentie

Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:649.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.039

Duiding

Luc Ailliet, kinesitherapeut, chiropractor

Klinische vraag

Wat is bij blanke zwangere vrouwen het effect van een oefenprogramma onder supervisie versus een standaardbegeleiding op het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie?

Achtergrond

De prevalentie van zwangerschapshypertensie kan oplopen tot 10% (1). Dat cijfer kan verschillen naargelang de bestudeerde populatie en de criteria die men hanteert om de diagnose te stellen (2). Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat bestaande obesitas en excessieve gewichtstoename tijdens de zwangerschap het risico op hypertensie doen toenemen (3). Zwangerschapshypertensie zelf wordt geassocieerd met pre-eclampsie (4), macrosomie (>4000 g) en laag geboortegewicht (<2500 g) (5). Grootschalig cohortonderzoek suggereert dat deelname aan regelmatige fysieke activiteit het risico op de ontwikkeling van zwangerschapshypertensie doet afnemen (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 840 Spaanssprekende Kaukasische zwangere vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 32 jaar, een gemiddelde BMI van 23,5 kg/m² en een gemiddelde bloeddruk van 114/68 mmHg; het ging om een enkelvoudige en ongecompliceerde zwangerschap zonder voorgeschiedenis van of risico op vroegtijdige bevalling; bij 60% was het de eerste en bij 30% de tweede zwangerschap; rekrutering in eerstelijnsgezondheidscentra
- exclusiecriteria: type 1-, type 2- of zwangerschapsdiabetes, niet van plan om in hetzelfde ziekenhuis te bevallen, geen medische opvolging tijdens de zwangerschap, ernstige medische aandoeningen waardoor oefentherapie niet op een veilige manier kon gebeuren.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle groepen:
 - oefentherapie (n=420): oefensessies van 50-55 minuten, driemaal per week, vanaf zwangerschapsweek 9-11 tot 38-39 (gemiddeld 85 geplande oefensessies); bestaande uit aërobe oefeningen, aerobics, kracht- en flexibiliteitsoefeningen; uitgevoerd onder een zelfgecontroleerde hartfrequentie <70% van het berekende maximum voor de leeftijd; steeds voorafgegaan door een warm-up periode (wandelen en lichte stretchoefeningen van de voornaamste spiergroepen) en afgesloten door een cool-down (relaxatie en bekkenbodempieroefeningen) periode van telkens 10 tot 12 minuten; gesuperviseerd door een gekwalificeerde fitnessspecialist en een gynaecoloog
 - usual care (n=420): algemeen advies over de gunstige effecten van fysieke activiteit tijdens de geplande consultaties bij de zorgverleners; trimestriële telefonische vragenlijst naar fysieke activiteit, gevolgd door uitsluiting wanneer ≥ 3 dagen per week oefeningen gedurende ≥ 20 minuten per dag gebeurden
- follow-up: wegen en meten van bloeddruk tijdens elk bezoek bij de gynaecoloog.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het aantal vrouwen dat hypertensie (BD \geq 140/90 mmHg) ontwikkelde tijdens de zwangerschap
- secundaire uitkomstmaten: excessieve gewichtstoename tijdens de zwangerschap (>18 kg indien ondergewicht, >16 kg indien normaal gewicht, >11,5 kg indien overgewicht, >9 kg indien obesitas vóór de zwangerschap), zwangerschapsdiabetes, geboortegewicht (macrosomie indien >4000 g; ondergewicht indien <2500 g)
- **Chi²** en **t-test** om de verschillen tussen beide groepen te bepalen.

Resultaten

- studie-uitval: 38 deelnemers in de oefentherapie- en 37 in de controlegroep
- versus de controlegroep was er in de oefentherapiegroep een statistisch significante lagere incidentie van hypertensie (5,7% versus 2,1%; $p=0,009$), excessieve gewichtstoename (34,2% versus 26,4%; $p=0,03$), zwangerschapsdiabetes (5,5% versus 2,4%; $p=0,03$) en pre-eclampsie (2,3% versus 0,5%; $p=0,03$) bij de moeder, alsook van macrosomie (4,7% versus 1,8%; $p=0,03$) bij de pasgeborene
- tussen de controlegroep en de oefentherapiegroep was er geen statistisch significant verschil in duur van de zwangerschap, type bevalling, geboortegewicht, te laag geboortegewicht, geboortelengte, hoofdomtrek, Apgar-score en pH van het navelstrengbloed.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat fysieke oefeningen tijdens de zwangerschap hypertensie en uitgesproken gewichtstoename tijdens de zwangerschap kunnen voorkomen, alsook het geboortegewicht onder controle kunnen houden, waardoor comorbiditeit gerelateerd aan het risico op chronische ziekte gereduceerd kan worden.

Financiering van de studie

Het werk werd gedeeltelijk gefinancierd door de programma's AL14-PID-39 en AL15-PID-06 van de Technische Universiteit van Madrid, Spanje.

Belangenconflicten van de auteurs

Er worden geen belangenconflicten gerapporteerd.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een gerandomiseerde gecontroleerde studie met blinding van de effectbeoordelaars. Het randomisatieproces verliep correct met **concealment of allocation**. De interventie is zeer duidelijk beschreven. Gemiddeld voorzag men 85 oefensessies per deelnemende zwangere vrouw. De mate van deelname wordt niet vermeld bij de resultaten. De studie-uitval was echter wel laag en niet verschillend tussen de oefentherapie- en de controlegroep. Om studie-uitval te vermijden werden alle oefensessies begeleid met muziek in een goed verlichte en verluchte ruimte van het ziekenhuis. De auteurs blijven zeer vaag over het algemeen advies dat werd verstrekt in verband met de positieve effecten van fysieke activiteit tijdens zwangerschap. Ook spreken de auteurs in de controlegroep over 'zorgverleners' en niet specifiek over een arts of een gynaecoloog. Daarnaast is het ook gissen over het aantal geplande opvolgconsultaties tijdens de follow-up. De mogelijkheid om vrouwen in de controlegroep na randomisatie te excluseren omdat ze 'te actief geworden waren' is methodologisch niet correct. Gelukkig werd er geen enkele vrouw om die reden tijdens het verloop van de studie uitgesloten en zijn de resultaten hierdoor dus niet beïnvloed.

Resultaten in perspectief

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat een vroegtijdig opgestarte en goed opgevolgde oefentherapeutische interventie de incidentie van hypertensie tijdens de zwangerschap (primaire uitkomstmaat) reduceert. Interessant is dat men ook een daling zag van andere intermediaire

uitkomstmaten zoals excessieve gewichtstoename, alsook van harde uitkomstmaten zoals de incidentie van pre-eclampsie en zwangerschapsdiabetes. Omdat het gaat om secundaire uitkomstmaten, kunnen we echter geen definitieve besluiten trekken.

Een systematische review van de Cochrane Collaboration (49 RCT's en 11 444 vrouwen) onderzocht bij zwangere vrouwen het effect van dieet en/of oefeningen op de preventie van excessieve gewichtstoename (7). Naast een statistisch significante verlaging van het risico op excessieve gewichtstoename met 20% (hoog niveau van bewijskracht) zag men ook een statistisch significante verlaging van zwangerschapshypertensie met 30% (laag niveau van bewijskracht) maar geen verlaging van het risico op pre-eclampsie. Een systematische review van 6 case-control studies, 10 cohortstudies en 1 RCT suggereerde wel een beschermend effect van fysieke activiteit op de preventie van pre-eclampsie (8). In de RCT zag men een statistisch significante daling van pre-eclampsie met een oefenprogramma versus wandelen (9).

Zoals in andere studies (7,8,10,11) zag men geen negatieve effecten van fysieke oefeningen op zwangerschapsduur en geboortegewicht. Integendeel, men zag een daling van het aantal baby's met te hoog geboortegewicht (macrosomie) en een toename van het aantal baby's met normaal geboortegewicht. Zowel de effecten op de moeder als de effecten op de pasgeborene zijn momenteel het onderwerp van 2 lopende studies (12,13).

Als een van de zwakke punten van hun studie geven de auteurs zelf aan dat extrapolatie naar de algemene praktijk moeilijk is. Elke trainingssessie werd immers gesuperviseerd door een fitnessexpert en een gynaecoloog. Dat is onmogelijk te implementeren in de perifere kinesitherapiepraktijk of het lokale fitnesscentrum in België. In België voorziet het RIZIV slechts in de tussenkomst voor 9 prenatale kinesitherapie sessies. Ook de haalbaarheid van een dergelijke omkadering in een hospitaalsetting in België is twijfelachtig.

Besluit van Minerva

Uit deze gerandomiseerde gecontroleerde studie van matige kwaliteit kunnen we besluiten dat oefenen/sporten tijdens een ongecompliceerde zwangerschap zonder risico op vroegtijdige bevalling kan bijdragen tot de preventie van zwangerschapshypertensie. Secundair is er tevens een lagere incidentie van excessieve gewichtstoename bij de moeder, alsook van zwangerschapsdiabetes en pre-eclampsie. De interventie bood daarnaast ook bescherming tegen macrosomie. De haalbaarheid van dergelijk intensief oefenprogramma kan echter wel in vraag gesteld worden.

Voor de praktijk

Naast een duidelijk beleid wanneer zwangerschapshypertensie wordt vastgesteld, krijgen we in de huidige richtlijn van EBMPN geen adviezen om zwangerschapshypertensie te voorkomen (14). Weinig vrouwen zijn fysiek actief tijdens de zwangerschap en de grote meerderheid vermindert of stopt zelfs hun fysieke activiteit naar aanleiding van de zwangerschap. De resultaten van deze studie kunnen de huisarts steunen in zijn prenataal advies dat fysieke activiteit nuttig en veilig is tijdens een ongecompliceerde zwangerschap zonder risico op vroegtijdige bevalling. Matige oefeningen of sport in sessies van 50 tot 55 minuten driemaal per week krijgen de voorkeur (15).

Referenties

1. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy* 2012;2012:105918. DOI: 10.1155/2012/105918
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
3. O'Brien TE, Ray J, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74. DOI: 10.1097/01.EDE.0000059921.71494.D1
4. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002;23:359-72. DOI: 10.1053/plac.2002.0819

5. He Y, Wen S, Tan H, et al. [Study on the influence of pregnancy-induced hypertension on neonatal birth weight and its interaction with other factors.] [Article in Chinese] *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2014;35:397-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.04.012
6. Martin CL, Brunner Huber LR. Physical activity and hypertensive complications during pregnancy: findings from 2004 to 2006 North Carolina Pregnancy Risk Assessment Monitoring System. *Birth* 2010;37:202-10. DOI: 10.1111/j.1523-536X.2010.00407.x.
7. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD007145.pub3
8. Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, et al. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1147-57. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01483.x
9. Yeo S, Davidge ST, Ronis DL, et al. A comparison of walking versus stretching exercise to reduce the incidence of preeclampsia: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:113-30. DOI: 10.1080/10641950701826778
10. Tinloy J, Chuang C, Zhu J, et al. Exercise during pregnancy and risk of late preterm birth, cesarean delivery, and hospitalizations. *Womens Health Issues* 2014;24:e99-e104. DOI: 10.1016/j.whi.2013.11.003.
11. Nascimento S, Surita F, Cecatti J. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:387-94. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328359f131
12. Moyer C, Livingston J, Fang X, May LE. Influence of exercise mode on pregnancy outcomes: ENHANCED by Mom project. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:133. DOI: 10.1186/s12884-015-0556-6
13. Domingues MR, Bassani DG, da Silva SG, et al. Physical activity during pregnancy and maternal-child health (PAMELA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:227. DOI: 10.1186/s13063-015-0749-3
14. Zwangerschap en bloeddruk. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 02/04/2014. Laatste contextuele review: 02/04/2014.
15. Lewis E. Exercise in pregnancy. *Aust Fam Physician* 2014;43:541-2.



De waarde van de ‘Cochrane risk of bias tool’ in een systematische review

Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, UGent; Apotheek, UZ Gent, en Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Systematische reviews worden vandaag vaak aangewend als basis voor het nemen van een gefundeerde therapeutische beslissing. Systematische reviews die vergelijkbare (gerandomiseerde) klinische studies bundelen, worden hiertoe ook opgenomen in op evidentie gebaseerde richtlijnen (bijvoorbeeld de Duodecim-EBM-richtlijnen van EBMPracticeNet (1)) en kunnen een grote impact hebben op de medische praktijk en haar evolutie. Dat laatste houdt evenwel een risico in. De mate waarin een dergelijke systematische review effectief waardevol kan zijn, hangt sterk af van de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Studies kunnen vertekend of *biased* zijn op een of meerdere domeinen: design, uitvoering, analyse of rapportage.

Nemen we het voorbeeld van otitis media met effusie bij kinderen. De gerandomiseerde studies die een voordeel (volledige resolutie) aantoonen van het gebruik van orale antibioticakuren (weliswaar met meer bijwerkingen) (2), kunnen vertekend zijn op het gebied van de toewijzing van de deelnemers (*allocation bias*) of op het gebied van de blinding van de deelnemers en de onderzoekers (*performance bias*).

In een ander voorbeeld van een RCT waarin onderzocht werd of fysieke activiteit tijdens de zwangerschap protectief is tegen het ontwikkelen van zwangerschapshypertensie bij de vrouw en macrosomie bij het pasgeboren kind, bleek een begeleide fysieke activiteit duidelijk beschermend te zijn. De vrouwen werden at random aan een groep toegewezen (‘advies tot bewegen’ of ‘begeleide oefeningen’). Na randomisatie was het mogelijk om vrouwen met ‘te veel’ fysieke activiteit alsnog te excluderen. Geen enkele vrouw in de controlegroep kwam uiteindelijk voor exclusie in aanmerking (3). Gelukkig, want deze vorm van *performance bias* (door een andere aanpak van controle en actieve arm) had mogelijks tot een overschatting van de effectgrootte geleid (4).

De Cochrane Collaboration ontwikkelde reeds in 2008 een tool waarmee men bij elke studie de mogelijke bronnen van **vertekening of bias** kan opsporen: de *Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials*. Deze tool werd in 2011 geüpdatet en bevat 7 domeinen van bias waarnaar gepeild wordt bij de inclusie van een studie in een systematische review (5).

1. **Sequence generation** kan een vorm van selectiebias zijn wanneer de toewijzing van de proefpersonen aan een studie-arm niet op een methodologisch correcte manier gebeurt. Een voorspelbare methode (bijvoorbeeld een paar inclusienummer betekent ‘actief’ en een onpaar nummer ‘controle’) kan tot selectieve toewijzing leiden (bijvoorbeeld van ziekere patiënten aan een bepaalde voorkeursarm) of zelfs tot het niet includeren van patiënten (6).
2. **Allocation concealment** kan een vorm van selectiebias zijn wanneer de toewijzing van de proefpersonen niet geheim gebeurt (dichtgeplakte enveloppes zijn bijvoorbeeld een hoger risico op deze vorm van bias dan een centraal randomisatiesysteem of een blokrandomisatie) (7).
3. **Performance bias** treedt op wanneer de blinding van deelnemers en behandelaars niet adequaat blijkt of als er elementen zijn die de interventiegroep doen verschillen van de controlegroep. In dat geval valt men terug op de risico’s die verbonden zijn aan niet-geblindeerd onderzoek (8).
4. **Detection bias** treedt op wanneer de evaluatoren niet geblindeerd zijn (geen driedubbele

blinding) en beïnvloed kunnen worden (9).

5. **Attrition bias** is het onvolledig zijn van uitkomstgegevens (zoals door studie-uitval).
6. **Reporting bias** is het selectieve rapporteren van uitkomsten (10,11).
7. Vormen van *bias* die niet in domeinen 1 tot 6 aan bod zijn gekomen, vallen onder het domein 'andere'.

Voor elk domein wordt het risico op vertekening ingeschaald als gering, hoog of onduidelijk. De rapportage van een dergelijke bias-analyse moet de lezer een goede inschatting geven van de interne validiteit van de uiteindelijke boodschap van de systematische review, of anders gesteld, het risk of bias-profiel van elke studie moet duidelijk maken in hoeverre de interne validiteit in meer of mindere mate 'bedreigd' wordt.

In het ideale geval wordt een - vooraf gedefinieerde - sensitiviteitsanalyse beschreven. Hierbij worden in een aparte analyse studies met het hoogste risico op bias geweerd. Vervolgens wordt nagegaan of de eindconclusie dezelfde blijft. Zo ook werd in de systematische review van de otitis media met effusie-studies bij kinderen, een hoog risico op *allocation bias* a priori genoteerd als een valabele reden om een sensitiviteitsanalyse te voorzien (2).

Echter, het toepassen van de tool werpt soms meer vragen op dan het antwoorden biedt.

Vooreerst dient duidelijk te worden gesteld dat deze tool niet peilt naar de uitvoeringsfouten van de systematische review zelf, maar alleen naar de potentiële bias die in de geïncludeerde studies voorkomt. Verder is het belangrijk in te zien dat de risk of bias tool enkel de **interne validiteit** controleert. De otitis media met effusie-studies bleken uiteindelijk een correcte toewijzing van deelnemers te hanteren maar dit zegt ons niets over de **externe validiteit of generaliseerbaarheid** van de resultaten (gaat het bijvoorbeeld over eerstelijns- of tweedelijnspatiënten?). Wellicht rekruteerde men in deze studies de meer persisterende vormen van otitis media met effusie (in de tweede lijn). De mildere vormen, die eerder in de eerste lijn worden gezien, hebben mogelijks een niet-bacteriële oorzaak (12). Het belang van de toetsing van de setting en de context is dus evenzeer belangrijk en kwam in een eerdere bespreking van Minerva over de toepasbaarheid van reviews in de eerstelijnspraktijk (2016) aan bod (13). In heel wat systematische reviews blijkt een duidelijke contextuele beschrijving afwezig (14). Nochtans is dat essentieel voor een correcte vertaling naar het werkveld.

Evenmin wordt met de tool de correctheid van het bestudeerde eindpunt van de systematische review getoetst. In de otitis media met effusie-studies werd het primaire eindpunt (volledige resolutie) correct geëvalueerd door middel van tympanometrie om een uitspraak te doen over het klinische opklaren van otitis media met effusie. We gaven in de bespreking echter aan dat het effect op spraakontwikkeling en de gehoorqualiteit van een kind op zijn minst even belangrijke eindpunten zijn. De geïncludeerde studies waren niet opgezet om daarover een uitspraak te doen. Evengoed had men dus een systematische review kunnen ondernemen om uitkomstmaten als spraak- en gehoorontwikkeling te bundelen. Uiteraard zal deze keuze aanleiding geven tot de selectie van andere RCT's. De juistheid van deze keuze wordt echter niet via de risk of bias tool gemeten (15).

Dat een inschatting van bias extra vragen oproept, blijkt ook uit de evaluatie van het gebruik van de tool door Cochrane- en andere reviewers in het afgelopen decennium (16). Het gebruik van de tool is wijdverspreid maar het blijft bijvoorbeeld moeilijk om een heldere beslissing te nemen over de waarde van een bepaalde RCT als de scores over de 7 domeinen van bias divergeren. Welk belang hecht je dan finaal aan deze studie binnen je analyse? Het vlot toepassen van een risk of bias-analyse vraagt duidelijk enige ervaring, hetgeen ook tot uiting komt in het optreden van variabiliteit tussen beoordelaars die de tool gebruiken. Auteurs van systematische reviews maken verder soms de fout om de score 'onduidelijk' te gebruiken terwijl ze deze informatie eigenlijk kunnen opvragen bij de auteurs van de originele RCT. Een gebrekkige rapportering in een artikel mag de beoordeling van het risico op bias van een RCT in feite niet beïnvloeden.

Additioneel komen vandaag nieuwe vormen van bias in het vizier: zo rijzen er vragen of een bijgewerkte versie de mogelijke financieringsbias moet opnemen. Dit is vandaag niet het geval. Het

gaat hier meer bepaald over de aanwezigheid van een belangenvermenging (*conflict of interest*) of van industrie-gesponsorde middelen.

Finaal verdient de Cochrane risk of bias assessment tool vandaag de voorkeur boven de andere scores die peilen naar de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies, zoals de Jadad-score (17). Het is in de kantlijn nuttig te weten dat er een Cochrane risk of bias assessment tool bestaat voor niet-gerandomiseerde studies (18).

Besluit

De Cochrane risk of bias assessment tool wordt sterk gewaardeerd voor het evalueren van het risico op bias in individuele RCT's. Echter vraagt deze tool enige basiskennis en correcte interpretatie. Zo moet men inzien dat de gedefinieerde domeinen van bias enkel naar de kwaliteit van de individuele RCT's peilen (interne validiteit) en niet naar de overkoepelende methodiek van de systematische review zelf. De resultaten van een goed uitgevoerde systematische review kunnen vertaald worden naar de praktijk via aanbevelingen of richtlijnen (externe validiteit).

Referenties

1. URL: <https://www.ebmpracticenet.be/Pages/default.aspx>. Accessed 13 April 2017.
2. Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TM, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD009163.pub3
3. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:649.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.039
4. Ailliet L. Fysieke oefeningen tijdens de zwangerschap beschermt tegen zwangerschapshypertensie. *Minerva* 2017;16(4):100-3.
5. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
6. Chevalier P. Bias door de sequentie van toewijzing. *Minerva* 2012;11(5):64.
7. Chevalier P. Risico van bias gerelateerd aan de geheimhouding van de toewijzing. *Minerva* 2012;11(6):77.
8. Chevalier P. Risico's van bias in niet-geblindeerde studies. *Minerva* 2013;12(3):38.
9. Chevalier P. Observatiebias: het belang van driedubbele blindering. *Minerva* 2014;13(3):38.
10. Chevalier P. Bias door selectiviteit bij de keuze en de rapportering van resultaten. *Minerva* 2014;13(5):64.
11. Chevalier P. Bias bij het weergeven van uitkomsten. *Minerva* 2010;9(7):84.
12. Dhooge I, Sintobin I. Antibiotica voor otitis media met effusie bij kinderen. *Minerva* 2017;16(4):88-91.
13. Michiels B. Zijn alle resultaten van systematische reviews toepasbaar in de eerste lijn? [Editoriaal] *Minerva* 2016;15(2):29-30.
14. Missiou A, Tatsioni A. Systematic reviews do not comment on applicability for primary care. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1152-60. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.003
15. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
16. Jørgensen L, Paludan-Müller AS, Laursen DR, et al. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Syst Rev* 2016;5:80. DOI: 10.1186/s13643-016-0259-8
17. Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
18. Sterne J, Higgins J, Reeves B. On behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane risk of bias assessment tool: for non-randomized studies of interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Available from <http://www.riskofbias.info>. Accessed 11 April 2017.