



Minerva

9

november 2015 | volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

- Het geneesmiddelengebruik van een patiënt
overzien en fouten vermijden 104
Catherine De Monie

MINERVA

- Antibiotica voor acute pyelonefritis bij kinderen 105
François Jouret

- Placebo voor acute hoest bij kinderen? 107
Sophie Leconte

- MMSE: voldoende accuraat om de evolutie
naar dementie te voorspellen? 109
Pierre Chevalier

- Milde symptomatische urogenitale prolaps:
het nut van bekkenbodemspiertraining 111
Pierre Chevalier

- Clindamycine en co-trimoxazol: even effectief
voor ongecompliceerde huidinfecties? 113
Pierre Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

- Procesevaluatie van complexe interventies 115
Pierre Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 116



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Redactie

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Michel De Jonghe, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Catherine De Monie, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Medewerkers aan dit nummer

- Michel De Jonghe, Catherine De Monie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard

Belangenconflicten

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

Secretariaat

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

MinervaF:

CAMC-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles
~ 02 764 53 44 ~ anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

Elektronisch abonnement: maandelijkse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website www.minerva-ebm.be

Druk

Jobert, Wingene

Verantwoordelijke uitgever

Roy Remmen, Pastoor De Katerstraat, 1, B-2387 Baarle-Hertog

Financiering

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



Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

De gezondheidszorg evolueert en steeds weer nieuwe uitdagingen dienen zich aan. Patiënten verblijven minder lang in het ziekenhuis. Dat impliceert dat de communicatie over de geneesmiddelen van een patiënt zowel bij opname als bij ontslag sneller en efficiënter moet verlopen. In woon- en zorgcentra kunnen het voorschrijven en de distributie van geneesmiddelen nog beter verlopen. Ouderen leven langer en blijven langer thuis wonen, maar krijgen soms veel medicatie wat meer waakzaamheid vereist voor hun medicamenteuze behandeling. Zorgverleners sporen hun patiënten met chronisch medicatiegebruik meer en meer aan om zelf een actievere rol te spelen bij de opvolging van hun ziekte, zoals bv. de medicamenteuze aanpak en/of de aanpassing van de medicatiedosis in functie van de nood. Het is dus essentieel om bij elke patiënt rekening te houden met het intrinsiek dynamische aspect van zijn of haar medicamenteuze behandeling.

Medicatiereconciliatie en medicatiebeoordeling zijn 2 interventies die ontwikkeld zijn om de geneesmiddelenbehandeling te optimaliseren. Medicatiereconciliatie beoogt een zo compleet en adequaat mogelijk actueel medicatie-overzicht op te stellen van een patiënt (medicatiehistoriek) en die lijst te vergelijken met de medicatie die op elk overgangspunt in de zorg wordt voorgeschreven. Op die manier kan er pro-actief ingespeeld worden op mogelijke discrepanties. Bij medicatiebeoordeling gaat men een stapje verder en evalueert men de geneesmiddelenlijst om de verhouding tussen risico's en baten te optimaliseren door medicatiegerelateerde problemen op te sporen, op te lossen en te voorkomen. Dat is een essentieel aspect van farmaceutische zorg.

Het High 5s Project van de WHO (2006) benadrukt het belang om te beschikken over exacte en betrouwbare gegevens wanneer een patiënt overstapt van het ene zorgmilieu naar het andere¹. Het KCE publiceerde in 2010 een rapport over de continuïteit van de medicamenteuze behandeling bij de overgang tussen het ziekenhuis en de thuissituatie². NICE beveelt medicatiereconciliatie en -beoordeling aan in alle zorginstellingen voor ouderen³. Beide elementen zijn ook al vervat in heel wat accrediteringsprocedures van ziekenhuizen en de Belgische overheid wil het proefproject 'medicatieschema' evalueren en verder implementeren indien de beoordeling van het project positief is⁴.

Op het vlak van patiëntveiligheid zijn er projecten ontwikkeld die de veiligheidsvoorschriften van risicodomeinen zoals het vliegwezen als voorbeeld namen. Zo is bv. de 'WHO Safe Surgery Check List' met succes hierop geïnspireerd. Kunnen we de preventie van vliegtuigrampen echter op alle vlakken vergelijken met de preventie van medicatiefouten? Het is immers niet altijd duidelijk aan welke factor het effect van een geneesmiddel toe te schrijven is. Behalve een niet-correct medicatiegebruik kunnen veel andere factoren een rol spelen. En hoe kunnen we correct de impact op gezondheid en op de risico/batenverhouding evalueren van interventies die relatief zeldzame effecten proberen te voorkomen (bv. mortaliteit door een geneesmiddelenfout)?

De laatste jaren zien we dat medicatiereconciliatie en medicatiebeoordeling op kleinere of grotere schaal meer en meer ingang vinden. Toch zijn er nog geen studies die aantonen dat beide interventies een gunstig effect hebben op de gezondheid van de patiënt. In de meeste studies is de werkelijke klinische impact nog niet onderzocht als eindpunt. De evaluatie beperkte zich tot nu toe tot intermediaire uitkomstmaten. In dit nummer van Minerva bespreken we kort de resultaten van een studie die ge-

gevens uit verschillende zorgcontexten samenvoegt (ziekenhuis, woon- en zorgcentra, ambulante praktijk)⁵. Brengt deze studie het langverwachte bewijs? Er blijven nog heel wat vragen te beantwoorden vooraleer we kunnen besluiten in welke omstandigheden en onder welke voorwaarden reconciliatie en beoordeling van geneesmiddelen een meerwaarde zouden kunnen hebben. Rekening houdend met de actueel beschikbare middelen zouden we ons voor medicatiebeoordeling kunnen beperken tot het opsporen van risicovolle geneesmiddelen, of tot het formuleren van aanbevelingen in het geval van mogelijk ernstige klinisch ongewenste effecten, of ons alleen richten op de financiële voordelen voor de ziekenfondsen of de patiënt. Voor medicatiereconciliatie zouden we de voorkeur kunnen geven aan een context waarin er meer en nauwer contact is met de patiënt of waarin zorgverstrekkers goed en snel opgeleid kunnen worden.

Zelfs al zouden we erin slagen om reconciliatie en beoordeling op ruime schaal toe te passen, dan is dat nog geen garantie voor de meerwaarde op het vlak van gezondheid. Het Belgische regeerakkoord stelt dat beide elementen gekoppeld moeten worden aan een elektronische registratie. Dat zou toelaten om snel, correct en gemakkelijk gegevens te delen. Dat veronderstelt echter een performant informaticasysteem voor de zorgverstrekkers. Als dat ontbreekt, blijven reconciliatie en beoordeling van geneesmiddelen dode letter. Gegevens delen leidt ook niet noodzakelijk tot meer kwaliteit in de zorg: er is tevens interdisciplinaire samenwerking nodig, met constructieve feedback over de aanbevelingen die naar aanleiding van de geneesmiddelenevaluatie werden geformuleerd, en over de opvolging ervan in de praktijk.

De reële klinische impact onderzoeken van medicatiereconciliatie en medicatiebeoordeling betekent ook vragen oproepen over het effect van informatiesystemen, het belang van pluridisciplinariteit en de relatie tussen de verschillende echelons in de gezondheidszorg, en misschien komen tot een herdenken van het zorglandschap. In die zin zijn medicatiereconciliatie en medicatiebeoordeling geen wondermiddelen, maar brengen ze eerder de onderliggende problemen naar boven.

Referenties zie website

Wij danken Kris!

In oktober is Kris Soenen, centrale figuur in de interne werking van Minerva, met pensioen gegaan.

De taken van Kris waren zeer talrijk, maar elk daarvan realiseerde ze met veel zorg en een uitzonderlijke competentie: o.m. de grafische vormgeving en lay-out van het tijdschrift en de Verklarende Woordenlijst, beheer van de website, kritisch nalezen en corrigeren van de teksten, co-auteurschap...

We huldigen hier haar professionalisme, intellectuele ernst, integriteit, doorzettingsvermogen, flexibiliteit, menselijkheid en warmte.

Samen met andere partners heeft ze eveneens bijgedragen aan de ontwikkeling van EBM in België.

We zijn blij dat Kris ingestemd heeft om haar expertise verder in te zetten voor Minerva, weliswaar in een andere rol.

Achtergrond

Tot 7% van de kinderen vóór de leeftijd van 19 jaar kan last hebben van acute pyelonefritis. Na de leeftijd van 6 maanden zijn meisjes veel gevoeliger voor urineweginfecties (UWI) dan jongens (11% versus 4%), en pyelonefritis is daarbij de meest ernstige aandoening. Complicaties zijn shock en sepsis op korte termijn en nierletsel op langere termijn¹, waarvan de klinische gevolgen nog ter discussie staan². Pyelonefritis vereist behandeling met antibiotica. Richtlijnen stellen voor om te kiezen voor orale antibiotica gedurende 7 tot 10 dagen^{3,4}. De hier besproken studie is een welkome update van een systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration uit 2007⁵.

Samenvatting

Duiding

François Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège

Referentie

Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, et al. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 7.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- elektronische databanken: CENTRAL, MEDLINE OvidSP, EMBASE, International Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov, conferenties en tijdschriften in het domein van nefrologie
- referentielijsten van relevante reviews, artikels en richtlijnen
- niet-gepubliceerde studies.

Geselecteerde studies

- RCT's en quasi-RCT's over het effect van verschillende antibiotica, toedieningswijzen en behandelingsduur bij kinderen met acute pyelonefritis in en buiten het ziekenhuis
- aan de versie van 2007 zijn er 8 nieuwe studies toegevoegd
- finale selectie van 27 studies: 7 in ziekenhuismilieu, 4 buiten het ziekenhuis en 16 bij zowel gehospitaliseerde als bij ambulante behandelde kinderen.

Bestudeerde populatie

- 4452 kinderen van 2 tot 16 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: duur van de koorts, persisterende symptomen van UWI na 72 u, letsels van het nierparenchym (op DMSA), hospitalisatieduur, persisterende bacteriurie na antibiotica-behandeling, recidiverende UWI, ongewenste effecten, kostprijs
- secundaire uitkomstmaten (op lange termijn): persistent nierletsel, hypertensie, chronisch nierlijden.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten:

- antibiotica oraal (10-14 dagen) versus intraveneus gevolgd door oraal (N=4; n=1131): geen verschil op het vlak van genezing en nierletsel; orale antibiotica geven meer gastro-intestinale ongewenste effecten en kosten de helft minder dan de intraveneuze toediening
- antibiotica intraveneus (3-4 dagen) gevolgd door oraal versus intraveneus (7-14 dagen) (N=6; n=917): geen verschil op het vlak van persisterende bacteriurie, recidief na 6 maanden, nierletsel of ongewenste effecten; orale behandeling is 7 maal goedkoper dan de gemiddelde intraveneuze behandeling
- oraal co-trimoxazol versus oraal co-trimoxazol + 1 dosis i.m. ceftriaxon (N=1; n=69): geen verschil

Welke is de meest optimale antibioticabehandeling voor acute pyelonefritis bij kinderen?

len voor persisterende symptomen of bacteriurie na 48 u en voor ongewenste effecten

- aminoglycosiden met variabele frequenties van toediening (N=3; n=495): geen verschil tussen toediening van 1 maal en 3 maal per dag op het vlak van symptomen of bacteriurie na 3 of 7 dagen en op het vlak van auditieve of renale problemen
- onderlinge vergelijking van verschillende antibiotica (N=7; n=906): geen significante verschillen tussen cefalosporines van de 3^{de} groep en amoxiclavulaanzuur of cefalosporines van de 4^{de} groep op het vlak van werkzaamheid of veiligheid; meer persisterende, klinische symptomen na 4 tot 10 dagen met co-trimoxazol dan met cefalosporines van de 3^{de} groep; geen verschil tussen leden van eenzelfde gezin
- duur toediening (N=3; n=283): 10 versus 42 dagen oraal sulfafurazol (N=1): groter risico van recidiverende UWI binnen 1 maand bij de korte behandeling, maar evenveel kinderen met recidiverende UWI binnen 12 maanden na de behandeling; geen significante verschillen in werkzaamheid en veiligheid tussen 2 versus 3 weken antibiotica (keuze volgens antibiogram) (N=1)
- eenmalige intraveneuze toediening versus 7 tot 10 dagen orale antibiotica (N=2; n=61): geen significant verschil voor persisterende bacteriurie na behandeling of voor recidiverende UWI binnen de 6 weken
- ampicilline suppo's versus oraal (N=1; n=105): suppo's zijn even werkzaam als de orale vorm.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orale toediening van antibiotica even effectief is als 3 tot 4 dagen intraveneuze toediening gevolgd door orale antibiotica, met een totale behandelingsduur van 10 tot 14 dagen voor kinderen met acute pyelonefritis. Zeven tot tien dagen intraveneus behandelen is niet effectiever dan drie dagen intraveneus behandelen gevolgd door orale antibiotica. Bij een intraveneuze behandeling met aminoglycosiden is een eenmalige dosis per dag werkzaam en veilig. Er zijn onvoldoende gegevens om deze resultaten te extrapoleren naar kinderen jonger dan 1 maand of naar kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux. Verdere studies zijn nodig om de optimale behandelingsduur van acute pyelonefritis bij kinderen te bepalen.

Financiering van de studie niet vermeld.

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

Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse is een update van een vroegere review van de Cochrane Renal Group, verschenen in 2007⁵. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en 4 onder hen evalueerden onafhankelijk van elkaar systematisch de gevonden artikels. Als dezelfde studie meerdere malen gepubliceerd werd, selecteerden de auteurs de publicatie met de meest complete gegevens. De diagnose van pyelonefritis was gebaseerd op een positieve urinecultuur en minstens 1 teken of symptoom van infectie. Kinderen met vesico-ureterale reflux waren niet uitgesloten. De studiepopulaties waren zeer heterogeen op het vlak van leeftijd, antecedenten van UWI, al dan niet behandeling in het ziekenhuis en eerder gebruik van antibiotica. In het geval van statistische heterogeniteit tussen de studieresultaten pasten de auteurs het random effects model toe. De geplande subgroepanalyses en sensitiviteitsanalyses om de bronnen van heterogeniteit op te sporen waren niet mogelijk door het te kleine aantal patiënten. De methodologische kwaliteit van de studies was zeer variabel. Geen enkele studie was blind uitgevoerd. De bacteriologische en/of radiologische resultaten waren wel blind geëvalueerd in 17 studies, waardoor detectiebias beperkt was tot 30% van de studies. De auteurs beoordeelden de risico's van bias in iedere studie en vermeldden in hun publicatie de percentages voor alle studies samen: selectiebias (10%), **performance bias** (100%), attrition bias (25%), **selectieve rapporteringsbias** (50%) en andere vormen van bias (40%). Elf studies (40%) waren gefinancierd door de farmaceutische industrie. De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de evidentie als laag tot matig.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse is goed uitgevoerd maar includeert zeer heterogene studies met veel risico's van bias en toont geen belangrijke verschillen aan in werkzaamheid en veiligheid tussen de antibiotica onderling, verschillende toedieningsvormen en doses en duur voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen. Orale antibiotica zijn gebruiksvriendelijker en goedkoper. In overeenstemming met de aanbevelingen voor goede praktijkvoering verdient een orale antibioticakuur van 7 tot 14 dagen de voorkeur voor de behandeling van ongecompliceerde, acute pyelonefritis bij kinderen ouder dan 1 maand. Extrapolatie van deze resultaten naar jongere kinderen of naar kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux is niet mogelijk.

Voor de praktijk

De doelstelling van de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen is acute complicaties zoals sepsis en shock te voorkomen en nierletsel te beperken. De NICE-richtlijnen en de antibioticagids van BAPCOC raden doorverwijzing en over het algemeen hospitalisatie aan bij kinderen met pyelonefritis^{8,9}. Ongecompliceerde acute pyelonefritis bij kinderen ouder dan 1 jaar vraagt bij voorkeur een empirische, orale antibioticakuur³. In het geval van gastro-intestinale intolerantie en/of ernstige sepsis, kan men tijdelijk intraveneus toedienen (cefotaxime of ceftriaxon gedurende 2 tot 4 dagen volgens de NICE-richtlijn) en zodra mogelijk overschakelen op een orale behandeling met een totale behandelingsduur van minstens 10 dagen. Op het vlak van werkzaamheid en veiligheid verschillen de cefalosporines van de 3^{de} en de 4^{de} groep en amoxiclavulaanzuur niet van elkaar. Co-trimoxazol vertraagt de genezing. Het is ook belangrijk om de antibioticabehandeling aan te passen aan het antibiogram zodra dit beschikbaar is.

De inclusiecriteria in de oorspronkelijke studies waren zeer ruim en varieerden sterk. De auteurs groepeerden de uitkomstmaten in 8 categorieën voor meta-analytische doeleinden.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse bevestigt de resultaten van een vroegere systematische review (2008) die het nut aantoonde van 1 dag intraveneuze antibiotica gevolgd door een orale behandeling bij gehospitaliseerde volwassenen en kinderen met acute pyelonefritis⁶ en van de recente internationale aanbevelingen^{3,4}. Uit de hier besproken studie blijkt dat deze behandeling ook toepasselijk is voor kinderen vanaf 1 maand. De aanbevolen behandelingsduur is minimaal 7 dagen, vermits er nog geen gunstig effect is aangetoond van een kortere kuur. In geen enkele van de 16 studies die ongewenste effecten vermelden, waren deze aanleiding om de behandeling te wijzigen. De ongewenste effecten, vooral gastro-intestinale, traden frequenter op bij een orale behandeling dan bij een intraveneuze behandeling, maar de kostprijs van de orale behandeling is beduidend lager.

De resultaten van deze meta-analyse hebben belangrijke klinische implicaties voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen: orale antibiotica (cefalosporines van de 3^{de} en de 4^{de} groep, amoxiclavulaanzuur) in monotherapie gedurende 10 tot 14 dagen zijn even werkzaam als intraveneus toegediende antibiotica gedurende 3 dagen, gevolgd door een orale behandeling met een totale duur van 10 tot 14 dagen. Indien men initieel kiest voor een intraveneuze behandeling, kan men die na 3 dagen vervangen door orale antibiotica met een totale behandelingsduur van 10 tot 21 dagen, eerder dan 7 tot 10 dagen intraveneus te behandelen. We kunnen deze resultaten niet extrapoleren naar kinderen jonger dan 1 maand en/of met ernstige symptomen of naar kinderen met vesico-ureterale reflux graad III-IV⁷ en het lijkt evenmin mogelijk om de optimale duur van de antibioticabehandeling te bepalen.

De werkzaamheid en de veiligheid van verschillende antibiotica voor de behandeling van acute pyelonefritis bij kinderen moeten nog verder onderzocht worden in RCT's van zeer goede methodologische kwaliteit. Het zou vooral nuttig zijn om een kortere (<7 dagen) behandelingsduur te vergelijken met een langere (10 tot 14 dagen), om het effect te onderzoeken van alleen orale antibiotica bij kinderen met ernstige vesico-ureterale reflux, om aminoglycosiden in monotherapie of in combinatie te vergelijken met cefalosporines van de 3^{de} groep en ten slotte om minder dure en meer beschikbare antibiotica te evalueren zoals cefalosporines van de 1^{ste} en de 2^{de} groep.

Referenties zie website

Placebo voor acute hoest bij kinderen?

Achtergrond

Het Europese Geneesmiddelenagentschap verbiedt het gebruik van antitussiva bij kinderen jonger dan 6 jaar omwille van de negatieve risicobatenverhouding. In studies over de behandeling van hoest bij kinderen is er geen superieur effect aangetoond van geneesmiddelen ten opzichte van placebo, maar in de meeste studies is er wel een significante verbetering vastgesteld in de placebogroep. Is het dus verantwoord om als alternatief een plantaardige siroop of een placebo voor te stellen in plaats van af te wachten zonder enig voorschrift?

Samenvatting

Duiding

Sophie Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Institut de Recherche Santé et Société, UCL

Referentie

Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, et al. Placebo effect in the treatment of acute cough in infants and toddlers: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:1107-13.

Bestudeerde populatie

- 125 kinderen tussen 2 en 47 maanden (gemiddeld 22,9 maanden); gerekruteerd in een ambulante pediatrie praktijk (V.S.); met niet-specifieke hoest sinds hoogstens 7 dagen (gemiddelde duur van de hoest: 4 dagen)
- exclusiecriteria: symptomen die wijzen op astma, pneumonie, laryngotracheobronchitis, sinusitis, allergische rhinitis; voorgeschiedenis van astma, chronisch longlijden, convulsies; kinderen die de avond vóór of de dag van inclusie honing of een geneesmiddel tegen hoest hadden ingenomen; kinderen met allergie voor agavesiroop en/of aroma van druiven.

Onderzoekopzet

- RCT, gedeeltelijk dubbelblind uitgevoerd
- 3 onderzoeksgroepen: een eenmalige toediening van agavesiroop met druivenaroma (n=39); een eenmalige toediening van placebo (water met een druivensmaak) (n=40); geen behandeling (n=40); alle doses aangepast aan het gewicht van het kind
- garantie van blinding door gebruik van een ondoorzichtige papieren zak met een ondoorzichtige spuit die siroop of placebo bevatte, of geen behandeling
- de ouders kregen instructies om 30 minuten vóór het slapengaan de zak te openen en de volledige inhoud van de siroop of het placebo toe te dienen aan hun kind; alle ouders kregen ook instructies over de aanpak van niet-specifieke hoest o.a. hydratatie, fysiologische zoutoplossing, en bij koorts paracetamol of ibuprofen (bij kinderen ouder dan 6 maanden); aan de ouders werd gevraagd om na de inclusie in de studie geen honing of eender welk (genees)middel toe te dienen; cafeïnehoudende drank was verboden vanaf 4 uur voor het slapengaan
- evaluatie via vragenlijst ingevuld door de ouders over de nacht vóór de interventie en de morgen na de interventie op een 7-punten **Likert-schaal** (van 1 'geen symptomen' tot 7 'zeer veel symptomen').

Uitkomstmeting

- gemiddelde verschil in veranderingen op de Likert-schalen tussen de 3 onderzoeksgroepen voor duur en frequentie van hoest, ongemak, ernst van nasale congestie en rinorroe, en invloed op de slaap van ouders en kind
- een verschil van 0,5 punten werd vooropgesteld als klinisch relevant.

Klinische vraag

Is placebo effectiever dan geen behandeling voor het verminderen van de intensiteit en de duur van acute hoest bij jonge kinderen?

Resultaten

- 1 kind in de groep met agavesiroop nam deze niet en werd niet opgenomen in de analyse
- alle uitkomstmaten behalve 'ongemak door hoest' verbeterden in de groepen met agavesiroop en met placebo versus de groep zonder behandeling; de verschillen waren statistisch significant; geen statistisch significant verschil tussen agavesiroop en placebo
- vergelijking tussen de 2 nachten: alle uitkomstmaten verbeterden significant in de 3 onderzoeksgroepen
- ongewenste effecten zijn vermeld in de groep met agavesiroop (n=5) en in de placebogroep (n=6), maar niet gespecificeerd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bij de vergelijking van agavesiroop, placebo en geen behandeling, een placebo-effect is aangetoond zonder bijkomend voordeel van agavesiroop. Zorgverstrekkers zouden de potentiële voordelen en kosten moeten afwegen wanneer ze bij jonge kinderen met niet-specifieke acute hoest een behandeling aanbevelen die alleen maar een placebo-effect heeft.

Financiering van de studie Zarbee's Inc, producent van de agavesiroop, die commentaar kon geven op het protocol en op het manuscript vóór de indiening, maar zonder verplichting voor de onderzoekers om hiermee rekening te houden; Zarbee's Inc speelde geen rol in het uitvoeren van de studie, data-verzameling en -analyse, interpretatie van de gegevens, voorbereiding van de publicatie en het besluit tot publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur kreeg in 2012 vergoedingen voor consultancy van Zarbee's Inc; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

De onderzoekspopulatie komt overeen met de populatie in de huisartspraktijk. De steekproefgrootte is berekend om met 80% power een verschil te kunnen aantonen tussen de onderzoeksgroepen van 0,5 punten voor hoestfrequentie tussen de eerste nacht versus het einde van de tweede nacht. De power was dus niet voldoende om een klein verschil te kunnen aantonen tussen de 2 behandelingen. De evaluatie van de symptomen gebeurde op basis van een gevalideerde vragenlijst. Het gaat hier om subjectieve antwoorden van de ouders. In vroegere studies is aangetoond dat bij kinderen de subjectieve evaluatie van de hoest door hun ouders niet overeenkomt met de monitoring van de hoestfrequentie¹. De onderzoekers baseerden zich in de hier besproken studie op de perceptie van de ouders. De symptomen zijn dus niet objectief geëvalueerd en de invloed op de kwaliteit van leven van het kind is ook niet op een gevalideerde manier onderzocht. Deze studie is maar gedeeltelijk dubbelblind uitgevoerd. De onderzoekers waren blind voor de interventie, maar de kinderen en de ouders die toegewezen waren aan de groep zonder behandeling waren hier wel van op de hoogte, wat hun perceptie over de evolutie van de hoest kan beïnvloeden hebben. De auteurs hebben aan de ouders gevraagd om te raden in welke behandelingsgroep hun kind opgenomen was: de groep werd correct ingeschat door 77% van de ouders in de groep met agavesiroop en door 47,5% in de placebogroep. Bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs geen rekening met deze inschatting.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie includeert jonge kinderen en zuigelingen bij wie de context waarin een placebo wordt toegediend een grote rol speelt en dat effect kan niet geëxtrapoleerd worden naar grotere kinderen. Overigens kunnen ouders een beter gevoel hebben van persoonlijke controle als ze op de een of andere manier 'iets' kunnen doen aan de symptomen. Controleverlies is een van de redenen voor een raadpleging^{2,3}.

Het gunstige resultaat van placebo in studies over hoest kan verklaard worden door specifieke factoren (tijdsef-

fect), fysiologische aspecten die verband houden met het hulpmiddel (speekselvloed, productie van endogene endorfine, ...) of een werkelijk placebo-effect². Niet-specifieke effecten door de hydratatie of de licht gesuikerde placebobehandeling kunnen niet uitgesloten worden. In de hier besproken studie kan er dus geen volledig onderscheid gemaakt worden tussen een fysiologisch effect en een placebo-effect.

Het verschil tussen de placebogroep en de groep zonder behandeling ligt tussen 0,7 en 1 punten op een schaal van 7 punten. De behandeling vond plaats 's avonds en de evaluatie 's morgens. De ouders hebben hier dus hoofdzakelijk nachtelijke hoest geëvalueerd. Zoals hoger vermeld berustte de evaluatie op de perceptie van de ouders.

We weten niets over de kwaliteit van de communicatie met de ouders over het hanteren van de ondoorzichtige zak met de behandeling. De aard van de communicatie kan een invloed gehad hebben op angst bij de ouders en op hun perceptie wanneer ze ontdekten dat de zak geen behandeling bevatte. Dat element is niet specifiek onderzocht geweest.

Andere studies

Minerva⁴ publiceerde in 2011 de bespreking van een RCT⁵ over het effect van zalf bij kinderen met hoest. Een eenmalige toediening van de zalf op basis van eucalyptus, menthol en kamfer (Vicks Vaporub®) verbeterde, in vergelijking met witte vaseline, de nachtrust van zowel kinderen als ouders. We besloten dat de klinische relevantie van dit resultaat twijfelachtig is en moet afgewogen worden tegen de zeer frequente ongewenste effecten (huidirritatie, branderig gevoel op de huid, in de neus en de ogen). In 2014 publiceerde de Cochrane Collaboration een meta-analyse over het effect van honing voor acute hoest bij kinderen⁶. Deze auteurs vonden slechts 1 RCT van goede methodologische kwaliteit⁷. In vergelijking met geen behandeling verminderde de frequentie van de hoest bij het gebruik van honing met gemiddeld -1,85 punten op een Likert-schaal van 1 tot 7 (95% BI van -3,36 tot -0,33). Twee andere studies waren van minder goede methodologische kwaliteit en de resultaten waren gelijkaardig^{8,9}.

Een aantal studies toonde aan dat het effect van verschillende antitussiva niet superieur is aan het effect van placebo^{7,10}. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2009) toonden de auteurs aan dat het effect van honing equivalent is aan dat van dextrometorfan en waarschijnlijk superieur aan geen behandeling (matig niveau van bewijskracht)¹¹.

We beschikken niet over studies met betrouwbare uitkomstmaten (kwaliteit van leven, objectieve meting van de hoestfrequentie) om te bevestigen dat gesuikerde hoestsiropen of placebo superieur zijn aan geen behandeling bij kinderen met acute hoest. De aanbevelingen stellen overigens een afwachtend beleid voor samen met informatie aan de ouders over de eventuele duur en over eventuele alarmsymptomen. Er is nog niet onderzocht of deze aanbevelingen een gunstig effect hebben op de kwaliteit van leven.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze RCT toont aan dat bij jonge kinderen die sedert gemiddeld 7 dagen hoesten, de perceptie van de ouders over de frequentie en de ernst van de hoest bij hun kind lijkt te verbeteren bij een eenmalige toediening van een placebo 's avonds in vergelijking met geen behandeling, maar het ongemak door de hoest verbetert niet. De ouders oordelen ook dat hun eigen nachtrust en die van hun kinderen minder verstoord is door de hoest. Een onafhankelijke studie moet deze resultaten bevestigen.

Voor de praktijk

Voor de aanpak van niet-specifieke acute hoest bij kinderen stelt de NHG-Standaard een afwachtend beleid voor met informatie aan de ouders over de eventuele duur van de hoest en eventuele alarmsymptomen¹². Passief roken moet vermeden worden.

Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar¹³. De hier besproken studie is een uitnodiging om na te denken over de mogelijkheden van een placebovoorschrift. Toch blijven de klassieke aanbevelingen om goed te communiceren met de ouders en hen goed te informeren, de belangrijkste elementen voor de aanpak van niet-specifieke hoest bij jonge kinderen.

MMSE: voldoende accuraat om de evolutie naar dementie te voorspellen?

Achtergrond

De National Institute on Aging-Alzheimer's Association omschrijft milde cognitieve achteruitgang (Mild Cognitive Impairment, MCI) als een verandering in cognitie, minder performantie in één of meerdere cognitieve domeinen, behoud van onafhankelijkheid in dagelijks functioneren en afwezigheid van dementie¹. De prevalentie van MCI varieert sterk naargelang de vele gebruikte criteria: bv. van 0,1% tot 42% bij Britse 65-plussers². MCI kan verergeren en evolueren naar veranderingen in persoonlijkheid en gedrag, en eventueel naar dementie. Onderzoeken op korte termijn (5 jaar) hebben aangetoond dat jaarlijks gemiddeld 10 tot 15% van de personen met MCI kunnen evolueren naar dementie, terwijl op langere termijn de conversie lager lijkt: 4,2% (95% BI van 3,9% tot 4,6%)³. De accuraatheid van de Mini-Mental State Examination (MMSE) voor de diagnose van MCI of dementie is matig gebleken⁴ en de MMSE lijkt alleen nuttig voor het uitsluiten van de diagnose van dementie in de eerste lijn. In deze systematische review buigen de auteurs zich over de relatie tussen de MMSE-score en de conversie van MCI naar eender welke vorm van dementie.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 3.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- ALOIS, MEDLINE (vanaf 1946), EMBASE (vanaf 1980), BIOSIS, Web of Science Core Collection en PsycINFO, LILACS (vanaf 1982)
- geen taalrestrictie
- raadpleging van de referentielijsten van relevante artikels
- raadpleging van MEDION-, DARE-, HTA- en ARIF-databanken.

Geselecteerde studies

- longitudinale studies met aanvangsscores van de MMSE bij patiënten met MCI en met gevalideerde evaluatie bij een follow-up van minstens 12 maanden
- exclusie van **cross-sectionele studies, pre-post studies** en case reports
- inclusie van 11 heterogene studies: conversie naar eender welke vorm van dementie (N=4), conversie naar de ziekte van Alzheimer (N=8) en conversie naar vasculaire dementie (N=1)
- gemiddelde follow-up: 15 maanden tot 7 jaar.

Bestudeerde populatie

- 1569 patiënten met MCI (mediaan 109 deelnemers per studie; **IQR** van 105 tot 140)
- meer dan de helft van de studies vond plaats bij patiënten die een geheugenkliniek consulteerden; de gemiddelde leeftijd lag boven de 60 jaar en 36,3% tot 70% van de deelnemers waren vrouwen; geen andere informatie beschikbaar over de deelnemers (zoals hun behandeling)
- 4 verschillende afkapwaarden voor de definitie van een positieve MMSE: ≤ 21 , ≤ 26 , ≤ 28 , ≤ 29
- mediane incidentie van elke vorm van dementie: 36,5% (IQR van 32,9 tot 37,8)
- mediane incidentie van de ziekte van Alzheimer: 39,4% (IQR van 13,3 tot 54,2).

Uitkomstmeting

- accuraatheid van de MMSE (sensitiviteit, specificiteit) volgens de verschillende, vooraf vastgelegde of via statistische analyse bekomen afkapwaarden bij patiënten met MCI die kon evolueren naar elke

Klinische vraag

Is bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang (volgens internationale, gevalideerde criteria) de score op de Mini-Mental State Examination voldoende accuraat om de evolutie naar de ziekte van Alzheimer of andere vormen van dementie te voorspellen?

vorm van dementie, de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie

- definitie van MCI op basis van: criteria van Petersen, herziene Petersen-criteria, Matthews of een Clinical Dementia Rating van 0,5
- diagnose van dementie volgens gevalideerde referentiecriteriën.

Resultaten

- maximale studie-uitval: 15%
- conversie van MCI naar eender welke vorm van dementie (N=4): MMSE had een sensitiviteit van 23 tot 76% en een specificiteit van 40 tot 94%; in een hypothetische cohort van 100 patiënten met 36,5% incidentie van dementie, zou dit bij 18 patiënten een gemiste diagnose betekenen en bij 8 patiënten overdiagnose
- conversie van MCI naar de ziekte van Alzheimer (N=8): sensitiviteit van 27 tot 89% en specificiteit van 32 tot 90%; in een hypothetische cohort van 100 patiënten met 39,2% incidentie van de ziekte van Alzheimer zou dit overeenkomen met een gemiste diagnose bij 18 patiënten en overdiagnose bij 12 patiënten
- conversie van MCI naar vasculaire dementie (N=1): sensitiviteit van 36% en specificiteit van 80%; incidentie van vasculaire dementie: 6,2%.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun review geen bewijs aanbrengt voor een belangrijke rol van de MMSE als enige en eenmalige test voor het opsporen van patiënten met MCI die mogelijk kan evolueren naar dementie. Clinici zouden bij voorkeur bijkomende en uitgebreidere testen moeten vragen om zeker te zijn over de aanpak van deze patiënten. Een belangrijk aspect bij de verdere evaluatie is na te gaan of conversie van fases van cognitieve achteruitgang naar dementie beter voorspeld kunnen worden door de veranderingen in MMSE-scores over de tijd, eerder dan door een eenmalige aanvangsmeting. Voorts is het belangrijk om na te gaan of een reeks testen meer succesvol kan zijn dan één enkele test voor het voorspellen van de evolutie van MCI naar dementie.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze systematische review over de predictieve waarde van een prognostische test is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee onder hen evalueerden onafhankelijk van elkaar iedere studie om te zien of deze beantwoordde aan de in- en exclusiecriteria en bij discordantie overlegden ze onderling. De selectie is beschreven in een stroomdiagram, conform aan de PRISMA-aanbevelingen. De auteurs verwerkten de studiegegevens met alle studiekekenmerken in een vooraf vastgelegd stramen. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies spoorden de auteurs de risico's van bias op volgens de QUADAS-aanbevelingen (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)⁵. Dat betekent: registratie van de patiëntselectie, een gekozen drempel voor de indextest (a priori of a posteriori), uitvoering van de finale referentietest zonder kennis van de initiële MMSE-score, een stroomdiagram van de studie (studie-uitval) en het tijdstip van de uitvoering van de testen (index- en referentietest). In ongeveer 75% van de studies stelden de auteurs een hoog risico van bias vast. Oorspronkelijk was gepland om de mogelijke bronnen van heterogeniteit op te sporen, maar dat was onmogelijk omdat er te weinig studies voldeden aan de selectiecriteria.

Interpretatie van de resultaten

Bij geheugenverlies vrezende patiënten en hun omgeving vaak voor een evolutie van deze klachten naar de ziekte van Alzheimer. Indien er op basis van consensuscriteria in de talrijke bestaande meetinstrumenten een milde cognitieve achteruitgang vastgesteld is, is evolutie van MCI naar dementie inderdaad mogelijk. Bij hoeveel procent van de patiënten dat zal gebeuren, is moeilijk te bepalen. Michell et al. publiceerden in 2008 een review van 15 studies (6 in geheugenklinieken en 9 in de gemeenschap) met meer dan 5 jaar follow-up en stelden een

gemiddelde conversie vast van 4,2%³. In de hier besproken studie bedraagt de conversie 36,5% over mediaan 3 tot 4 jaar (studies van 15 maanden tot 7 jaar) en zijn de meeste studies uitgevoerd in een geheugenkliniek. Die 36,5% komt overeen met de pre-test probabiteit. Op basis van de vastgestelde accuraatheid van de MMSE berekenen de auteurs dat bij een positieve MMSE-score de post-test probabiteit 63% bedraagt (95% BI van 49 tot 75), terwijl een negatieve MMSE-score de post-test probabiteit vermindert tot 27% (95% BI van 20 tot 34). Het hier besproken literatuuroverzicht evalueert een eenmalige toepassing van alleen de MMSE. Het afkappunt voor de definitie van MCI varieerde naargelang de studies en het was niet mogelijk om met zekerheid de meest performante drempel te bepalen in een ROC-curve (heterogeniteit van de gegevens, geringe tot matige kwaliteit van de studies). Slechts 2 studies corrigeren de diagnostische drempel voor MCI in functie van het aantal jaren opleiding van de patiënt.

Bij de algemene bevolking is de conversiegraad lager³ en de predictieve waarde van de MMSE zal hier ongetwijfeld nog geringer zijn.

Nut van opsporing en van prognose van de evolutie van cognitieve achteruitgang

Achter de vraag naar het kunnen voorspellen van de evolutie van cognitieve achteruitgang schuilt een grotere bezorgdheid: over welke curatieve en preventieve middelen beschikken we om de evolutie tegen te gaan? Een aanpassing van de risicofactoren (bv. arteriële hypertensie of depressie) is mogelijk, maar zonder bewijs dat de behandeling ervan het risico vermindert. Er is momenteel geen formeel bewijs dat niet-medicamenteuze interventies⁶ of medicamenteuze interventies effectief zijn om de evolutie van MCI naar dementie tegen te gaan. In 2013 publiceerde Minerva een korte bespreking van een review van de Cochrane Collaboration^{7,8}. We besloten dat cholinesterase-inhibitoren na 1, 2 of 3 jaar de evolutie naar dementie niet kunnen afremmen bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang, maar integendeel wel gepaard gaan met ongewenste effecten die de kwaliteit van leven beïnvloeden.

Referenties zie website

Financiering van de studie

Interne financiering: Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José/Hospital Infantil de San José, Bogotá D.C., Colombia; Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy IECS, Buenos Aires, Argentina; Iberoamerican Cochrane Centre, Barcelona, Spain.

Externe financiering: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, Ministry of Health, Madrid, Spain.

Belangenconflicten van de auteurs er zijn geen belangenconflicten bekend.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op een beperkt aantal studies, toont aan dat een eenmalige toepassing van alleen de MMSE niet volstaat om de evolutie naar dementie te voorspellen bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang.

Voor de praktijk

De Franse HAS (Haute Autorité de Santé) vermeldt in haar richtlijn van 2011 dat het momenteel niet aanbevolen is om de algemene bevolking te screenen voor de ziekte van Alzheimer of een andere vorm van dementie⁹. Bij cognitieve achteruitgang wordt wel aangeraden om op een gestandaardiseerde manier een globale evaluatie uit te voeren met behulp van de MMSE. Bij de interpretatie van het resultaat moet de zorgverlener rekening houden met de leeftijd, het socioculturele niveau, de professionele en sociale activiteiten, de psychologische toestand (angst en depressie) en de mate van alertheid van de patiënt. Een meer globale en gespecialiseerde neuropsychologische evaluatie is dus noodzakelijk. De hier besproken studie heeft niet onmiddellijk betrekking op deze aanbevelingen. De resultaten tonen alleen aan dat de MMSE niet nuttig is om de evolutie van milde cognitieve achteruitgang naar eender welke vorm van dementie te kunnen voorspellen.

Milde symptomatische urogenitale prolaps: het nut van bekkenbodemspiertraining

Achtergrond

Uit Nederlands onderzoek blijkt dat bij de vrouwelijke algemene bevolking ongeveer ¼ van de vrouwen tussen 45 en 85 jaar last heeft van urogenitale prolaps waarvan de ernst kan variëren en dat typische prolapsymptomen zich voordoen bij 3 tot 12% van de vrouwen¹. De typische symptomen komen vooral voor bij een prolaps op of voorbij het hymen². Chirurgie is een werkzame behandeling (sommige vormen van colpografie) maar met het risico van complicaties en recidieven³. Deze behandeling is dus voorbehouden voor ernstiger vormen van prolaps. Voor het verminderen van de symptomen lijkt het plaatsen van een pessarium effectief te zijn³. Over het effect van bekkenbodemspiertraining bij vaginale prolaps (graad I tot III) waren de resultaten van studies (dikwijls kleine studies en/of studies met geringe methodologische kwaliteit) tot nu toe niet eensluidend³. De hier besproken RCT onderzoekt het nut van bekkenbodemspiertraining bij vrouwen met milde symptomatische prolaps (graad I en milde graad II of IIIa)⁴.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Referentie

Wiegiersma M, Panman CM, Kollen BJ, et al. Effect of pelvic floor muscle training compared with watchful waiting in older women with symptomatic mild pelvic organ prolapse: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;349:g7378.

Bestudeerde populatie

- 287 vrouwen van minstens 55 jaar oud met symptomatische, milde urogenitale prolaps; gerekruteerd in 15 Nederlandse huisartspraktijken via een screeningsvragenlijst en lichamelijk onderzoek
- exclusiecriteria: actieve behandeling of behandeling van prolaps in het voorbije jaar, behandeling voor urogynaecologische aandoening of maligniteit, ernstige of terminale ziekte, beperkte mobiliteit, cognitieve beperkingen, onvoldoende kennis van het Nederlands
- initieel onderzoek: urine, echografie abdomen (evaluatie van residuvorming na mictie, evaluatie van de bekkenbodemspierfunctie en gradering van de vaginale prolaps volgens de Pelvic Organ Prolapse Quantification* (POP-Q)-classificatie⁵: vrouwen met milde prolaps (boven het hymen=graad I en milde graad II) kwamen in aanmerking voor randomisatie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie, zonder blinding van de toewijzing aan de onderzoeksgroep
- gynaecologische evaluatie (POP-Q, bekkenbodemspierfunctionaliteit) en vragenlijst bij de randomisatie en na 3 maanden door onderzoekers die niet op de hoogte waren van de toewijzing
- interventie: bekkenbodemspiertraining (n=145) in individuele sessies (eenmaal per week en nadien om de 2 tot 3 weken in functie van de vooruitgang); onder supervisie van een kinesist met 3 jaar opleiding in bekkenbodemplachten; gecombineerd met oefeningen thuis (2 tot 3 maal per dag, 3 tot 5 dagen per week); start met hetzelfde basisprogramma met aanvulling van specifieke oefeningen en individuele aanpassing van het programma in de loop van de studie
- controle: afwachtend beleid, zonder behandeling of aanbeveling (n=142).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in prolaps-, darm- en blaassymptomen op basis van de Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20) die deze 3 aspecten van bekkenbodemplachten evalueert; de drempel voor klinische relevantie was vastgelegd op 15 punten (op een totaalscore van 100 pun-

Klinische vraag

Is training van de bekkenbodemspieren gedurende 3 maanden effectiever dan een afwachtend beleid voor de vermindering van urinaire, intestinale en bekkenbodemsymptomen bij vrouwen ouder dan 55 jaar in de eerste lijn met milde symptomatische prolaps?

- ten: hoe hoger de score hoe meer symptomen) en dat komt overeen met een 25% verbetering in PFDI-20-score in de veronderstelling dat de initiële score op 60 punten zou liggen; evaluatie 3 maanden na de start van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven, seksueel functioneren, graad van prolaps, bekkenbodemspierfunctie, verandering in symptomen op basis van de perceptie van de patiënten.

Resultaten

- follow-up van de vragenlijst volledig voor 87% en follow-up voor lichamelijk onderzoek volledig voor 83% van de vrouwen
- mediaan 7 oefensessies per vrouw; 41% van de vrouwen in de trainingsgroep had op het ogenblik van de evaluatie het programma nog niet afgewerkt
- primaire uitkomstmaat: de vrouwen in de trainingsgroep verbeterden gemiddeld 9,1 punten meer op de PFDI-20 (95% BI van -15,4 tot -2,8; p=0,005); significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen voor blaassymptomen, maar niet voor prolaps- en darmsymptomen
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil behalve voor zelfgerapporteerde verbetering van de klachten (57% in de trainingsgroep versus 13% in de controlegroep)
- geen ongewenste effecten gerapporteerd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, alhoewel bekkenbodemspiertraining leidde tot een statistisch significante verbetering in PFDI-20-score, het verschil tussen beide groepen onder de vooropgestelde drempel van klinische relevantie (15 punten) lag. Toch vermeldt 57% van de vrouwen in de interventiegroep een verbetering van het geheel van de symptomen. Meer studies zijn nodig om na te gaan welke factoren bepalend zijn voor het succes van deze training en om het effect op lange termijn te evalueren.

* Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q)

De Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) is het standaard referentiesysteem met een bewezen inter- en intra-observerbetrouwbaarheid en reproduceerbaarheid voor de classificatie van urogenitale prolaps bij vrouwen.

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van deze RCT is goed. De auteurs pasten blokrandomisatie toe (met variabele grootte) met **geheimhouding van de toewijzing**. De onmogelijkheid om de vrouwen, de kinesitherapeuten en de artsen-onderzoekers te blinderen voor de interventie werd gecompenseerd door een blinde evaluatie van de antwoorden op alle vragenlijsten door zowel de onderzoekers als de kinesitherapeuten en een blinding van de artsen-onderzoekers voor de vorige resultaten van de POP-Q en voor vorige evaluaties van de bekkenbodemspierfunctie. De resultaten werden geanalyseerd volgens het **intention to treat**-principe, met **meervoudige imputatie van ontbrekende resultaten** en **Bonferroni-correctie** voor multi-pele testen. In hun discussiegedeelte geven de auteurs toe dat de enige (secundaire) uitkomstmaat met een gunstig resultaat, namelijk de zelfgerapporteerde verbetering van de klachten, onderhevig is aan **recall bias** en aan **respons bias**. De belangrijkste beperking van deze studie is de veel te korte duur. Het trainingsprogramma was bij de finale evaluatie nog niet afgewerkt door 41% van de vrouwen, terwijl is aangetoond dat er minstens 15 weken training nodig is om spierhypertrofie te bekomen⁶.

Interpretatie van de resultaten

Bekkenbodetraining is in deze RCT statistisch significant effectiever dan een afwachtende houding voor de behandeling van milde urogenitale prolaps. Het verschil is echter kleiner dan het vooropgestelde minimale klinisch relevante verschil (25% verbetering op de PFDI-20-score).

De typische prolapsymptomen treden meestal op bij een prolaps tot aan of voorbij het hymen², dus minstens graad IIb. Bij vrouwen met milde prolaps doen zich min-

der symptomen voor. Het is echter moeilijker om bij geringe klachten een verbetering aan te tonen en in deze studie is het effect van bekkenbodetraining daarom misschien onderschat. Maar ook de te korte onderzoeksduur kan een rol gespeeld hebben. Het is goed mogelijk dat bekkenbodetraining op langere termijn verhindert dat symptomen verergeren. Dat impliceert dat de symptomen in de trainingsgroep stabiel zouden blijven, terwijl de symptomen in de afwachtende groep zouden verergeren. Om dat aan te tonen was de onderzoeksduur evenwel te kort.

Bekkenbodetraining had alleen een significant en mogelijk klinisch relevant effect op blaassymptomen (o.a. stress-incontinentie) en niet op darm- en prolapsymptomen (de 3 categorieën binnen de PFDI-20).

Resultaten in perspectief

In Clinical Evidence (2011) besluit Onwude dat de werkzaamheid van bekkenbodetraining voor de behandeling van genitale prolaps bij vrouwen niet bekend is³. Deze auteur wijst erop dat er geen RCT's of observationele studies beschikbaar zijn van voldoende methodologische kwaliteit die bovendien voldoen aan de selectiecriteria. Hij vermeldt de resultaten van 3 studies⁷⁻⁹. De auteurs van de hier besproken studie verwijzen in hun bespreking ook naar 3 andere studies bij vrouwen met milde prolaps, zijnde 2 pilootstudies^{7,10} en een studie met matige methodologische kwaliteit¹¹. Deze 3 studies werden uitgevoerd in het ziekenhuis en hebben alle 3 gunstige resultaten.

Voor de evaluatie van het effect van bekkenbodetraining bij vrouwen met ernstiger graad van prolaps (tot graad III) zijn er meerdere studies beschikbaar. We vermelden hier de resultaten van de 3 studies met een correcte methodologie. In twee studies (resp. met 109⁹ en 140¹² symptomatische én asymptotische vrouwen) ging bekkenbodetraining over 6 maanden follow-up gepaard met een verbetering van de symptomen. In de derde studie includeerden Hagen et al. 447 symptomatische vrouwen, die een gesuperviseerd trainingsprogramma volgden gedurende 16 weken (plus oefeningen thuis)¹³. Twaalf maanden na de start van het programma meldden vrouwen in de interventiegroep minder prolapsklachten. Het verschil in vermindering op de POP-SS (symptoomscore die varieert van 0 tot 28 punten) bedroeg 1,52 punten (95% BI van 0,46 tot 2,59 en $p=0,0053$)¹³. De auteurs melden dat dit verschil groter is dan het minimale klinisch relevante verschil dat was vastgelegd op 1,5. Voor de bepaling van dit verschil baseerden ze zich op de auteurs van een andere publicatie¹⁴ die een klinisch relevante drempel van 1,5 voorstellen met de vermelding dat deze drempel preliminair is en kan variëren naargelang het niveau van morbiditeit. In hun studieprotocol hadden Hagen et al. voor de berekening van de power van de studie het gemiddelde verschil tussen de onderzoeksgroepen geschat op 2,5 punten... Dat illustreert eens te meer hoe moeilijk het is om het minimale klinisch relevante verschil vast te leggen¹⁵.

Referenties zie website

Financiering van de studie Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw) die in geen enkele studiefase is tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met betrekking tot hun publicatie.

Besluit van Minerva

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit, maar de onderzoeksduur is te kort (40% van de vrouwen rondde het programma niet af). Bekkenbodetraining gedurende 3 maanden geeft in vergelijking met een afwachtende houding een statistisch significante, maar klinisch niet relevante verbetering van de symptomen bij vrouwen van minstens 55 jaar oud met milde urogenitale prolaps in de eerste lijn.

Voor de praktijk

Over de niet-chirurgische aanpak van milde of ernstige urogenitale prolaps vonden we geen richtlijnen terug met een goede methodologie en met vermelding van het niveau van bewijskracht. Een niet-systematisch overzichtsartikel in de Lancet (2007) zonder duidelijk beschreven methodologie, vermeldt dat bekkenbodetraining een gunstig effect heeft op anale en urinaire continentie, maar niet op de prolaps zelf¹⁶. Deze uitspraak is evenwel niet onderbouwd met referenties. Een pessarium is een mogelijke behandelingsoptie³. Vrouwen met symptomatische prolaps bij wie een pessarium niet effectief is (of die een pessarium weigeren) zijn kandidaat voor een chirurgische interventie, maar hiervoor is er geen wetenschappelijke onderbouwing¹⁶. Volgens de update in 2011 van een richtlijn van de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) is regelmatige opvolging van vrouwen met asymptotische of licht symptomatische prolaps een aanvaardbare therapeutische optie tot er zich nieuwe, hinderlijke symptomen voordoen (niveau van aanbeveling C - op basis van consensus en expertadvies)¹⁷. Bij milde prolaps met over het algemeen weinig symptomen brengt de hier besproken kortdurende RCT geen bewijs aan dat bekkenbodetraining een klinisch relevant nut heeft.

Clindamycine en co-trimoxazol: even effectief voor ongecompliceerde huidinfecties?

Achtergrond

Huidinfecties kunnen oppervlakkig zijn (impetigo, folliculitis) of diep (weke delen). Een huid- en weke deleninfectie is gecompliceerd wanneer chirurgie noodzakelijk wordt, bij vermoeden van of bevestiging van een diepe weke delenaandoening en/of bij belangrijke co-morbiditeit zoals diabetes, perifere vasculair lijden of perifere neuropathie¹. *Staphylococcus aureus* (SA) is één van de mogelijke verwekkers en in de V.S. worden de meeste huidinfecties veroorzaakt door Methicilline-Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)². Volgens een rapport van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid was in 2013 19% van de SA in de Belgische ziekenhuizen methicilline-resistent³. Buiten het ziekenhuis lijkt de prevalentie van MRSA veel lager⁴. Bij gecompliceerde huid- en weke deleninfecties met MRSA is de werkzaamheid en de veiligheid van veel antibiotica onderzocht in ziekenhuizen. In de ambulante praktijk worden hiervoor co-trimoxazol en clindamycine aanbevolen⁴. De hier besproken studie vergelijkt voor het eerst het effect van beide antibiotica voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties.

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Miller LC, Daum RS, Creech CB, et al; for the DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015;372:1093-103.

Bestudeerde populatie

- 524 patiënten die op raadpleging kwamen in een ziekenhuis (V.S.); 29,6% kinderen; 52,3% mannen; gemiddelde leeftijd 27,1 jaar
- huidinfectie met minstens 2 van de volgende tekenen of symptomen sedert minstens 24 uur: erytheem, oedeem of verharding, lokale warmte, purulent vocht, gevoeligheid voor pijn of druk, diagnose van cellulitis (53,4%), abces (30,5%) of beiden (15,6%); patiënten met abces >5,0 cm diameter, met meerdere infectieplaatsen of met cellulitis zonder abces (erysipelas inbegrepen)
- exclusiecriteria: oppervlakkige huidinfectie (bv. impetigo), infecties die gespecialiseerde zorg vereisen (perirectaal, genitaal, hand), bijtewonden, hoge koorts (>38,5°), gebruik van immunosuppressiva, immuungecompromitteerde patiënten (bv. diabetes, nierlijden), morbide obesitas (BMI >40), infectie op de plaats van een chirurgische ingreep of prothese, antibacteriële behandeling in de voorafgaande 14 dagen, patiënten die langdurig in een zorginstelling verblijven, patiënten met kanker of een inflammatoire aandoening die in de voorbije 12 maanden een behandeling vereisten, majeure chirurgie in de voorbije 12 maanden.

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenterstudie
- drainage van eventueel abces vóór randomisatie (44,5% van de patiënten)
- randomisatie over behandeling gedurende 10 dagen met:
 - ~ clindamycine (n=264) 3 maal per dag 2 tabletten van 150 mg
 - ~ co-trimoxazol (n=260): 2 maal per dag 2 tabletten van 160/800 mg
- aanpassing van de dosis voor kinderen (eventueel in oplossing).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: genezing op dag 7 tot 10 na het beëindigen van de 10-daagse behandeling; falen gedefinieerd als persisterende tekenen of symptomen van infectie, stopzetten van de behandeling tijdens de eerste 48 uur omwille van onge-

Klinische vraag

Zijn clindamycine en co-trimoxazol even werkzaam op het vlak van genezing en even veilig voor de behandeling van ongecompliceerde, niet-oppervlakkige huidinfecties (abces, cellulitis of beiden) bij kinderen en volwassenen?

wenste effecten, nieuwe infectie op een andere plaats, chirurgische interventie of hospitalisatie omwille van de infectie

- **intention to treat analyse** en analyse van de populatie die kon geëvalueerd worden (89%).

Resultaten

- genezing na 10 dagen: intention to treat analyse: 80,3% in de clindamycinegroep en 77,7% in de co-trimoxazolgroep met een verschil van -2,6% (95% BI van -10,2 tot 4,9 en p=0,52); evalueerbare patiënten: verschil van -1,2% (95% BI van -7,6 tot 5,1 en p=0,77)
- geen significante verschillen bij de verschillende subgroepen (kinderen, volwassenen of patiënten met abces, cellulitis of beiden), of naargelang de geïdentificeerde kiemen
- graad van genezing 1 maand na de behandeling: identiek in beide groepen
- gelijklopend aantal ongewenste effecten (18,9% in de clindamycinegroep en 18,6% in de co-trimoxazolgroep): vooral diarree, nausea, braken, pruritus, rash; geen ernstige ongewenste effecten; evenveel studie-uitval (8,3% en 8,8%)
- geen kweek afgenomen bij 43,5% van de patiënten
- SA bij 41,4%, MRSA bij 31,9% (77% van de SA-infecties); 12,4% van de SA-infecties resistent aan clindamycine en 0,5% resistent aan co-trimoxazol.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat clindamycine en co-trimoxazol niet significant verschillen op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties, met inbegrip van cellulitis en abces.

Financiering van de studie National Institute of Allergy and Infectious Diseases en National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs 5 van de 9 auteurs verklaren belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch goed opgezet. Vóór de randomisatie stratificeerden de auteurs de populatie in functie van enerzijds een klein abces (<5 cm bij volwassenen) en anderzijds een groter abces of cellulitis. Ze pasten blokrandomisatie toe (met variabele grootte) waarbij de toewijzing geheim bleef voor patiënten en onderzoekers, alleen niet voor de apotheker die de correcte dosis moest bepalen. De geneesmiddelen waren identiek en ook de smaak van de pediatrische oplossing werd gemaskeerd. In de co-trimoxazolgroep werd 's middags een placebo toegediend. De dosis clindamycine (3 maal 300 mg per dag) lag tussen de minimale (600 mg per dag) en de maximale (1,8 g per dag) door het BCFI aanbevolen dosis, en was lager dan de dosis die BAPCOC aanbeveelt (1,2 g per dag).

Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande er verschillen waren op het vlak van resistentie, kon men geen verschil vaststellen voor klinische genezing. In het totaal ging het echter maar over 28 resistente patiënten. 11 van de 15 patiënten in de clindamycinegroep met clindamycine-resistente SA werden genezen verklaard en het verschil met de clindamycinegevoelige infecties was niet statistisch significant ($p=0,06$). Zoals de auteurs vermelden, is de werkzaamheid van de 2 antibiotica niet verschillend bij patiënten met een abces >5 cm (46% van de geïncludeerde patiënten), maar de resultaten kunnen ook betekenen dat incisie en drainage alleen eveneens effectief zijn. Placebogecontroleerde studies zullen dat moeten uitklaren. De auteurs vermelden geen resultaten voor de subgroep van patiënten met een klein abces (<5 cm, 317 patiën-

ten), bij wie men antibiotica ook vergeleek met placebo. Voor deze groep patiënten is het nut van antibiotica bovenop drainage of incisie (nog) minder goed aangetoond. Bij patiënten met cellulitis is een kweek niet mogelijk en in de hier besproken studie ging het om 80% van de patiënten. Meestal is *Streptococcus pyogenes* de vermoedelijke verwekker⁵. In de hier besproken studie lijkt co-trimoxazol effectief bij cellulitis (en dus ook werkzaam tegen *Streptococcus pyogenes*).

Ongewenste effecten

De incidentie van ongewenste effecten is gelijklopend met beide antibiotica. De populatie is gemiddeld wel relatief jong (27,1 jaar), de steekproef is beperkt en patiënten met co-morbiditeit waren uitgesloten. We weten niet hoeveel ouderen (bv. 65-plussers) deelnamen aan de studie. We kunnen dus niet uitsluiten dat bij populaties met meer risico's (vooral ouderen) de aard en de incidentie van de ongewenste effecten van beide antibiotica wel verschillend zijn. Clindamycine verhoogt het risico van infectie door *Clostridium difficile*, waarvan de ernst kan toenemen bij immuungecompromiteerde patiënten en ouderen⁶. Sulfamethoxazol, trimethoprim en clindamycine in combinatie met sommige andere geneesmiddelen verhogen het risico van neutropenie, zelfs agranulocytose bij ouderen, en nieuwe infecties⁷. Trimethoprim verhoogt het risico van hyperkaliëmie⁸. Dat zijn allemaal redenen om de noodzaak en de keuze van een antibioticum goed te overwegen.

Referenties

- Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl2):S84-93.
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. BMC Infect Dis 2013;13:252.
- WIV. Nationale surveillance van Methicilline-Resistente Staphylococcus aureus (MRSA).
- BAPCOC. MRSA in de ambulante praktijk. In: Belgische gids voor anti-infectieuzen behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee.
- Eells SJ, Chira S, David CG, et al. Non-suppurative cellulitis: risk factors and its association with Staphylococcus aureus colonization in an area of endemic community-associated methicillin-resistant S. aureus infections. Epidemiol Infect 2011;139:606-12.
- Inhibiteurs de la pompe à protons : infections à Clostridium difficile. Rev Prescr 2013;33:432-4.
- Neutropénies sévères et agranulocytoses d'origine médicamenteuse. Rev Prescr 2011;31:110-5.
- Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. CMAJ 2015;187:E138-43.

Productnamen

- clindamycine : Clindamycine EC®, Clindamycine Fresenius Kabi®, Clindamycine Sandoz®, Dalacin C®
- co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim): Bactrim®, Eusaprim®

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat clindamycine en co-trimoxazol op het vlak van werkzaamheid en veiligheid nuttig kunnen zijn voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties bij een selecte groep kinderen en volwassenen. De prevalentie van MRSA was zeer hoog en er is niet vergeleken met andere antibiotica.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van cellulitis en erysipelas beveelt de antibiotica-gids van BAPCOC op basis van expertconsensus in eerste instantie flucloxacilline aan en clindamycine bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie⁴. Deze keuze kan in vraag gesteld worden bij vermoeden van een MRSA-infectie, maar dat is in België meestal niet het geval. De antibiotica-gids verduidelijkt in welke omstandigheden men bedacht moet zijn op een MRSA-infectie en wanneer een keuze voor clindamycine of co-trimoxazol verantwoord is⁴: patiënten met een verhaal van (eerdere) MRSA-infectie bij henzelf, hun gezinsleden of contactpersonen in een gesloten gemeenschap (kinderopvang, kazerne, gevangenis) of sportclub en bij patiënten die onlangs in het buitenland verbleven. Verder vermeldt de gids: 'huidabcessen kunnen ambulante behandeld worden met incisie en drainage, al dan niet aangevuld met orale antibiotica' (nvd: cellulitis en erysipelas zijn hier uitgesloten vermits ze sowieso antibiotica vereisen volgens de gids). De hier besproken studie in een context van hoge MRSA-prevalentie bevestigt dat clindamycine en co-trimoxazol even nuttig zijn. De vraag blijft open of het nuttig is om antibiotica toe te voegen na incisie en drainage van het abces.

Procesevaluatie van complexe interventies

• Complexe interventies en interpretatie van de resultaten

Rookstop of gewichtsvermindering bij obesitas vragen soms complexe interventies voor specifieke doelgroepen (bv. op een school). Dat zijn over het algemeen interventies bestaande uit meerdere componenten die op elkaar inwerken. Bijkomende problemen van implementatie en het grote aantal organisationele niveaus doen de complexiteit nog toenemen¹. Als de werkzaamheid van een interventie in een bepaald domein aangetoond is in een RCT, moet nog onderzocht worden of deze interventie ook effectief is in een andere context en dat is een bijzonder moeilijke onderzoeksvraag bij complexe interventies. Op dat moment wordt binnen RCT's de procesevaluatie zeer belangrijk in termen van de kwaliteit van de interventie, een correcte uitwerking (betrouwbaarheid van de interventie: respect voor het protocol en de kenmerken van de implementatie), etiologische aspecten en contextuele factoren die het effect van de resultaten of de effectgrootte kunnen beïnvloeden². Bij de procesevaluatie moet ook aandacht besteed worden aan de extrapoleerbaarheid van de interventie, met onderzoek naar eventuele factoren die het effect kunnen afremmen of in gunstige zin beïnvloeden. De interactie tussen de context en de interventie kan soms zeer complex zijn. Een groep onderzoekers met veel ervaring en kennis op het vlak van evaluatie van complexe interventies ontwikkelde voor de Medical Research Council in het Verenigd Koninkrijk een voorstel van richtlijn voor de procesevaluatie van complexe interventies³. De BMJ publiceerde begin 2015 een overzicht van de kernpunten en een samenvatting van de aanbevelingen van deze richtlijn en illustreerde dit aan de hand van 1 casestudie⁴.

• Kernpunten bij de procesevaluatie en aanbevelingen

De procesevaluatie van een interventie moet gebaseerd zijn op 3 kernfuncties: de implementatie, de mechanismen waardoor verandering ontstaat en de context.

De volledige richtlijn is te raadplegen via internet³. We beperken ons in dit artikel tot enkele aanbevelingen die vooral relevant kunnen zijn voor wie niet zeer vertrouwd is met deze vorm van evaluatie (zie tabel hiernaast).

Besluit

Deze samenvatting van de richtlijn over procesevaluatie bij complexe interventies is zeer technisch en staat ver af van de bezorgdheden van de meeste eerstelijnsverleners. Ze toont aan dat er bij de procesevaluatie van complexe interventies heel wat elementen komen kijken. Bij patiënten die geconfronteerd worden met frequente en complexe problemen die een risico vormen voor hun gezondheid, staan zorgverleners soms met lege handen. Daarom is het misschien toch nuttig om kennis te maken met deze lijst van items waarmee we de haalbaarheid van complexe interventies in ons gezondheidszorgsysteem kunnen evalueren.

Plannen van de procesevaluatie

- zorgvuldig de parameters bepalen van de relaties met de personen of organisaties die de interventie ontwikkelen, toepassen en evalueren
- verzekeren dat het onderzoeksteam voldoende expertise heeft in kwantitatieve en kwalitatieve onderzoeksmethoden
- de mate van integratie of splitsing bepalen tussen de teams die het proces evalueren en deze die de resultaten evalueren.

Uittekenen en uitwerken van de procesevaluatie

- de interventie, de toepassingsmodaliteiten en de mechanismen waardoor verandering mogelijk is, duidelijk omschrijven, in een specifieke context
- de belangrijkste onzekerheden identificeren en de belangrijkste onderzoeksvragen bepalen rekening houdend met de initiële hypothesen
- geschikte onderzoeksmethoden kiezen om de onderzoeksvragen te beantwoorden (kwantitatieve, kwalitatieve); gegevens verzamelen zowel voor de hele populatie als voor subgroepen en op verschillende tijdstippen van de interventie.

Analyse

- kwantitatieve informatie geven in functie van een al dan niet juist opzet, van een al dan niet volledige toepassing van de interventie, en van het al dan niet bereiken van de vooropgestelde doelgroep
- voor deze elementen de variatie vermelden tussen verschillende centra en/of patiënten
- het effect bepalen van de implementatie of van de contextuele factoren op de resultaten
- kwalitatieve gegevens op verschillende momenten van de studie evalueren, zodat de items die eerder ter sprake kwamen later beter kunnen onderzocht worden
- verzekeren dat kwalitatieve en kwantitatieve analyses op elkaar afgestemd zijn (bv. kwalitatieve data gebruiken om kwantitatieve gegevens te verklaren)
- procesgegevens analyseren en rapporteren vooraleer de resultaten bekend zijn
- duidelijk vermelden of het genereren van de hypothesen na de procesevaluatie, al dan niet met kennis van de resultaten gebeurde.

Rapportering van de resultaten

- nagaan of er rapporteringsrichtlijnen bestaan die aangepast zijn aan de gebruikte methoden
- onderscheid maken tussen bevindingen die nuttig zijn voor beleidsmakers en deze die nuttig zijn voor practici
- wanneer de publicatie van een procesevaluatie over verschillende artikels verspreid is, moet er telkens verwezen worden naar een volledig rapport om het verband tussen de globale en de afzonderlijke evaluatie duidelijk te maken.

Bron tabel: Moore GF, Audrey S, Barker M, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. BMJ 2015;35:h1258⁴.

Referenties

1. Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. BMJ 2000;321:694-6.
2. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. BMJ 2008;337:a1655.
3. New Medical Research Council guidance for process evaluation of complex interventions. Population Health Sciences Research Network, 2014.
4. Moore GF, Audrey S, Barker M, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. BMJ 2015;35:h1258.

Bias door selectieve vermelding van de resultaten

[Eng: Selective reporting bias]

Dit is een vorm van vertekening die kan optreden wanneer onderzoekers bij de publicatie niet de volledige resultaten vermelden. Voorbeelden: onderzoekers vermelden alleen de statistisch significante resultaten, of vermelden andere primaire uitkomstmaten dan deze die voorzien zijn in het protocol, of vermelden de vastgestelde ongewenste effecten niet.

Bonferroni-correctie

[Syn: multipliciteit]

Wanneer men in een studie meerdere uitkomsten analyseert, neemt de kans toe op het vinden van een toevallige significante uitkomst. Door een p-waarde van 0,05 als grens voor significantie te hanteren, zouden we onterecht kunnen besluiten dat er voor één van deze uitkomsten een significant verschil tussen groepen bestaat. Om hiervoor te corrigeren moet men de significantiegrens, de p-waarde, aanpassen. De 'Bonferroni correctie' stelt dat de α (en dus ook de p-waarde, die als statistisch significant wordt beschouwd) moet worden gedeeld door het aantal vergelijkingen waarvoor men toetst. Dus wanneer 2 uitkomsten worden getoetst, is de significantiegrens $0,05/2 = 0,025$.

Cross-sectioneel onderzoek

[Syn: Transversaal onderzoek, prevalentieonderzoek, dwars-snedonderzoek]

Dit is een vorm van observationeel onderzoek waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden van cross-sectioneel onderzoek zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: Concealment of allocation]

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

Imputatie van ontbrekende gegevens

Wanneer voor sommige variabelen gegevens bij sommige personen ontbreken, kunnen de resultaten van een analyse vertekend worden. Statistici hebben verschillende technieken ontwikkeld, gebaseerd op de hypothese dat de gegevens bij toeval ontbreken: benaderingen gebaseerd op de likelihood ra-

tio, gewogen schattingen of (meer gebruikt) de meervoudige imputatie. Bij meervoudige imputatie worden de data meerdere malen geïmputeerd en wordt er rekening gehouden met de onzekerheid in de geïmputeerde waarde.

Intention to treat - ITT

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

Interkwartiele afstand

[Eng: Interquartile range - IQR]

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

Likertschaal

[Eng: Likert scale]

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

Performance bias

Performance bias kan een rol spelen wanneer de patiënten in een zelfde groep naast de te onderzoeken behandeling nog andere behandelingen krijgen die niet voor iedereen in de groep hetzelfde zijn.

Pre-post studie

Hierbij onderzoekt men verschillende behandelingen door patiënten die een behandeling kregen in een bepaalde periode te vergelijken met patiënten die in een daaropvolgende periode een andere behandeling kregen. Wanneer dezelfde patiënten in de eerste ('before') en tweede ('after') periode worden onderzocht, is het design krachtiger doordat de groepen vergelijkbaar zijn.

Recall bias

Recall bias kan aanwezig zijn wanneer een patiënt zich een belangrijk gegeven niet herinnert.

Response bias

Men spreekt van response bias wanneer sommige personen akkoord zijn met bepaalde uitspraken, ongeacht de inhoud ervan, of wanneer de respondenten alleen sociaal wenselijke antwoorden geven.

NIEUWE KORTE BESPREKINGEN OP DE WEBSITE



Anticoagulatie stopzetten na een eerste spontane veneuze trombo-embolie: geen recidiefrisico bij een negatieve D-dimeertest?

Referentie

Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D, et al; D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162:27-34.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze studie toont aan dat een negatief resultaat van een snelle en binaire D-dimeertest, dat na 1 maand nog eens bevestigd wordt, de optie om na 3 tot 7 maanden te stoppen met de anticoagulatetherapie kan ondersteunen bij vrouwen maar niet bij mannen met een spontane VTE. De drempel van 'aanvaardbare' recidiefrequentie is echter gebaseerd op consensus. Het lijkt ons meer aangewezen om, afhankelijk van het recidiefrisico en van het bloedingsrisico, in overleg met de patiënt te beslissen om de anticoagulatetherapie al dan niet verder te zetten.

Hulpmiddelen om de geneesmiddelentoe-diening te optimaliseren: zijn reconciliatie en beoordeling van het geneesmiddelengebruik klinisch nuttige instrumenten?

Referentie

Lehnbom EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JL. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *Ann Pharmacother* 2014;48:1298-312.

Duiding

Catherine De Monie en Annemie Somers, pharmaciennes hospitalières

Besluit

Dit systematisch literatuuroverzicht includeert studies van geringe methodologische kwaliteit en kan geen klinisch relevante voordelen aantonen van medicatiereconciliatie en medicatiebeoordeling voor de patiënt. We weten evenmin in welke zorgcontext deze interventies best opgezet worden. Om conclusies te kunnen trekken zijn er methodologisch goed opgezette RCT's nodig met resultaten die extrapolatiebaar zijn naar ons gezondheidszorgsysteem.

Opsporing van colorectale kanker: werkzaamheid van de immunochemische fecale occult bloedtest (iFOBT)

Referentie

Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;64:784-90.

Duiding

Bruno Verstraete, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Besluit

Dit ecologisch observationeel onderzoek suggereert dat colorectale kankerscreening met de iFOBT effectief kan zijn bij 50- tot 69-jarigen. Per definitie moeten we deze resultaten zeer voorzichtig interpreteren en kan het oorzakelijke verband niet bevestigd worden. We kunnen de resultaten ook niet zomaar extrapoleren naar de Belgische context.

COPD: indacaterol beter dan placebo en dan andere langwerkende bèta-2-mimetica?

Referentie

Ceake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 1.

Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Pneumologie, CHU-Vésale, Charleroi

Besluit

Deze systematische review is methodologisch goed opgezet en includeert 13 studies waarvan er 12 gefinancierd werden door de producent van indacaterol, maar volgens de auteurs is het risico van bias gering. Bij patiënten met COPD is de verbetering in ESW en in kwaliteit van leven met indacaterol statistisch significant en klinisch relevant beter dan met placebo. Indacaterol heeft echter geen meerwaarde ten opzichte van andere langwerkende bèta-2-mimetica.

Dementie opsporen: MMSE vergeleken met andere cognitieve testen

Referentie

Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1450-8.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit onderzoekt de performantie van de vele testen voor het opsporen van dementie. Van de 11 best onderzochte testen is de MMSE de meest gebruikte. De diagnostische performantie van de MMSE is vergelijkbaar met deze van de Mini-Cog en de ACE-R, maar deze laatste 2 testen zijn gebruiksvriendelijker. De aantonende kracht van de 3 testen is goed, maar de uitsluitende kracht van de MMSE is minder goed en deze van de Mini-Cog en de ACE-R is goed.