



Minerva

10

december 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

Minerva stopt op papier.... maar is alert! 117

MINERVA

Is urotherapie aangewezen als eerstelijnstherapie
voor kinderen met bedplassen? 118

Marie-Astrid Denys

Topisch pimecrolimus als behandeling
voor atopische dermatitis bij zuigelingen,
peuters en kleuters 120

Marie-Anne Morren

Een HPV-zelftest als laagdrempelig alternatief
voor een uitstrijkje? 122

Veronique Verhoeven

Gepersonaliseerde zorgplanning voor
volwassenen met chronische
gezondheidsproblemen 124

Pauline Boeckstaens

Hoe rosacea behandelen? 126

Tom Poelman

EBM-BEGRIPPEN

De keuze en betekenis van primaire en
secundaire uitkomstmaten in systematische
reviews 128

Barbara Michiels

VERKLARENDE WOORDENLIJST 129



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 Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Medewerkers aan dit nummer

- Paul De Cort, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman

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 verschijnen 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.

Minerva stopt op papier... maar is alert!

Als u deze titel leest, begint u aan de laatste versie van Minerva op papier. We evolueren naar een digitale samenleving en Minerva gaat mee met de tijd! In de toekomst willen we de bomen ontzien, en de uitgespaarde kosten voor drukwerk en verspreiding besteden aan een nog betere kwaliteit en toegankelijkheid van het tijdschrift.

Elke maand als nieuwsbrief in uw inbox

In die brief, de Alert, bieden we recente wetenschappelijke literatuur aan in een vorm die u toelaat om de resultaten onmiddellijk in uw praktijk te gebruiken. Onze redactie selecteert voor u artikels uit 40 belangrijke tijdschriften op basis van vooraf vastgelegde criteria. Deze criteria hebben betrekking op de klinische relevantie van het onderwerp voor de ambulante zorg en het design van de beschreven studies. Onze deskundige collega's (huisartsen, apothekers, maar ook specialisten, kinesitherapeuten, verpleegkundigen, psychologen...) vatten die artikels samen, beoordelen de methodologische kwaliteit en interpreteren de resultaten. Na peer review door onze redactie worden de studieresultaten tegen het licht gehouden en geven we aan of de bestaande aanbevelingen over dit onderwerp (bijvoorbeeld van Duodecim, SSMC, Domus Medica, NHC) bijgestuurd moeten worden. Voorlopig bestaat de redactie uit huisartsen en apothekers, maar we plannen een snelle uitbreiding met andere disciplines.

Een veranderend landschap

We nodigen u heel graag uit om onze tweetalige en performante website te bezoeken. U kan hier al onze duidingen op een transparante en interactieve manier vinden en lezen. Bovendien vindt u daar ook een overzicht met de nodige uitleg van de meest voorkomende methodologische begrippen in het landschap van Evidence-Based Medicine. Integratie van de vele verschillende wetenschappelijke bronnen zal in de toekomst het landschap bepalen. Nu reeds kan je als huisarts vanuit het EMD via de Evidence Linker naar de juiste richtlijn op EBMPPracticeNET surfen of naar aanbevelingen van andere bronnen. Minerva wil hieraan meewerken door duidingen van recente literatuur via deze weg ter beschikking te stellen. En misschien nog belangrijker, we willen ook meehelpen om de patiënt wetenschappelijk ondersteunde informatie aan te bieden in samenwerking met de website van Gezondheid & Wetenschap.

Nieuwe lezers en gebruikers

Niet alleen de redactie zal uitbreiden. We willen met ons onlineproduct veel meer lezers bereiken. De eerstelijnsgezondheidszorg organiseert zich meer en meer in samenwerkingsverbanden zoals groepspraktijken en multidisciplinaire

eerstelijnscentra. De wetenschappelijke boodschap van Minerva is ook relevant voor andere disciplines die actief zijn in de eerste lijn. Daarom zullen we Minerva ook verspreiden naar die beroepsgroepen die vaak met de huisarts samenwerken zoals verpleegkundigen, kinesisten en apothekers. Ook voor hen willen we een vaste waarde worden in hun inspanningen om bij te blijven.

Het adagium "jong geleerd is oud gedaan" geldt nog steeds. We zullen studenten en de docenten van de verschillende bachelor- en masteropleidingen (artsen, kinesitherapie, verpleeg- en vroedkunde, apothekers) aanspreken. Ook de master-na-masteropleidingen van huisartsen, medische specialisten en verpleegkundigen en dergelijke meer komen in het vizier. Deze studenten verrichten vaak reeds patiëntenzorg en Minerva kan zeker antwoorden bieden op de vele klinische vragen die een student zich tijdens de opleiding stelt. Met de meest recente studiegegevens (als aanvulling op de bestaande richtlijnen) of met methodologische uitleg over veel voorkomende methodologische begrippen, moet Minerva voor hem een eerstelijns hulpinstrument worden.

Ten slotte

Minerva is een mooie bron van zeer hoogwaardige informatie. De raad van bestuur en het redactiecomité willen dat u er op een vlotte en gemakkelijke manier van kan genieten. Niet langer op papier maar meteen in uw inbox. Als u nog niet geregistreerd bent op onze website, doe het dan nu al via www.minerva-ebm.be.

Wij wensen u een fijn oudjaar en veel goede gezondheidszorg in de jaren die komen!

Roy Remmen, voorzitter
 Didier du Boullay, vice-voorzitter
 An De Sutter, secretaris
 Bert Aertgeerts, penningmeester
 Jan De Maeseneer, bestuurder
 Luc Ailliet, bestuurder
 Marc Lemiengre, hoofdredacteur
 Michel De Jonghe, adjunct-hoofdredacteur
 Tom Poelman, adjunct-hoofdredacteur

Is urotherapie aangewezen als eerstelijns therapie voor kinderen met bedplassen?

Achtergrond

Bij kinderen met bedplassen bevelen experts urotherapie aan alvorens een plaswekker of desmopressine als behandeling in te zetten¹. Het effect van urotherapie, een verzameling van adviezen om detrusoroveractiviteit te voorkomen (regelmatige mictie, goede houding bij mictie, gezonde drinkgewoontes, behandeling van constipatie), is momenteel enkel aangetoond bij kinderen met urine-incontinentie overdag².

Samenvatting

Duiding

Marie-Astrid Denys,
Dienst urologie, Universitair Ziekenhuis Gent

Referentie

Cederblad M, Sarkadi A, Engvall G, Nevéus T. No effect of basic bladder advice in enuresis: a randomized controlled trial. *J Pediatr Urol.* 2015;11:153.e1-5.

Bestudeerde populatie

- 40 kinderen met een mediane leeftijd van 6 jaar (range 6 tot 8 jaar), 29 jongens en 11 meisjes, met enuresis nocturna gedurende minstens 8 van de 14 nachten (mediaan 14 met range 8 tot 14); gerekruteerd in 2 pediatrie poliklinieken van april 2012 tot april 2014
- exclusiecriteria: urine-incontinentie overdag, vroeger reeds behandeling gehad voor urine-incontinentie overdag, vroeger reeds behandeld met plaswekker, reeds tweedelijnsbehandeling gehad voor enuresis nocturna, urologische afwijkingen.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde gecontroleerde **open-label** studie met twee groepen:
 - ~ groep A (n=20): kreeg gedurende 1 maand urotherapie, gevolgd door een behandeling met plaswekker gedurende 8 weken
 - ~ groep B (n=20): kreeg een behandeling met plaswekker gedurende 8 weken
- urotherapie bestond uit: het geven van juiste informatie over de incidentie en de pathogenese van enuresis nocturna; adviseren om overdag regelmatig te urineren, 's avonds minder te drinken, al zittend te plassen, voldoende te bewegen en niet-effectieve behandelingen voor enuresis nocturna te stoppen
- vóór randomisatie ondergingen alle deelnemers een klinisch onderzoek door een pediater om onderliggende aandoeningen en constipatie op te sporen, werd constipatie behandeld, gebeurde een uroflowmetrie en een bepaling van het post-mictionele residu, werd gevraagd om een mictiedagboek (registratie van aantal natte/droge nachten + symptomen van de lagere urinewegen overdag) gedurende 14 dagen in te vullen en gedurende 48 uur de geplaste volumes + de nachtelijke urineproductie (via gewicht pampers) te meten.

Uitkomstmeting

- het verschil in aantal natte nachten tussen de start van de studie en de laatste 14 dagen vóór het beëindigen van de urotherapie in groep A

Klinische vraag

Wat is het effect van urotherapie en vergroot urotherapie het succes van de plaswekkermethode op bedplassen bij kinderen?

- het verschil in aantal natte nachten tussen de start van de studie en de laatste 14 dagen vóór het beëindigen van de behandeling met plaswekker in groep A en B.

Resultaten

- het aantal natte nachten daalde in groep A van 11,95 (SD 2,5) naar 10,5 (SD 4,8) ($p=0,089$) na urotherapie
- het aantal natte nachten daalde in groep A van 11,95 (SD 2,5) naar 5,6 (SD 5,36) ($p<0,001$) en in groep B van 12,55 (SD 2,3) naar 4,85 (SD 5,38) ($p=0,001$) na behandeling met plaswekker ($p=0,74$ voor het verschil tussen groep A en groep B).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de aanbeveling om alle kinderen met enuresis nocturna blaastrening als eerstelijnsbehandeling te geven niet langer ondersteund kan worden. In plaats daarvan bevelen ze aan om bij deze kinderen onverwijld te starten met desmopressine of de plaswekker als behandeling.

Financiering van de studie de eerste auteur wordt gesponsord door de Aleris Foundation en de Gillbergiska Foundation.

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

Methodologische beschouwingen

Deze open-label studie heeft een aantal belangrijke methodologische tekortkomingen. Zo krijgen we geen informatie over de manier van randomisatie. Waarschijnlijk is deze wel correct gebeurd want er waren geen statistisch significante verschillen in basiskarakteristieken (leeftijd, geslacht, mictiefrequentie overdag, gemiddeld en maximaal plasvolume overdag, maximaal plasvolume, enuresis volume, nachtelijke urineproductie tijdens natte nachten) tussen beide groepen. Echter is het niet duidelijk of de aanwezigheid van urinaire symptomen (zoals urgency) overdag tussen beide groepen gelijk verdeeld was.

Beide groepen startten op een verschillend tijdstip met de plaswekker. De auteurs verdedigen deze keuze door te stellen dat het ethisch niet te verantwoorden is om kinderen met enuresis nocturna gedurende één maand elke vorm van behandeling te ontzeggen. Vooraf wordt een **power**berekening uitgevoerd, maar de drempel voor een klinisch relevant verschil is louter gebaseerd op consensus. Ten slotte controleerde men onvoldoende in hoeverre de adviezen in de urotherapie-groep daadwerkelijk gevolgd zijn. Volgens de onderzoekers zou een striktere opvolging door bijvoorbeeld telefonische contacten of bezoeken aan het centrum echter als een interventie op zich beschouwd kunnen worden.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat urotherapie noch als monotherapie het aantal natte nachten vermindert, noch als adjuvante behandeling het effect van de plaswekker vergroot bij kinderen met bedplassen zonder urinaire incontinentie overdag. De onderzoekers includeerden echter ook kinderen met symptomen van urgency (toe-

genomen aandrang). Nochtans is het aangewezen om kinderen met niet-monosymptomatische enuresis nocturna (NMEN) naar een gespecialiseerd centrum door te verwijzen omdat zij zowel op klinisch, therapeutisch als pathogenetisch vlak verschillen van kinderen met monosymptomatische enuresis nocturna (MEN)^{3,4}.

Het uitblijven van een effect van urotherapie zou men ook kunnen wijten aan het onvoldoende of onvoldoende lang toepassen van de adviezen (*zie hoger*). Niettegenstaande een statistisch significant effect van de plaswekkermethode in beide groepen, is het niet duidelijk of een plaswekker voor alle deelnemers de beste therapie was. Bij een normale nachtelijke urineproductie maar lage blaascapaciteit zou een plaswekker te verkiezen zijn, terwijl men bij een verhoogde nachtelijke urineproductie en normale of kleine blaascapaciteit respectievelijk desmopressine en de combinatie desmopressine en plaswekker vooropstelt.

Referenties

1. Neveus T, Eggert P, Evans J, et al; International Children's Continence Society. Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010;183:441-7.
2. Hoebeke P, Bower W, Combs A, et al. Diagnostic evaluation of children with daytime incontinence. *J Urol* 2010;183:699-703.
3. Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
4. Butler RJ, Holland P. The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34:270-7.
5. Boomsma LJ, Van Dijk PA, Dijkstra RH, et al. NHC-Standaard Enuresis nocturna (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:663-71.
6. Enuresis bij een kind. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24.8.2009.

Besluit van Minerva

Deze open-label RCT besluit dat urotherapie als eerstelijnsbehandeling bij kinderen met bedplassen het aantal natte nachten niet reduceert en het effect van de plaswekkermethode niet beïnvloedt. Gezien de methodologische tekortkomingen van deze studie is er nood aan toekomstige goed opgezette studies om deze resultaten te bevestigen of te ontkrachten alvorens de huidige richtlijnen hieromtrent eventueel aan te passen.

Voor de praktijk

Een goed gesprek met kind en ouder(s) vormt de basis voor een effectieve interventie bij enuresis nocturna. Vervolgens kan men starten met een minder intensieve gedragstherapeutische methode (zoals de kalender- of de motivatiemethode), eventueel gevolgd door een meer intensieve methode (zoals blaastraining en de plaswekkermethode). Bij onvoldoende effect kan een mictiedagboek nuttig zijn om de keuze van de behandeling te bepalen⁵. Als niet-medicamenteuze behandelingen hebben gefaald kan eventueel medicatie zoals desmopressine worden voorgeschreven^{5,6}. Deze studie met belangrijke methodologische tekortkomingen stelt het nut van urotherapie (bestaande uit voorlichting en aangevuld met adviezen in verband met drink- en plasgewoontes) als behandeling voor bedplassen in vraag en bevestigt het nut van de plaswekkermethode.

Topisch pimecrolimus als behandeling voor atopische dermatitis bij zuigelingen, peuters en kleuters

Achtergrond

Om de opflakkingen en de chronische huidinflammatie bij kinderen met atopische dermatitis te onderdrukken worden topische corticosteroiden als eerste lijnsbehandeling voorgesteld^{1,2}. Gezien de bezorgdheid van 80% van de patiënten en zorgverleners over het gebruik van topische corticosteroiden en vermits een derde van de patiënten niet-compliant is omwille van bijvoorbeeld ongewenste effecten³, groeit de nood aan een alternatieve behandeling. Hiervoor komen de topische calcineurine inhibitoren zoals pimecrolimus in aanmerking.

Samenvatting

Duiding

Marie-Anne Morren, (pediatrisch) dermatoloog, Universitair Ziekenhuis Leuven

Referentie

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd C, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.

Bestudeerde populatie

- 2439 zuigelingen tussen 3 en 12 maanden oud met atopische dermatitis, gediagnosticeerd op basis van de voor jonge kinderen aanbevolen **criteria van Seymour**, zich uitbreidend over meer dan 5% van het lichaamsoppervlak en met een **Investigator's Global Assessment (IGA)-score** van 2 tot 3 op 5 (mild tot matig)
- exclusiecriteria: gebruik van systemische corticosteroiden, immunosuppressiva, cytostatica of fotherapie in de voorbije 4 weken; gebruik van tacrolimus of pimecrolimus in de voorbije 2 weken; gebruik van topische corticosteroiden in de voorbije 3 dagen; immuungecompromitteerde patiënten; voorgeschiedenis van maligniteiten; aanwezigheid van virale huidinfecties of klinisch gesurinfecteerd atopisch eczeem.

Onderzoeksoptzet

- **open-label** multicenter gerandomiseerde studie met twee parallele groepen:
 - ~ groep 1 (n=1 205) kreeg crème met pimecrolimus 1%
 - ~ groep 2 (n=1 213) kreeg crème of zalf met zwak werkzaam corticosteroid (zoals hydrocortison acetaat 1%) of met matig werkzaam corticosteroid (zoals hydrocortison butyraat 0,1%)
- men zette de studiemedicatie verder tot het eczeem volledig verdwenen was of tot zolang de bijsluiter het gebruik toeliet; bij heropflakking van het eczeem herstelde men de studiemedicatie; bij onvoldoende effect mocht men pimecrolimus vervangen door topische corticosteroiden; naast de studiemedicatie kregen alle kinderen een hydraterende onderhoudsbehandeling
- evaluatie van de effectiviteit door bepaling van IGA-score en aangetaste lichaamsoppervlakte; meting van gewicht en lengte tijdens regelmatige consulten in het ziekenhuis
- registratie van ongewenste effecten en opvolging van immuniteit (via meting van antistofniveaus tegen toegediende vaccins, humorale en cellulaire immuunrespons en T-celfunctie)
- duur van de follow-up: 5 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil in voorkomen van klinisch relevante en frequent voorkomende ($\geq 5\%$) ongewenste effecten tussen topisch pimecrolimus en topische corticosteroiden

Klinische vraag

Wat is gedurende vijf jaar de veiligheid en de effectiviteit van topisch pimecrolimus versus topische corticosteroiden voor de behandeling van milde tot matige atopische dermatitis bij zuigelingen, peuters en kleuters?

- secundaire uitkomstmaat: het verschil in effectiviteit tussen topisch pimecrolimus en topische corticosteroiden
- alle patiënten met minstens één applicatie van de medicatie werden in de analyse opgenomen.

Resultaten

- geen verschil tussen de pimecrolimus- en de corticosteroiden-groep in de incidentie van de meest frequent voorkomende ongewenste effecten, van klinisch relevante ongewenste effecten (zoals bacteriële en virale infecties) en van ernstige ongewenste effecten (20,5% versus 17,3%) en ernstige infecties (13% versus 12,4%)
- 0,6% van de pimecrolimus- versus 1% van de corticosteroiden-groep stopte de behandeling omwille van ongewenste effecten
- geen verschil tussen beide groepen in antistofrespons na toediening van een derde dosis Hib-vaccin, in stijging van immunoglobulines en daling van perifere T- en B-lymfocyten, in percentage positieve huidtesten voor *Candida* en in T-celfunctie
- geen verschil tussen beide groepen in lengte en groei
- geen verschil tussen de pimecrolimus- en de corticosteroiden-groep in globale en faciale IGA <2 ($>50\%$ in beide groepen) en in aangetaste lichaamsoppervlakte (van 16% naar $<5\%$) na 3 weken en in globale en faciale IGA <2 ($>85\%$ in beide groepen) na 5 jaar
- mediane expositie aan topische corticosteroiden bedroeg 7 dagen in de pimecrolimus- en 178 dagen in de corticosteroiden-groep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een langetermijnbehandeling van milde tot matige atopische dermatitis met pimecrolimus of topische corticosteroiden veilig is en het immuunsysteem niet beïnvloedt. Pimecrolimus was corticosteroidsparend. De gegevens suggereren dat pimecrolimus en topische corticosteroiden even effectief zijn en onderbouwen het gebruik van pimecrolimus als eerstelijnsbehandeling bij zuigelingen, peuters en kleuters die lijden aan milde tot matige atopische dermatitis.

Financiering van de studie Novartis Pharmaceuticals en Meda Pharma.

Belangenconflicten van de auteurs verschillende auteurs hadden banden met Novartis, Meda Pharma, Astellas of Valeant.

Methodologische beschouwingen

Deze pragmatische studie, die zeer goed aanleunt bij de dagelijkse praktijk van de behandeling van atopische dermatitis bij jonge kinderen⁴, heeft een aantal methodologische tekortkomingen. Zo krijgen we weinig informatie over de randomisatieprocedure, behalve dat men **stratificeerde** volgens centrum en leeftijdsgroep (tussen 3 en 6 maanden versus tussen 6 en 12 maanden). Demografische kenmerken en ernst van het eczeem bij de start van de studie zijn echter wel vergelijkbaar tussen beide groepen. De steekproefgrootte is berekend om met $\geq 80\%$ power een equivalente incidentie van ongewenste effecten tussen beide groepen te kunnen aantonen. Op basis van deze studie is het dus niet mogelijk om uitspraken te doen over de superioriteit op vlak van effectiviteit of veiligheid van één van beide producten⁵. De interventie verliep open label en het is niet duidelijk in hoeverre de effectbeoordelaars geblindeerd waren. Daarom is het niet zeker of de registratie van ongewenste effecten in beide groepen even minutieus verlopen is. Evenmin is het duidelijk of er **crossover** was tussen beide groepen. De evaluatie van de effectiviteit gebeurde wel met objectieve meetinstrumenten. Zowel voor veiligheid als voor effectiviteit werden alle patiënten met minstens één applicatie van de medicatie in de analyse opgenomen. De statistische analyse van de T-celfunctietesten wordt echter niet weergegeven.

Resultaten in perspectief

In deze gerandomiseerde klinische studie met bijna 2500 kinderen met atopische dermatitis zag men geen verschil in ongewenste effecten, noch in de invloed op het immuunsysteem tussen pimecrolimus en topische corticosteroiden. De resultaten van deze studie liggen daarom in lijn met een analoge studie uitgevoerd bij kinderen ouder dan 2 jaar met matig tot ernstig atopisch eczeem. Ook hier zag men geen verschil in immunologische respons op het pneumokokkenvaccin tussen een groep die tacrolimus en een groep die topische cortico-

steroiden kreeg⁶. De bevestiging dat er geen invloed op het immuunsysteem bestaat, doet de vrees dalen dat deze medicatie carcinogeen zou kunnen zijn. Na 5 jaar zag men in de huidige studie slechts 2 patiënten met een maligne aandoening in de corticosteroiden- en 1 met een goedaardige tumor in de pimecrolimus-groep. Eerdere langetermijnstudies van eczeempatiënten behandeld met topische calcineurine-inhibitoren waren reeds geruststellend⁷⁻⁹.

Hoewel hiervoor niet opgezet kon deze studie evenmin een verschil in effectiviteit tussen pimecrolimus en topische corticosteroiden aantonen. Omdat men in de controlegroep niet registreerde in hoeverre men een zwak of matig werkzaam corticosteroid gebruikte, kunnen we de reële sterkte van pimecrolimus niet nauwkeurig inschatten. Kinderen in de pimecrolimus-groep werden wel gemiddeld meer dagen met een actief product (pimecrolimus of topisch corticosteroid) behandeld dan kinderen in de corticosteroiden-groep, wat er misschien toch zou kunnen op wijzen dat pimecrolimus minder goed presteerde. In dit verband vermelden we nog dat een meta-analyse onlangs aantoonde dat de werkzaamheid van tacrolimus beter is dan deze van pimecrolimus¹⁰. Of dit ook geldt voor jonge kinderen is echter nog niet duidelijk. Wat we wel mogen concluderen uit de hier besproken studie is dat pimecrolimus corticosteroidsparend werkt. Tot slot moeten we ook vermelden dat we geen conclusies mogen trekken over de effectiviteit en de veiligheid van pimecrolimus bij kinderen met ernstig eczeem, waar de nood aan topische corticosteroiden hoger is. Het is anderzijds een gemiste kans om in de hier besproken grote studie geen controlegroep zonder actieve behandeling (bijvoorbeeld alleen met hydraterende crème) op te nemen en het voorkomen van astma niet te bestuderen.

Referenties

1. Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MM, et al. NHG-Standaard Eczeem. Huisarts Wet 2014;57:240-52.
2. Atopische dermatitis bij kinderen: klinisch beeld, diagnose en behandeling. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 3.12.2009.
3. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. Br J Dermatol 2011;165:808-14.
4. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? Minerva 2014;13(10):129.
5. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. Minerva 2009;8(7):104.
6. Hofman T, Cranswick N, Kuna P, et al; International Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. Arch Dis Child 2006;91:905-10.
7. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2015;72:992-1002.
8. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology 2007;214:289-95.
9. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. JAMA Dermatol 2015;151:594-9.
10. Martins JC, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7.

Besluit van Minerva

Op basis van deze pragmatische open-label gerandomiseerde klinische studie kunnen we besluiten dat topisch pimecrolimus even veilig en waarschijnlijk even werkzaam is als zwakke tot matig werkzame topische corticosteroiden bij zuigelingen, peuters en kleuters met milde tot matige atopische dermatitis.

Voor de praktijk

De NHC-standaard¹ beveelt aan om vanaf matig ernstig atopisch eczeem (matige roodheid, licht oedeem en krabeffecten) naast een hydraterende crème of zalf te starten met een zwak werkzaam topisch corticosteroid. Het effect van de behandeling wordt na 2 weken geëvalueerd. Bij verbetering moet de behandeling geleidelijk aan afgebouwd worden. Bij verslechtering wordt gestart met een matig werkzaam topisch corticosteroid. De Duodecim-richtlijn beveelt vanaf de leeftijd van 2 jaar pimecrolimus of tacrolimus aan voor therapieresistente atopische dermatitis². De huidige studie toont aan dat topische zwakke tot matig werkzame corticosteroiden en topisch pimecrolimus even veilig en waarschijnlijk even werkzaam zijn bij jonge kinderen met milde tot matige atopische dermatitis. Op dit moment is noch topisch pimecrolimus, noch topisch tacrolimus geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Een HPV-zelftest als laagdrempelig alternatief voor een uitstrijkje?

Achtergrond

In België laat slechts 59% van de doelgroep vrouwen tussen 25 en 64 jaar minstens om de 3 jaar een uitstrijkje voor baarmoederhalskankerscreening afnemen¹. Humaan papillomavirus (HPV)-detectie is gevoeliger maar minder specifiek dan cytologie voor het opsporen van voorstadia van baarmoederhalskanker^{2,3}. Een HPV-zelftest zou als alternatief gebruikt kunnen worden om de participatiegraad voor baarmoederhalskankerscreening te vergroten.

Samenvatting

Duiding

Veronique Verhoeven,
Vakgroep eerstelijns- en
interdisciplinaire zorg,
Universiteit Antwerpen

Referentie

Duke P, Godwin M,
Ratnam S, et al. Effect
of vaginal self-sampling
on cervical cancer
screening rates: a
community-based
study in Newfoundland.
BMC Womens Health.
2015;15:47.

Bestudeerde populatie

- 6 285 niet-zwangere vrouwen tussen 30 en 69 jaar in 3 landelijk gelegen gemeenschappen in Newfoundland (Canada) met vergelijkbare demografische kenmerken zoals beroepsinkomen, ontwikkelingsgraad en participatiegraad voor uitstrijkjes (ongeveer 40%).

Onderzoekopzet

- observationeel prospectief onderzoek met 3 cohorten:
 - ~ cohorte A (n=1 928): kreeg de mogelijkheid om een HPV-zelftest te doen en werd aangespoord om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen; de zelftestkit kon worden afgehaald op enkele publieke plaatsen (zoals ziekenhuizen, apotheken, kapsalons...) of werd aan huis of op het werk geleverd; gebruikte testen werden verzameld in het ziekenhuis of werden opgehaald door een studieverpleegkundige; patiënten kregen ook educatie over het belang van cervixkankerscreening met nadruk op de mogelijkheid van een HPV-zelftest; bij een positieve HPV-test werd aangeraden om bij de eerstelijnsgezondheidswerker een uitstrijkje te laten afnemen
 - ~ cohorte B (n=2 833): kreeg de mogelijkheid om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen; patiënten kregen ook educatie over het belang van cervixkankerscreening met nadruk op het belang van uitstrijkjes
 - ~ cohorte C (n=1 524) kreeg de mogelijkheid om verder uitstrijkjes bij de eerstelijnsgezondheidswerker te laten afnemen zonder bijkomende educatie
- de interventie liep over een periode van 2 jaar
- in alle cohorten berekende men de screeningsgraad (aantal patiënten die gescreend zijn met een zelftest en/of een uitstrijkje) 2 jaar vóór en 2 jaar na de interventie.

Uitkomstmeting

- de verandering in screeningsgraad voor de 3 cohorten
- het verschil in verandering van screeningsgraad tussen de 3 cohorten.

Klinische vraag

Kan een HPV-zelftest als alternatief voor een uitstrijkje de screeningsgraad voor baarmoederhalskanker verhogen?

Resultaten

- de screeningsgraad nam statistisch significant toe met 15,2% in cohorte A ($p < 0,001$) en met 8,5% in cohorte C ($p < 0,01$); de toename van 2,9% in cohorte B was statistisch niet significant
- de toename in screeningsgraad was statistisch significant groter in cohorte A dan in cohorte B ($p < 0,001$); tussen cohorte A en C was er geen statistisch significant verschil in toename ($p = 0,193$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de mogelijkheid tot het afnemen van een HPV-zelftest de screeningsgraad voor baarmoederhalskanker deed toenemen in een landelijke gemeenschap. Vrouwen die de zelftest afnamen, waren over het algemeen tevreden. Het aanbieden van HPV-zelftests kan de deelname aan screening verbeteren, vooral bij vrouwen die niet regelmatig uitstrijkjes laten afnemen.

Financiering van de studie: het Canadian Institute of Health Research en de Research & Development Corporation of Newfoundland and Labrador.

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

Methodologische beschouwingen

De auteurs zijn vrij karig met informatie over de methodologie van hun studie waardoor we de methodologische accuraatheid moeilijk kunnen beoordelen.

Ze selecteerden een relevante onderzoekspopulatie. De gekozen leeftijdsdrempel (>30 jaar) is correct omdat bij jongere vrouwen het aandeel voorbijgaande HPV-infecties veel hoger is waardoor de specificiteit van de HPV-test daalt¹. Ook de keuze voor landelijke regio's is opportuun omwille van de lagere overlevingscijfers voor kanker, onder andere door een lagere toegankelijkheid voor screening. De interventies worden uitgebreid besproken, maar er wordt niet duidelijk vermeld of alle vrouwen met een positieve HPV-test uiteindelijk ook een uitstrijkje lieten afnemen. Zonder deze follow-up is screening immers nutteloos.

Het is niet duidelijk of de interventies at random aan de 3 cohorten zijn toegewezen. In cohorte C was als gevolg van de extra inspanningen op het vlak van cervixkankerscreening door een jonge huisarts en een praktijkverpleegkundige de initiële screeningsgraad net vóór de interventie veel hoger geworden dan in cohorte A en B (72% versus 53%). Daardoor is deze groep eigenlijk geen ideale controlegroep meer. Het educatieprogramma lijkt ook intensiever geweest te zijn in cohorte A dan in cohorte B want volgens een telefonische bevraging hadden er meer vrouwen weet van het lopende screeningsproject (74,6% in cohorte A versus 30,7% in cohorte B).

We weten niet of er een **power**berekening is gebeurd om een verschil in screeningsgraad tussen de cohortes te kunnen aantonen. Ook is niet duidelijk of er voor belangrijke confounders (zoals leeftijdsverschil, inkomen, ontwikkelingsgraad, geslacht van de arts,...) gecorrigeerd is.

Interpretatie van de resultaten

De belangrijkste uitkomstmaat vergelijkt het vóór-na-verschil in screeningsgraad tussen de verschillende cohortes. Het vóór-na-verschil per cohorte kan immers ook veroorzaakt zijn door de bijkomende educatie over cervixkankerscreening. Nog beter was geweest om harde eindpunten te gebruiken zoals het aantal tijdig ontdekte kankers of een verandering in kankerspecifieke mortaliteit. De korte follow-up van slechts 2 jaar maakt deze

uitkomstmeting uiteraard onmogelijk.

Men zag slechts een bescheiden toename van de screeningsgraad in cohorte A. Dit magere resultaat kan onder andere worden verklaard door de lage participatiegraad in cohorte A: slechts 20% (n=168) van de uitgedeelde kits werden teruggestuurd, wat neerkomt op een participatiegraad van slechts 9,5%. Bovendien liet 84,5% van de responders in cohorte A vóór de studie al regelmatig (in de afgelopen 3 jaar) een uitstrijkje afnemen. Het kan dus zijn dat het hier gaat om vrouwen die ofwel opnieuw gescreend moesten worden en deze keer voor de optie zelfafname kozen (maar wellicht gewoon een uitstrijkje hadden laten afnemen, mocht deze optie niet voorhanden geweest zijn), ofwel om vrouwen die naast een uitstrijkje ook een HPV-test afnamen (wat overscreening betekent), ofwel om vrouwen die een zelfafnametest met of zonder uitstrijkje afnamen, terwijl ze dit jaar eigenlijk nog niet gescreend moesten worden (wat ook overscreening betekent). Omgekeerd bleken slechts 26 vrouwen van de responders in cohorte A vooraf onvoldoende (uitstrijkje tussen 3 en 5 jaar geleden) (n=25) of niet gescreend (n=1) te zijn. Deze 26 vrouwen vertegenwoordigen 15,5% van de deelnemers in cohorte A, een proportie die vergelijkbaar is met de 13,9% onder- of niet-gescreende vrouwen in cohorte B die tijdens de studie een uitstrijkje lieten maken. Er waren 7/168 zelftesten positief voor HPV en uiteindelijk werden er bij cytologische controle 2 LSIL letsels (laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie) gevonden, waarvan 1 bij een patiënte die in orde was met haar screeningsstatus en 1 bij een patiënte die onvoldoende gescreend was. Op basis van bovenstaande bevindingen zouden we dus kunnen afleiden dat de toename in screeningsgraad niet klinisch relevant is.

De interventie is bovendien niet extrapoleerbaar naar onze praktijk. Er werden kosten noch moeite gespaard om de drempel voor deelname zo laag mogelijk te houden. Zo konden potentiële deelnemers vragen om een zelfafnamekit thuis of op het werk te laten leveren, of om de kit na gebruik weer te komen ophalen. Misschien had men beter meteen naar alle in aanmerking komende vrouwen een zelftestkit met de post opgestuurd. Uit onderzoek blijkt dat dit de participatiegraad wel gunstig kan beïnvloeden⁴. Of hierbij ook echt de risicogroep bereikt wordt, moet echter nog worden onderzocht. De mediacampagne in cohorte A en B was intensief, en omvatte onder andere advertenties in kranten, tijdschriften en kerkblaadjes, onlinereclame, een Facebook-pagina, radiosspots, een radio-interview, en een groot aantal voordrachten. Ook dit lijkt op langere termijn weinig haalbaar.

Referenties

- Hulstaert F, Arbyn M, Huybrechts M, et al. Baarmoederhalskankerscreening en testen op Human Papillomavirus (HPV). Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 38A (D/2006/10.273/35).
- Verhoeven V, Baay M. HPV-detectie doeltreffender dan conventionele cytologie voor cervixkankerscreening? *Minerva* 2011;10(2):21-2.
- Baay M, Verhoeven V. HPV-opsporing implementeren in screeningsprogramma's voor cervixkanker? *Minerva* 2008;7(6):92-3.
- Giorgi Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, et al; Self-Sampling Study Working Group. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2011;104:248-54.
- Arbyn M, Haelens A, Desomer A, et al. Cervical cancer screening program and Human Papillomavirus (HPV) testing, part II: Update on HPV primary screening. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 238. D/2015/10.273/17.

Besluit van Minerva

Deze cohortstudie met belangrijke methodologische tekortkomingen toont aan dat een HPV-zelftest in combinatie met een intensief educatieprogramma de screeningsgraad in beperkte mate doet toenemen, vooral bij vrouwen die zich al regelmatig laten screenen.

Voor de praktijk

HPV-detectie wordt momenteel in België enkel aanbevolen en terugbetaald voor de triage van afwijkende uitstrijkjes ná cytologie (voornamelijk ASCUS)¹⁻³. Een recent KCE-rapport besluit dat primaire HPV-screening (waarna wordt beslist of verder cytologisch onderzoek nodig is) als alternatief voor cytologische screening meer invasieve letsels voorkomt dan conventionele cytologie⁵. Ze baseert zich hiervoor op een meta-analyse van 4 RCT's, waarvan we er reeds 1 in Minerva besproken hebben². De hoger geduide studie toont aan dat primaire HPV-screening via het opportunistisch aanbieden van een zelftest als alternatief voor een uitstrijkje de screeningsgraad slechts beperkt doet toenemen, vooral bij de groep vrouwen die al regelmatig uitstrijkjes laat maken. Misschien moet de nadruk in de toekomst meer liggen op een globaal goed georganiseerd screeningsprogramma.

Achtergrond

De forse toename van chronische aandoeningen stelt momenteel de gezondheidszorg wereldwijd voor een grote uitdaging¹. Het huidige zorgsysteem, dat vooral gericht is op de reactieve bestrijding van acute zorgvragen, sluit niet goed aan bij de behoeften van de groeiende groep chronisch zieke patiënten. In het 'Chronic Care Model' krijgt de geïnformeerde en actief betrokken patiënt een centrale plaats in het zorgproces en wordt hij voor de ontwikkeling en de implementatie van een gepersonaliseerd zorgplan ondersteund door een performant en proactief eerstelijns team. Patiënten die beter geïnformeerd zijn, bij beslissingen omtrent hun zorg meer betrokken worden en met hun aandoeningen beter leren omgaan, zouden immers een verbetering van subjectieve gezondheidstoestand en levenskwaliteit ervaren². In hoeverre het effect van deze gepersonaliseerde zorgplanning door degelijke studies onderbouwd is, blijft echter onduidelijk.

Wat is bij patiënten met chronische aandoeningen het effect van gepersonaliseerde zorgplanning versus gewone zorg op langetermijngezondheidsuitkomsten?

Samenvatting

Duiding

Pauline Boeckstaens, huisarts, Wijkgezondheidscentrum Botermarkt, Ledeburg; postdoctoraal onderzoeker, vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, ProQuest, clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (tot juli 2013)
- literatuurlijsten van gevonden artikels en reviews.

Geselecteerde studies

- 16 RCT's en 3 clustergerandomiseerde RCT's bij volwassen patiënten (≥18 jaar) met één of meerdere chronische aandoeningen (gedefinieerd als langdurige ziektes met een meestal trage progressie) waarbij de interventie erin bestond om de samenwerking tussen individuele patiënten en artsen te bevorderen ten einde behandelingsdoelen te bepalen en een actieplan op te stellen; de interventies waren ofwel gericht op de patiënt ofwel op de arts of op beiden
- exclusie van studies waarbij de patiënten niet actief betrokken waren in het bepalen van de behandelingsdoelen en het opstellen van een behandelings-, zorg-, of ondersteuningsplan; alsook van studies die uitsluitend gericht waren op groepseducatie en vroegtijdige zorgplanning.

Bestudeerde populatie

- 10 856 volwassen patiënten (32 tot 5 599 per studie) met diabetes mellitus (N=12), mentaal gezondheidsprobleem (N=3), hartfalen (N=1), terminaal nierfalen (N=1), astma (N=1), verschillende chronische aandoeningen (N=1); 16 studies vonden plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect op fysieke gezondheid, op mentale gezondheid, op subjectieve gezondheidsstatus waaronder gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, op zelfmanagementcapaciteiten (self-efficacy, kennis, empowerment,...)
- secundaire uitkomstmaten: effect op gezondheidsgerelateerd gedrag, gezondheidszorggebruik en gezondheidskosten, ongewenste effecten
- subgroepanalyses voor studieduur, multimorbiditeit en kennis van gezondheid
- **sensitiviteitsanalyse** voor studiekwaliteit
- **fixed effects meta-analyse**.

Resultaten

- effect op fysieke gezondheid met gepersonaliseerde zorgplanning versus gewone zorg (N=11):
 - ~ grotere daling van HbA1c na 6 of 12 maanden

(MD -0,24% met 95% BI van -0,35 tot -0,14) (N=9 studies; n=1 916)

~ grotere daling van systolische bloeddruk (MD -2,64 mmHg met 95% BI van -4,47 tot -0,82) (N=6; n=1 200); na exclusie van studies met hoog risico op bias was de daling niet meer statistisch significant

~ geen verschil in daling van diastolische bloeddruk (N=4; n=751), LDL-cholesterol (N=5; n=1 545) en BMI (N=4; n=822)

• effect op mentale gezondheid met gepersonaliseerde zorgplanning versus gewone zorg (N=7):

~ grotere daling van depressiescore (SMD -0,36 met 95% BI van -0,52 tot -0,20) (N=5; n=599)

~ minder patiënten met majeure depressie (OR 2,94 met 95% BI van 1,36 tot 6,34 (N=1; n=886))

• effect op subjectieve gezondheidsstatus (N=10): geen effect op globale levenskwaliteit gemeten met **SF-36** (N=3; n=345), noch op ziektespecifieke gezondheidsstatus (N=4; n=1 330)

• effect op zelfmanagementcapaciteiten (N=9): meer effect op self-efficacy (SMD 0,25 met 95% BI van 0,007 tot 0,43 (N=5))

• effect op gezondheidsgerelateerd gedrag (N=10): geen effect op lichaamsbeweging (N=6) en dieet (N=4); beperkte verbetering van therapietrouw in 3 van de 5 studies; meer zelfzorgactiviteiten (bloeddruk- en glykemiemonitoring) in de groep met gepersonaliseerde zorgplanning (SMD 0,35 met 95% BI van 0,17 tot 0,52)

• meer bereiken van persoonlijke gezondheidsdoelstellingen (N=4)

• geen bewijs van kosten-effectiviteit (N=3)

• geen verschil in ongewenste effecten (N=1).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gepersonaliseerde zorgplanning in vergelijking met gewone zorg leidt tot een verbetering van een aantal indicatoren op vlak van fysieke en mentale gezondheid en zelfmanagementcapaciteiten versterkt. De effecten zijn klein maar ze lijken groter wanneer de interventie uitgebreider, intenser en beter geïntegreerd is in de dagelijkse zorg.

Financiering van de studie: Department of Health Policy Research Programme, UK.

Belangenconflicten van de auteurs: de eerste auteur is consultant voor de Informed Medical Decisions Foundation, een afdeling van Health Wise, een wereldwijde non-profitleverancier van gezondheidsinformatie.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration beantwoordt aan alle methodologische kwaliteitscriteria. De selectie van de artikels is zeer goed beschreven en gebeurde door 3 onafhankelijke auteurs. Twee onafhankelijke auteurs beoordeelden de risk of bias van de geïncludeerde studies en extraheerden de studiegegevens. Men deed ook een poging om ontbrekende gegevens bij de auteurs op te vragen. Een patiëntengroep van 6 patiënten met een chronische aandoening gaf via een beveiligde website advies over het protocol, de keuze van de uitkomstmaten en de interpretatie van de gevonden resultaten. Van de 19 studies zijn er 11 die een correcte randomisering en 8 die concealment of allocation beschrijven. Gezien de aard van de interventies was blinding van patiënten en artsen onmogelijk. In 9 studies werkte men echter wel met geblindeerde effectbeoordelaars. In de meeste studies was de studie-uitval laag en het risico op **attrition bias** dus gering. Slechts 2 studies hadden een laag risico op rapporteringsbias omdat het protocol reeds vroeger gepubliceerd werd.

Interpretatie van de resultaten

Wanneer we de introductie van het artikel vergelijken met de uiteindelijke resultaten, zien we dat de geselecteerde studies in feite niet geheel beantwoorden aan de originele onderzoeksvraag. In hun inleiding verwijzen de reviewers naar de specifieke uitdaging van multimorbiditeit. Uiteindelijk konden de auteurs echter slechts één studie identificeren bij patiënten met multimorbiditeit en selecteerde men vooral studies bij mensen met diabetes mellitus. Dit illustreert het tekort aan studies die echt van toepassing zijn op patiënten met multiple chronische aandoeningen. Bovendien ligt de focus in de resultaten voornamelijk op gestandaardiseerde uitkomstmaten zoals glykemie,

systolische bloeddruk en BMI. Dus, ook al stellen de auteurs in de inleiding dat zorg voor patiënten met (meerdere) chronische aandoeningen idealiter persoonsgericht in plaats van ziektegericht moet zijn en dat we vooral moeten mikken op de persoonlijke doelstellingen van patiënten, focust de review uiteindelijk vooral op ziektegerichte uitkomstmaten (met effecten waarvan de klinische relevantie in twijfel getrokken kan worden). De afbuiging van deze review in de richting van gestandaardiseerde eerder dan geïndividualiseerde uitkomstmaten is natuurlijk mee bepaald door het feit dat geïndividualiseerde uitkomstmaten moeilijker te hanteren zijn in de klassieke methodologische onderzoeksdesigns. Dat werd ook gesteld in een vroeger editoriaal van Minerva³. Deze review van de Cochrane Collaboration is daar in feite een illustratie van. De auteurs laten wel een kans liggen door de positieve effecten op de uitkomstmaat 'het bereiken van persoonlijke doelstellingen' - wat in 4 van de 19 studies met verschillende meetinstrumenten gemeten werd -, als secundaire uitkomstmaten te beschouwen en niet expliciet te vermelden in de uitgebreide samenvatting of in de samenvattende tabellen voor deze systematische review.

Wat leert deze Cochrane ons dan wel? 15 van de 19 studies rapporteerden positieve effecten voor minstens één uitkomstmaat. In de 4 studies zonder effect ging het om interventies van lage intensiteit, was er te weinig **power** of te weinig navolging van de interventie. De resultaten hebben betrekking op een heterogene verzameling van interventies gericht op artsen en/of patiënten, uitgevoerd door verschillende types gezondheidswerkers, en vaak aangevuld met bijkomende interventies zoals informatiepakketten, groepssessies. Door het geringe aantal studies per uitkomstmaat was het onmogelijk om met subgroepanalyses te achterhalen welke interventies (gericht op arts en patiënt versus alleen op de patiënt, met hoge versus met lage intensiteit) meer of minder effect hadden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van uitstekende methodologische kwaliteit toont op basis van een beperkt aantal heterogene studies aan dat gepersonaliseerde zorgplanning in vergelijking tot gewone zorg leidt tot een beperkte verbetering van enkele fysieke en psychische uitkomstmaten bij patiënten met een chronische aandoening, vooral met diabetes mellitus. Het effect op subjectieve gezondheidsstatus, zelfzorgmanagementcapaciteiten en andere geïndividualiseerde uitkomstmaten is onduidelijk. Door het beperkte aantal studies is het bovendien niet mogelijk om te bepalen welke interventies bij welke patiënten met multiple chronische aandoeningen het meest doeltreffend zijn.

Voor de praktijk

Gepersonaliseerde zorgplanning is een samenwerkingsproces waarbij de patiënt en de hulpverlener gezondheidsgerelateerde problemen identificeren en bespreken om uiteindelijk samen een plan van aanpak met keuzes en prioriteiten op te stellen⁴. Het hele proces kan worden opgesplitst in 7 stappen: voorbereiding (patiënt informeren over gezondheidsstatus en behandelingsmogelijkheden), bepaling van doelstellingen (door de patiënt aangegeven), plannen van actie (arts geeft praktische adviezen om doelstellingen te bereiken, eventueel met verwijzing naar externe ondersteuning), documenteren (eventueel in een gedeeld dossier voor arts en patiënt), coördineren (samenwerking met andere zorgverleners), ondersteunen (via regelmatige follow-up bezoeken) en evalueren (verdere acties plannen). Deze Cochrane Review ondersteunt deze doelgerichte aanpak maar kan door een tekort aan studies niet bepalen welke interventies precies voor welke patiënten in aanmerking komen.

Referenties

1. UN Secretary General. Prevention and control of non-communicable diseases. Report of the Sixty-sixth session, May 2011.
2. Schmittiel J, Mosen DM, Glasgow RE, et al. Patient Assessment of Chronic Illness Care (PACIC) and improved patient-centered outcomes for chronic conditions. *J Gen Intern Med* 2008;23:77-80.
3. Boecxstaens P, De Maeseneer J, De Sutter A. Multimorbiditeit: van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg. [Editoriaal] *Minerva* 2013;12(4):40.
4. De Jonghe M. Naar een gepersonaliseerde zorg of rekening houden met gezondheidsdoelstellingen? *Minerva* 2013;12(7):79.

Achtergrond

Rosacea is een frequent voorkomende chronische huidziekte van het gelaat. Ongeveer 10% van de volwassen populatie ouder dan 30 jaar wordt ermee geconfronteerd¹. Kenmerkend zijn de periodiek terugkerende episodes van flushes, roodheid, papels, pustels en teleangiëctasieën (constant gedilateerde bloedvaten). Afhankelijk van de klinische presentatie onderscheidt men 4 subtypes: erythema-teuze teleangiëctatische rosacea, papulopustuleuze rosacea, rhinophyma (onregelmatige verdikking van de neus) en oculaire rosacea (blefaritis). Naast lichamelijke klachten gaat de aandoening vaak gepaard met psychologische symptomen, zoals angst en depressie². Voor de verschillende subtypes van rosacea zijn tal van behandelingsopties voorhanden, maar het is niet duidelijk welke ervan effectief zijn.

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van behandelingen voor rosacea?

Samenvatting

Duiding

Tom Poelman, vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerste-lijnsgezondheidszorg, UGent

Referentie

van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 4.

Methodologie

Systematische review

Ceraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Trials Specialised Register, CCRCT, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Latin American and Caribbean Health Science Information database, Science Citation Index, BIOSIS, www.controlled-trials.com, www.clinicaltrials.com, www.anzctr.org.au, www.who.int/trialsearch, www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials
- literatuurlijsten van gevonden artikels
- opsporen van niet-gepubliceerde artikels via onderzoekers en farmaceutische firma's
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 106 gerandomiseerde gecontroleerde studies met een studieduur van 2 tot 3 maanden (gemiddeld 9,7 weken) die het effect van een topische behandeling (zoals metronidazol, azelaïnezuur, ivermectine, brimonidine) of een systemische behandeling (zoals antibiotica, isotretinoïne), alleen of in combinatie met andere interventies, vergeleken met placebo, geen behandeling of een actieve behandeling; ook studies die het effect onderzochten van laser- of lichttherapie of van het vermijden van voedselsubstanties (zoals specerijen) of het gebruik van cosmetica en zonwerende middelen kwamen in aanmerking.

Bestudeerde populatie

- 13 631 patiënten (6 tot 1 299 per studie) met een gemiddelde leeftijd van 48,6 jaar, ongeveer dubbel zoveel vrouwen als mannen, met klinisch gediagnosticeerde matige tot ernstige rosacea; de meeste patiënten hadden papulopustuleuze rosacea (couperosehuid).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verandering in levenskwaliteit, door de patiënt geëvalueerde verandering in de ernst van rosacea, percentage patiënten die een ongewenst effect rapporteerden
- secundaire uitkomstmaten: door de arts geëvalueerde verandering in de ernst van rosacea (globale evaluatie van de ernst, evaluatie van erytheem en/of teleangiëctasieën), daling van het aantal letsels, tijd nodig tot verbetering van de huidletsels, duur van de remissie)
- meta-analyse volgens het **random effects model**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ in 2 van de 11 studies die het effect op levenskwaliteit onderzochten, was er een statistisch significant verschil tussen beide onderzoeksgroepen; na 16 weken had rosacea minder invloed op de levenskwaliteit met topisch ivermectine dan met metronidazol (n=962; RR 1,11 met 95% BI van 1,01 tot 1,21)

- ~ 52 studies onderzochten de door de patiënt geëvalueerde verandering in ernst van rosacea:
 - ~ na 3 maanden was voor de patiënten topisch azelaïnezuur effectiever dan placebo (N=4; n=1 079; RR 1,46 met 95% BI van 1,30 tot 1,63 na pooling; I²=0%) en topisch ivermectine effectiever dan placebo (N=2; n=1 371; RR 1,78 met 95% BI van 1,50 tot 2,11 in één studie en RR 1,92 met 95% BI van 1,59 tot 2,32 in een andere studie) voor de behandeling van papulopustulaire rosacea
 - ~ 3 uur na toediening was topisch brimonidine effectiever dan placebo voor het verminderen van erytheem (N=2; n=553; RR 2,21 met 95% BI van 1,52 tot 3,22 in 1 studie en RR 2,00 met 95% BI van 1,33 tot 3,01 in een andere studie)
 - ~ patiënten ervaarden geen statistisch significant verschil in verbetering tussen oraal tetracycline en topisch metronidazol (N=4)
 - ~ na 3 maanden ervaarden statistisch significant meer patiënten een verbetering met 0,3mg/kg oraal isotretinoïne dan met 100mg oraal doxycycline (N=1; n=261; RR=1,23 met 95% BI van 1,05 tot 1,43)
- ~ de meeste studies onderzochten de incidentie van ongewenste effecten die meestal mild en tijdelijk waren en statistisch niet-significant verschilden tussen de interventie- en de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ de door de arts beoordeelde ernst van papulopustulaire rosacea verminderde na 2 maanden meer met topisch metronidazol dan met placebo (N=3; n=334; RR 1,98 met 95% BI van 1,29 tot 3,02; I²=44%)
 - ~ na 4 maanden waren meer patiënten (bijna) genezen (ICA≤1) met dagelijkse inname van 40mg oraal doxycycline dan met placebo (N=2; n=537; RR 1,59 met 95% BI van 1,02 tot 2,47 en RR 2,37 met 95% BI van 1,12 tot 4,99).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er bewijs van hoge kwaliteit bestaat voor de doeltreffendheid van topisch azelaïnezuur, ivermectine en brimonidine en van oraal doxycycline en isotretinoïne voor de behandeling van rosacea. Bewijs van matige kwaliteit was er voor topisch metronidazol en oraal tetracycline en van lage kwaliteit voor een lage dosis minocycline, laserbehandeling en intens gepulseerde lichttherapie alsook voor ciclosporine oog-emulsie in geval van oculaire rosacea. De tijd die nodig is om een effect te bekomen en de duurzaamheid van het effect moeten nog meer onderzocht worden. Ook de rapportering van ongewenste effecten moet nauwkeuriger gebeuren. De behandeling van oculaire rosacea moet verder onderzocht worden.

Methodologische beschouwingen

Deze derde update van een Cochrane Systematische Review^{3,4} maakt gebruik van de meest recente methodologische richtlijnen⁵. De selectie van studies, het bepalen van het risico op bias en de extractie van studiegegevens gebeurde in consensus door 2 onafhankelijke onderzoekers. Men poogde gemiste gegevens van studies jonger dan 10 jaar bij de onderzoekers of sponsors op te vragen. Door het geringe aantal studies per interventie was het niet mogelijk om publicatiebias op te sporen en kon men geen subgroepanalyses of **sensitiviteitsanalyses** uitvoeren. Slechts wanneer de klinische heterogeniteit het toeliet, poolde men de resultaten van 3 of meer studies met een bepaalde interventie volgens het random effects model.

Slechts 12 studies hadden een laag risico op bias. 57 studies hadden een onduidelijk risico en 37 studies een hoog risico op bias, waardoor de resultaten van deze studies respectievelijk gedeeltelijk of zeer sterk in twijfel getrokken kunnen worden. In slechts 33 studies gebeurde de randomisatie op een geblindeerde manier via centrale toewijzing, via apothekers of ondoorzichtige briefomslagen. De helft van de studies verliep dubbel blind door gebruik te maken van identieke tubes, capsules of tabletten. Geblindeerde effectmeting gebeurde in 50 studies. Behandelingen die niet langer gebruikt worden of onderzocht zijn in studies met een hoog risico op bias, zijn niet in de resultatentabellen opgenomen.

Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met de vorige update⁴ is er een toename (van 2 naar 11) van het aantal studies dat de primaire uitkomstmaat 'verandering in levenskwaliteit' evalueert. Dat kunnen we beschouwen als een positieve evolutie aangezien meer en meer duidelijk wordt dat objectieve klinische parameters van huidaanandoeningen (zoals roodheid en aantal letsels) vaak slecht correleren met levens-

kwaliteit⁶. De invloed op levenskwaliteit is nog niet geëvalueerd voor de meeste topische producten die voor de behandeling van rosacea in België beschikbaar zijn. De klinische betekenis van het vastgestelde verschil in effect op levenskwaliteit tussen ivermectine en metronidazol is onduidelijk.

Ongeveer de helft van de 106 geïncludeerde studies evalueerde de verandering in ernst door de patiënt. Omwille van klinische heterogeniteit kon men alleen poolen voor enkele uitkomstmaten van de studies die het effect van topisch metronidazol en van azeläinezuur evalueerden. Ze bleken allebei effectiever te zijn dan placebo wanneer de verandering in ernst respectievelijk na 2 maanden door de arts (secundaire uitkomstmaat) en na 3 maanden door de patiënt (primaire uitkomstmaat) geëvalueerd werd. Het is dus niet duidelijk in hoeverre beide producten tot een remissie op lange termijn kunnen leiden. Globaal bedroeg voor 32 van de 106 studies de studieduur trouwens minder dan 8 weken. Voor een chronische aan-doening als rosacea is er daarom nood aan meer studies die de effectiviteit op lange termijn evalueren.

Brimonidine, een lokaal alfa-sympathicomimeticum, bleek in 2 studies effectiever dan placebo om erytheem te verminderen. Het ging hier waarschijnlijk vooral om patiënten met erythemateuze teleangiëctatische rosacea omdat patiënten met meer dan 3 inflammatoire letsels uitgesloten waren.

De meeste studies rapporteerden ongewenste effecten maar de gegevens waren vaak te beperkt en onvolledig om er bruikbare conclusies uit te trekken. Voor de in België beschikbare topische producten brimonidine, metronidazol, azeläinezuur en ivermectine zijn vooral lokale reacties zoals roodheid, jeuk, huidirritatie en allergische reacties beschreven. Brimonidine kan ook warmte-opwellingen uitlokken^{7,8}. Tot slot vond men geen studies die het effect van voedingsaanpassingen en beschermende maatregelen tegen de zon onderzochten.

Referenties

1. Berg M, Lidén S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
2. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Subjective disease perception and symptoms of depression in relation to health-care-seeking behaviour in patients with rosacea. *Acta Derm Venereol* 2009;89:488-91.
3. van Zuuren EJ, Craber MA, Hollis S, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
4. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 3.
5. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
6. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, et al. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:213-21.
7. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Brimonidine. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, november 2015.
8. Goed om weten. Acridinium, exenatide met vertraagde vrijstelling, Vitex agnus castus, nalmefeen, bosutinib, brimonidine, penfluridol. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, april 2014.
9. Rosacea. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 24.09.2013.

Productnamen

- brimonidine: Mirvaso®
- metronidazol lokaal: Rosex®, Rosaced®, Nidazea®
- azeläinezuur: Skinoren®
- ivermectine: Soolantra®

Financiering van de studie de studie is niet gesponsord.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs vermelden geen belangenvermenging.

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat het effect van zowel topische als systemische middelen voor de behandeling van rosacea nog onvoldoende onderzocht is. Voor de topische behandelingen brimonidine, metronidazol, azeläinezuur en ivermectine en voor het oraal gebruik van doxycycline is het effect op de ernst van rosacea aangetoond. Er is nood aan meer gecontroleerde gerandomiseerde studies van goede methodologische kwaliteit met klinisch relevante uitkomstmaten (zoals levenskwaliteit) op lange termijn om de plaats van de verschillende topische en systemische behandelingen beter te kunnen bepalen.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van erythemateuze teleangiëctatische rosacea wordt aanbevolen om dagelijks brimonidine-gel, een lokaal werkend α -sympathicomimeticum, op het gezicht aan te brengen⁸. Slechts op korte termijn is een effect van deze behandeling aangetoond (evidentie van hoge kwaliteit). Milde gevallen van papulopustuleuze rosacea kunnen worden behandeld met topisch metronidazol, azeläinezuur of permethrine (buiten indicatie!)⁹. Het effect van topisch metronidazol, azeläinezuur en ivermectine op de ernst van rosacea is aangetoond in studies van matige tot hoge kwaliteit. Momenteel is het echter onduidelijk of deze winst zich vertaalt in een betere levenskwaliteit. In ernstige gevallen wordt aangeraden om gedurende 6 tot 12 weken systemische antibiotica (doxycycline, lymecycline, tetracycline, erythromycine of metronidazol) aan de topische behandeling toe te voegen⁹. Alleen voor het effect van doxycycline bestaat er evidentie van hoge kwaliteit.

De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews

Een systematische review (SR), zoals van de Cochrane Collaboration, heeft de intentie om de bestaande evidentie over het effect van een interventie voor een specifieke aandoening in een bepaalde populatie samen te vatten. De reviewers beginnen met het formuleren van een duidelijke onderzoeksvraag (eventueel via de PICO-methode)¹. Op basis hiervan bepalen ze (lieft in een vooraf gepubliceerd protocol) de inclusie- en exclusiecriteria en kiezen ze de uitkomstmaten. Pas daarna gaan ze op zoek naar relevante studies in de literatuur. Welke criteria men gebruikt voor de keuze van primaire en secundaire uitkomstmaten in een SR en hoe deze uitkomstmaten zich verhouden tot de uitkomstmaten in de gevonden originele studies, is niet altijd duidelijk. In het Cochrane-handboek van Higgins zijn hiervoor specifieke criteria opgesteld.

Vooreerst stelt men een lijst op van relevante uitkomstmaten die aansluiten bij de onderzoeksvraag en belangrijk zijn voor patiënt, klinische besluitvorming, beleidsmakers en maatschappij. Hierbij moeten intermediaire uitkomsten met onduidelijke klinische relevantie zoveel mogelijk gemeden worden^{2,3}. Maar, ook relevante uitkomstmaten voor klinici kunnen minder relevant zijn voor patiënten of overheid. Kwaliteit van leven bij kankerbehandelingen is bijvoorbeeld relevant voor de patiënt terwijl langere overleving een uitkomst is die de clinicus meer aanspreekt.

Vervolgens wordt in deze lijst een rangorde volgens relevantie aangegeven en wordt een top 7 geselecteerd. Uit deze top 7-lijst kiest men dan maximaal 3 primaire uitkomstmaten die minstens 1 gunstig en 1 ongunstig effect meten. Het zijn deze uitkomstmaten die later in de samenvatting van de review gerapporteerd worden. De overblijvende uitkomstmaten van de top 7-lijst beschouwt men als secundaire uitkomstmaten.

Deze werkwijze blijkt in de praktijk niet altijd correct te verlopen en verschillende problemen kunnen zich voordoen. Men zou moeten vermijden dat de keuze van de primaire uitkomstmaten afhangt van de meest gebruikte of de meest effectieve uitkomstmaten in de reeds gepubliceerde RCT's. Laten we hierbij niet vergeten dat men in RCT's vaak alleen de significante uitkomsten rapporteert^{4,5}. Deze bias is vaak niet te vermijden omdat veel reviewers door hun expertise over de topic de meeste RCT's al kennen of er zelf aan hebben deelgenomen. Bovendien zal de keuze van een primaire uitkomstmaat die in weinig RCT's aan bod komt, een erg magere eindconclusie van de SR opleveren. Dit was het geval voor de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' waarvoor slechts weinig RCT's geselecteerd konden worden in de SR van de Cochrane Collaboration over rosacea^{6,7}. Ook in een andere SR van de Cochrane Collaboration over vroegtijdige zorgplanning moest men vaststellen dat er een tekort is aan studies met klinisch relevante, geïndividualiseerde uitkomstmaten^{8,9}. Het besluit dat goede evidentie over een belangrijke uitkomstmaat ontbreekt, zou wetenschappers ertoe moeten aanzetten om in de toekomst meer onderzoek over deze topic uit te voeren. Uit een systematische review kunnen we pas sterke conclusies trekken als de RCT's ook relevante primaire en secundaire uitkomsten gekozen hebben.

Voor sommige aandoeningen blijkt dat de verschillende studies enorm veel verschillende uitkomstmaten en meetinstrumenten gebruiken, wat natuurlijk niet toelaat om een sterke meta-analyse uit te voeren. Zo kon men in de SR van de Cochrane Collaboration over zorgplanning voor heel wat uitkomstmaten geen meta-analyse uitvoeren omdat de geselecteerde RCT's andere definities en meetinstrumenten (vragenlijsten) gebruikten^{8,9}.

Gezien het grote belang ervan zou men het opstellen van een lijst met relevante uitkomstmaten best toevertrouwen aan een aparte

en onafhankelijke groep bestaande uit patiënten, klinici, wetenschappers, statistici en beleidsmakers. Er zijn op dit vlak al initiatieven genomen voor sommige aandoeningen zoals reumatoïde artritis of specifieke aandoeningen bij kinderen^{10,11}. Ook in de review van de Cochrane Collaboration over zorgplanning^{8,9} includeerde men een patiëntengroep om onder andere over de keuze van de uitkomstmaten te reflecteren.

In RCT's worden de primaire uitkomstmaten gebruikt om het noodzakelijke aantal deelnemers te berekenen¹². Daardoor kunnen secundaire uitkomstmaten door een tekort aan deelnemers (en dus aan power) wel eens onterecht niet statistisch significant zijn. De meerwaarde van een meta-analyse bestaat er juist in om ook secundaire uitkomsten uit verschillende studies samen te voegen waardoor het initiële gebrek aan deelnemers wordt opgevangen en de uitspraken over effectgrootte en significantie nauwkeuriger worden. Meer en meer zouden ook meta-analyses een soort steekproefgrootte voor hun primaire uitkomstmaten moeten uitvoeren¹³. Zo zouden zij kunnen nagaan of er een voldoende aantal deelnemers beschikbaar is om over de primaire uitkomstmaten een relevante uitspraak te doen. Als we belangrijke ongewenste effecten als primaire uitkomstmaat voor een systematische review kiezen (zoals aanbevolen), zal het echter niet altijd mogelijk zijn om met een meta-analyse voldoende sterke uitspraken te doen omdat er meestal grotere studies met langere opvolging zullen ontbreken. Dit is bijvoorbeeld het geval in de SR van de Cochrane Collaboration over vroegtijdige zorgplanning waarbij maar één studie gevonden kon worden die resultaten rapporteerde over de nadelen van de interventie^{8,9}.

Er is nog veel ruimte om het wetenschappelijk onderzoek te optimaliseren. De correcte en valide keuze van de primaire en secundaire uitkomstmaten, zowel in RCT's als in systematische reviews, zou hier al veel kunnen toe bijdragen.

Referenties

- Higgins JP, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten. *Minerva* 2014;13(7):90.
- Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: verschil in effectgrootte? *Minerva* 2014;13(9):116.
- Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 10.
- Chevalier P. Bias door selectiviteit bij de keuze en de rapportering van resultaten. *Minerva* 2014;13(5):64.
- Poelman T. Hoe rosacea behandelen? *Minerva* 2015;14(10):126-7.
- van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 4.
- Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.
- Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3.
- Clarke M. Standardising outcomes for clinical trials and systematic reviews. *Trials* 2007;8:39.
- Sinha I, Jones L, Smyth RL, Williamson PR. A systematic review of studies that aim to determine which outcomes to measure in clinical trials in children. *PLoS Med* 2008;5:e96.
- Chevalier P. Steekproefgrootte van een studie. Rapportering van de steekproefberekening in gepubliceerde studies. *Minerva* 2010;9(3):36.
- Roberts I, Ker K, Edwards P, et al. The knowledge system underpinning health-care is not fit for purpose and must change. *BMJ* 2015;350:h2463.

Attrition bias

Een systematische fout die kan optreden wanneer selectief personen uitvallen of worden geëxcludeerd of uitvallen na randomisatie. Bijvoorbeeld, het selectief uitvallen van patiënten wegens ongewenste effecten (dropout), onvolledige gegevens of om onbekende redenen (lost to follow-up).

Criteria van Seymour

Volgens deze criteria heeft een kind atopische dermatitis wanneer er minstens twee majeure en minstens één mineur van de volgende kenmerken aanwezig zijn.

Majeure criteria: familiale voorgeschiedenis van atopie (atopische dermatitis, astma of hooikoorts); aanwezigheid van jeuken-de dermatitis; eczeem of gelichenificeerde dermatitis.

Mineure criteria: xerosis (droge huid) /ichthyosis (schilfering)/hyperlineair patroon op de handpalmen; perifolliculaire accentuering; chronische schilfering van de schedel; peri-auriculaire fissuren.

Crossover studie

In een crossover studie worden de onderzochte personen verdeeld in twee groepen. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksopzet is dat het aantal proefpersonen dat nodig is om een effect te meten, klein is. Een kritiek op dit studiedesign is dat het effect van de eerste behandeling mogelijk nog niet is uitgewerkt wanneer de tweede behandeling al wordt gestart. Om deze reden wordt na behandeling met het eerste product meestal een 'washout periode' ingelast.

Fixed effects model

Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies. Indien er geen statistische heterogeniteit wordt aangetoond kan men bij meta-analyses gebruik maken van het fixed-effects model. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Investigator's Global Assessment scale - IGA

Met deze schaal kan men de ernst van huidandoeningen bepalen. In geval van atopische dermatitis varieert ze van 0=geen inflammatie, 1=nauwelijks merkbaar erytheem en nauwelijks voelbare papels, 2=mild erytheem en milde papels, niet nattend en korstenvrij tot 3, 4, en 5=zeer ernstig erytheem met papels, nattend en met korsten. In geval van rosacea varieert ze van 0=geen symptomen tot 4=meer dan 20 papels, pustels of nodules.

Open (label) onderzoek

[Eng: Open (label) study]

Bij een open onderzoeksopzet zijn behandelaars en deelnemers op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

Sensitiviteitsanalyse

[Eng: Sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

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

Deze gevalideerde vragenlijst evalueert de psychische en fysieke gezondheidstoestand aan de hand van 36 vragen over 8 aspecten van kwaliteit van leven (fysieke activiteit, sociale activiteit, morele, fysieke en emotionele capaciteiten om dagelijkse taken uit te voeren, fysieke pijn, algemene psychische gezondheid, vitaliteit en algemene gezondheidsperceptie). Op basis hiervan wordt een index berekend van 0 (minder goed) tot 100 (beste).

Stratificatie

Bij stratificatie verdeelt men een onderzoekspopulatie in één of meerdere subcategorieën volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status, etc. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of verstorende variabelen op te vangen.



Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie of hartfalen?

Referentie

Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.

Duiding

Marc Bogaert, Emeritus hoogleraar Farmacotherapie, UGent

Besluit

Recente observationele studies en meta-analyses tonen meestal een bescheiden toename van de totale mortaliteit met digoxine. Hoe beter men corrigeert voor confounders, hoe kleiner het risico dat men in observationele studies kon vaststellen. In RCT's kon men zelfs geen toename in mortaliteit aantonen. Op basis van de huidige evidentie kunnen we daarom het gebruik van digoxine in bepaalde gevallen niet ontraden.

Antipsychotica of andere psychotrope middelen en het risico op sterfte bij patiënten met dementie

Referentie

Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72:438-45.

Duiding

Tom Declercq, huisarts, praktijkassistent Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent en Mirko Petrovic, geriater, Universitair Ziekenhuis Gent

Besluit

Uit dit uitgebreid retrospectief observationeel onderzoek kunnen we besluiten dat het absolute mortaliteitsrisico van zowel typische als atypische antipsychotica bij ouderen met dementie groter is in vergelijking met geen behandeling of een behandeling met antidepressiva. Bovendien bleek het mortaliteitsrisico dosisafhankelijk te zijn voor atypische antipsychotica.

Antihypertensiva bij kwetsbare hoogbejaarden met een normale bloeddruk

Referentie

Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents. The PARTAGE study. *JAMA Intern Med* 2015;175:989-95.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Besluit

Op basis van deze cohortstudie zou men opnieuw kunnen stellen dat de streefwaarde voor systolische bloeddruk bij ouderen iets hoger mag zijn. Het is hoog tijd dat goed opgezette RCT's bij ouderen met co-morbiditeit hierover duidelijkheid scheppen.

Apothekers en COPD-patiënten: een hoopvol perspectief

Referentie

Tommelein E, Mehuys E, Van Hees T, et al. Effectiveness of pharmaceutical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease (PHARMACOP): a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2013;77:756-66.

Duiding

Gert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit

Uit deze enkelblinde RCT met belangrijke methodologische tekortkomingen kunnen we besluiten dat het inzetten van de apotheker als verstrekker van geïntensifieerde gestructureerde zorg bij COPD-patiënten leidt tot een correcter gebruik van inhalatiemedicatie, meer therapietrouw en mogelijk ook tot minder hospitalisatie omwille van exacerbaties.

Intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetespatiënten gaat gepaard met een daling van cardiovasculaire gebeurtenissen op lange termijn

Referentie

Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.

Duiding

Geert Goderis, ACHG KU Leuven, MIR UZ Leuven

Besluit

Na de UKPDS- en de ACCORD-studie is dit de derde opvolgstudie die aantoonde dat een intensieve daling van de glykemie bij type 2-diabetespatiënten geassocieerd is met een daling van het cardiovasculaire risico op lange termijn. Dit resultaat versterkt het pleidooi voor een intensieve aanpak van de HbA1c-spiegels mits het risico op hypoglykemie onder controle blijft.