



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Editoriaal

- Samenwerking tussen huisartsen en specialisten
in het voordeel van de patiënt: enkele perspectieven 109
I. Heymans

Minerva

- Tiotropium ook geschikt voor astma? 110
P. Chevalier
- Ambulante diagnose van ernstige infecties bij kinderen 112
B. Michiels
- Benzodiazepines voor de behandeling
van alcoholontweningsverschijnselen 114
D. Lamy
- Vijf verschillende beleidsopties voor de behandeling
van urineweginfecties bij vrouwen 116
S. Heytens, T. Christiaens
- Het effect van individuele educatie bij type 2-diabetes 118
H. Bastiaens

EBM- begrippen

- Voortijdig beëindigen van studies 120
P. Chevalier

Woordenlijst

December 2010
volume 9 ~ nummer 10



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



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

• Redactiecomité

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

• Redactieraad

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

• Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

• Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

• Grafische vormgeving

Kris Soenen

• Druk

Drukkerij Creative Printing

• Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

• Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op www.minerva-ebm.be

Belangenconflict

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

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



Werkten mee aan dit nummer:

- H. Bastiaens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- T. Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- I. Heymans, médecin généraliste et de santé publique, secrétaire générale de la Fédération des Maisons Médicales et des Collectifs de Santé francophones
- S. Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- D. Lamy, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- B. Michiels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Door zijn centrale en integrale rol binnen de gezondheidszorg moet de huisarts de uitoefening van zijn taak afstemmen op een groot aantal specialisten. Zo heeft iedere huisarts zijn 'adresboekje'. Tijdens de praktijkjaren bouwen we contacten op met specialisten waarmee we op dezelfde golflengte zitten op het vlak van patiëntenzorg. Dat zijn bij voorkeur specialisten die informatie geven, voldoende inlichtingen geven over een patiënt, de patiënt terugverwijzen voor een gezamenlijke begeleiding en beschikbaar zijn voor telefonisch advies. Wanneer de patiënt rechtstreeks bij de specialist aanklopt, zal het van de specialist in kwestie afhangen of hij contact zal nemen met de huisarts, afhankelijk van wat hij al of niet nuttig vindt en van het belang dat hij toekent aan de huisartsgeneeskunde. Door de financieringswijze, de afwezigheid van echelonnering en van een duidelijke taakverdeling, zet ons gezondheidszorgsysteem niet aan tot samenwerking, maar leidt het eerder tot concurrentie tussen de verschillende actoren, zonder hierbij voorrang te geven aan de eerstelijnszorg. Hoe kunnen we samenwerkingsvormen mogelijk maken die geïntegreerd zijn in de dagelijkse praktijk en aangepast zijn aan elke individuele patiënt zonder af te hangen van het initiatief en de goede wil van de verschillende actoren?

In de *Annals of Internal Medicine* verscheen recent een systematisch literatuuroverzicht over het effect van 'interactieve communicatie' tussen specialisten en huisartsen op de patiënt¹. Deze interactieve communicatie gebeurde op verschillende manieren: face to face, gemeenschappelijke raadpleging, videoconferentie, telefonisch contact, uitwisseling van brieven, delen van elektronische gegevens, ... De resultaten waren verrassend positief. Een dergelijke communicatie tussen diabetologen en huisartsen had een positief effect op de HbA1c-waarde bij de patiënt. Communicatie tussen huisartsen en psychiaters had een gunstig effect op de scores voor depressie. Dat effect was soms groter dan het effect van antidepressiva.

Samenwerkingsinitiatieven Thuiszorg, zorgtrajecten voor patiënten met diabetes en nierinsufficiëntie, lokale multidisciplinaire netwerken zijn evenzeer pogingen om te komen tot een betere coördinatie tussen de actoren op het vlak van gezondheidszorg en dus ook tussen huisartsen en specialisten. Deze initiatieven, de ene meer succesvol en de andere meer omstreden, verlenen de huisarts een centrale rol bij de langetermijnbegeleiding van de patiënt.

Coördinatie van activiteiten is een hele stap voorwaarts, maar blijkbaar vergeet men bij de huidige organisatie ervan één essentieel element, namelijk de dialoog tussen de partners. Meer dan zich louter op elkaar af te stemmen is het belangrijker om samen te werken rond dezelfde patiënt.

Het kwalitatieve verschil tussen twee manieren om zich op elkaar af te stemmen kan men omschrijven als het onderscheid tussen 'organisatorische coördinatie' en 'relationele coördinatie'². De meeste maatregelen in België hebben betrekking op organisatorische coördinatie, een formeel mechanisme dat de kwaliteit en de efficiëntie van de interacties tussen de partners moet verbeteren. Relationele coördinatie slaat meer op de interactie op het individuele niveau tussen partners die geacht worden samen te werken. Deze vorm van coördinatie omvat vier dimensies van communicatie: herhaaldelijk, op het juiste ogenblik, nauwkeurig en probleemoplossend. Daarnaast zijn er nog drie relationele dimensies: delen van kennis, gemeenschappelijke doelstellingen en wederzijds respect.

Huisartsenkringen zijn een mooi voorbeeld van samenwerking tussen huisartsen. Ze leiden tot nieuwe samenwerkingsvormen en projecten. Ze zouden het ankerpunt kunnen vormen voor de organisatie van de dialoog met referentieziekenhuizen. Sommige kringen namen hiervoor reeds initiatief.

Pilootprojecten (in de vorm van actie-onderzoek) maken het mogelijk om samenwerkingsvoorwaarden te ontwikkelen vertrekkende vanuit een bepaalde context en vanuit de actoren ter plaatse. Uit sommige projecten kunnen we lessen trekken, waardoor deze initiatieven ook op andere plaatsen toepasbaar zijn. De SYLOS-projecten ontwikkeld in Antwerpen, Brussel en Malmedy hebben aangetoond dat regelmatig samenkomen om praktijkgevallen te bespreken (o.a. gezamenlijke beslissingen door internisten en huisartsen) tot positieve resultaten kan leiden³. Kunnen dergelijke projecten ook ontwikkeld worden op initiatief van de huisartsenkringen mits een gepaste financiering? Zou dat, naar aanleiding van de verklaring van de Europese Ministerconferentie in verband met geestelijke gezondheidszorg⁴, bijvoorbeeld realiseerbaar zijn met een psychiatrisch ziekenhuis in het kader van de zogenaamde 'bocht naar de ambulante verzorging' van psychiatrische problemen? Een kans om de rol van de eerstelijns te herwaarderen...

Wederzijds respect tonen, ieders vaardigheden erkennen, taken en functies verdelen, en dat samen, in dialoog en in functie van de lokale noden. En nog beter: in samenwerking met de patiënt zelf en alle andere betrokken partners in de gezondheidszorg. Dat kan!

1. Foy R, Hempel S, Rubenstein L, et al. Meta-analysis: effect of interactive communication between collaborating primary care physicians and specialists. *Ann Intern Med* 2010;152:247-58.
2. Longest BB, Young CJ. Coordination and communication. In: Shortell M, Kaluzny AD, eds. *Health Care Management: Organizations Design and Behavior*. 4th ed. Albany, NY: DelmarThomson Learning;1999:210-43.

3. Unger JP. Les systèmes locaux de santé (SYLOS), une démarche de recherche-action pour l'amélioration de la coordination entre hôpital et médecins généralistes. *Santé Conjuguée* n° 30, oct 2004, p. 29-32.
4. OMS. Déclaration sur la santé mentale pour l'Europe. Helsinki, 2005.

Tiotropium ook geschikt voor astma?

- **Klinische vraag** Is bij volwassenen met astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroiden het toevoegen van tiotropium op het vlak van werkzaamheid (ochtend expiratoire piekstroom - PEF) superieur aan een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroiden en is het toevoegen van tiotropium niet inferieur aan het toevoegen van salmeterol (een langwerkend bèta-2-mimeticum, LABA)?
- **Achtergrond** De richtlijnen raden aan om bij volwassenen met astma, onvoldoende onder controle met inhalatiecorticosteroiden, een LABA of een leukotriënenreceptorantagonist toe te voegen of de dosis inhalatiecorticosteroiden te verhogen¹. In het geval van intolerantie voor kortwerkende bèta-2-mimetica (SABA) kan men ipratropium gebruiken om een astma-exacerbatie te behandelen¹. Voor de onderhoudsbehandeling van astma zijn anticholinergica momenteel niet aanbevolen. Kan tiotropium wel zinvol zijn voor deze indicatie?

Duiding
P. Chevalier

Referentie

Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:1715-26. (TALC-studie)

Bestudeerde populatie

- 826 patiënten met astma (bevestigd door positieve test voor hyperreactiviteit of door reversibiliteitstest onder bronchodilatatie), FEV₁ >40% van de voorspelde waarde, niet-rokers (<10 pakjaren), minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 42,2 jaar (SD ± 12,3)); geïnccludeerd tijdens een gezamenlijke vier weken durende inlooffase van twee studies: de BASALT-studie bij patiënten met licht tot matig astma (n=342) en de hier besproken TALC-studie (n=210); de overige 274 patiënten werden geëxcludeerd
- na de inlooffase werden patiënten toegewezen aan de TALC-studie indien er in de vierde week geen contra-indicatie was voor tiotropium, de FEV₁ ≤70% van de voorspelde waarde of indien de astma de laatste twee weken van de inlooffase niet controleerbaar was (op basis van duidelijke criteria); 33% mannen; gemiddelde duur van de astma 26,1 jaar (SD ±14,1), gemiddelde BMI 31,4 kg/m² (±8,8)
- exclusiecriteria (toegevoegd als bijlage op de website): gebruik van andere astmageneesmiddelen of van geneesmiddelen tegenaangewezen bij gelijktijdig gebruik van de studiemedicatie, belangrijke medische aandoening of andere longaandoening dan astma, aantasting van de stembanden, respiratoire infectie of astma-exacerbatie tijdens de vier voorbije weken, levensbedreigende astma in de loop van de laatste vijf jaar, zwangerschap of geen gebruik van contraceptie in het geval van mogelijke zwangerschap, sensibilisatiebehandeling die niet binnen een bewezen behandelings-schema valt, onmogelijkheid om medische hulpstukken te gebruiken.

Onderzoeksoptzet

- gerandomiseerde, triple blinde, placebogecontroleerde, crossover studie
- **inlooffase** met 826 patiënten: behandeling met beclometason 80 µg (twee puffs van 40 µg) in twee giften per dag (Qvar®); stopzetten van alle astmageneesmiddelen
- TALC-studie: patiënten worden voor een periode van veertien weken behandeld met de run-in dosis beclometason plus:
 - ~ tiotropium 18 µg per dag + salmeterol placebo inhaler
 - ~ beclometason 80 µg (samen met de run-in dosis dus 160 µg inhalatiecorticosteroid in 2 giften per dag) + tiotropium placebo inhaler + salmeterol placebo inhaler
 - ~ salmeterol 50 µg per dag in twee giften + tiotropium placebo inhaler
- tussen iedere behandeling: washout periode van twee weken met de run-in dosis beclometason
- duur van de studie: 52 weken
- herevaluatie van de longfunctiewaarden bij aanvang van iedere behandelingsperiode.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ochtend PEF
- secundaire uitkomstmaten: FEV₁ vóór bronchodilatatie, aantal dagen met goede astmacontrole (= dagen zonder symptomen en zonder nood aan andere bronchodilatoren), symptomen van astma, nood aan bronchodilatatie, astma-exacerbaties (=verergering van de symptomen en nood aan andere behandeling), nood aan gezondheidszorg, biomarkers voor inflammatie van de luchtwegen, gevalideerde vragenlijsten (Asthma Control Questionnaire, Asthma Symptom Utility Index, Asthma Quality-of-Life Questionnaire)
- intention to treat analyse.

Resultaten

- 35 patiënten stopten de behandeling (15%)
- primaire uitkomstmaat (ochtend PEF): 25,8 L/min hoger met tiotropium dan met dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden (95% BI van 14,4 tot 37,1; p<0,001); geen significant verschil tussen tiotropium en salmeterol (6,4 L/min; 95% BI van 4,8 tot 17,5; p=0,26)
- secundaire uitkomstmaten: voor de vergelijking van tiotropium en een dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden: significante verbetering met tiotropium van de avond PEF (p<0,001), de FEV₁ vóór bronchodilatatie (p=0,004), het aantal dagen met goede astmacontrole (verschil van 0,079; p=0,01), de dagelijkse symptoomscore (p<0,001) en de Asthma Control Questionnaire (p=0,02); geen significant verschil tussen tiotropium en salmeterol voor deze eindpunten (behalve voor FEV₁ vóór bronchodilatatie).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van tiotropium aan inhalatiecorticosteroiden de symptomen en de longfunctie verbetert bij patiënten met slecht controleerbare astma. Toevoegen van tiotropium lijkt hetzelfde effect te hebben als toevoegen van salmeterol.

Financiering: National Heart, Lung, and Blood Institute; aerosols van beclometason en tiotropium (en de placebo's) werden geleverd door Boehringer-Ingelheim en Teva, twee producenten van tiotropium die in geen enkel stadium van het onderzoek zijn tussengekomen.

Belangenconflicten: vijftien van de 33 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; de overigen kregen vergoedingen van verschillende firma's voor diverse redenen. Drie auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van Boehringer-Ingelheim (tiotropium) en bij zes auteurs financierde deze firma onderzoek van het instituut waar ze werkzaam zijn (vermeld als bijlage op de website).

Referenties: zie website

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is gebaseerd op een goed uitgewerkt protocol, maar de criteria voor de preferentiële verdeling van de patiënten over de BASALT- en de TALC-studie zijn niet vermeld. Deze laatste is een crossover studie voorzien van een washout periode. In een dergelijk onderzoeksopzet bestaat de kans dat het effect van de vorige behandeling nog niet is uitgewerkt (carry-over effect), wat de auteurs van de hier besproken studie ook effectief vaststelden. Dat effect was klein voor de longfunctietesten, maar groter voor het aantal dagen met goede astmacontrole. Ze corrigeerden dit door hun berekeningen te baseren op een vergelijking met de waarden vastgesteld bij de start van een nieuwe behandelingsstap. De onderzoekers verminderden in de loop van de studie de aanvankelijk voorziene steekproefgrootte (omwille van te weinig rekruteringen?). De steekproef bleef echter voldoende groot om in de superioriteitsstudie voor de primaire uitkomstmaat met een power van 90% een verschil te kunnen aantonen van 10,6 l/min voor de ochtend PEF, waarbij de toegelaten studie-uitval 10% bedroeg (in werkelijkheid 15%). De auteurs bepaalden de grootte van dat verschil op basis van het verwachte effect van het toevoegen van tiotropium aan een inhalatiecorticosteroid en op basis van het verwachte effect van een verdubbeling van de dosis inhalatiecorticosteroid, zonder uit te gaan van de klinische relevantie van dit verschil. Voor de inferioriteitsstudie gebruikten ze verkeerdelijk dezelfde drempelwaarde in plaats van een gehalveerde drempelwaarde. Ze geven toe dat hun keuze van de primaire uitkomstmaat (ochtend PEF) voor discussie vatbaar is. Als argument vermelden ze dat ook andere studies dit eindpunt gebruikten. Verder stellen ze ook dat de verbetering van de longfunctie door tiotropium gepaard gaat met een verbetering zowel van de astmasymptomen als van het aantal dagen met goede astmacontrole. Deze argumenten zijn moeilijk aanvaardbaar (zie volgende paragraaf).

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat het toevoegen van tiotropium superieur is aan het verdubbelen van de dosis inhalatiecorticosteroid en niet inferieur is aan het toevoegen van salmeterol. Voor astma-exacerbaties geven de auteurs geen statistische analyse van de resultaten, niettegenstaande ze deze wel als secundaire uitkomstmaat aangeven in hun protocol. Het eindpunt 'exacerbaties' geeft aan in welke mate de astma onder controle is en de patiënt beroep moet doen op de gezondheidszorg². De werkzaamheid van LABA voor dit eindpunt is reeds aangetoond³. De auteurs geven in hun discussie toe dat er verder onderzoek nodig is naar dit eindpunt vooraleer men kan voorstellen de huidige praktijk bij te stellen. De gebruikte doses tiotropium en salmeterol komen overeen met de in België aanbevolen doses; de doses van beclometason 160 en 320 µg per dag (in twee giften) zijn iets lager dan de gebruikelijke en bij ons aanbevolen doses (200 tot 400 µg per dag in twee giften). Is het correct om te vergelijken met een dubbele dosis inhalatiecorticosteroid? De aanbevelingen stellen dat inder-

daad voor als alternatief voor het toevoegen van LABA. De auteurs geven in hun discussie zelf aan dat de resultaten van studies of van Cochrane reviews (minstens vijf jaar oud) niet gelijklopend zijn op dat vlak. Minerva publiceerde in 2010 een bespreking van een recentere studie^{4,5}. Er was geen significant verschil tussen een verviervoudigde dosis inhalatiecorticosteroiden en placebo voor het aantal exacerbaties met nood aan orale corticosteroiden. De auteur van een bijhorend editoriaal in de N Engl J Med ten slotte wijst op het kleine aantal patiënten en de korte duur van de studie². Al deze commentaren zetten aan om te wachten op de resultaten van andere (lopende) studies vooraleer conclusies te formuleren over de werkzaamheid van tiotropium toegevoegd aan een inhalatiecorticoid als onderhoudsbehandeling van astma. De basisbehandeling bij astma blijft inhalatiecorticosteroiden.

Ongewenste effecten

Nu bij astma op zijn minst de non-inferioriteit is aangetoond van tiotropium versus LABA als toevoeging aan een inhalatiecorticosteroid, zal het debat over de respectievelijke ongewenste effecten nog scherper worden. Dat debat vond reeds plaats voor de behandeling van COPD. Na een regelrechte aanval^{6,7} stelden de analyse van de TORCH-studie^{8,9} en van een meta-analyse^{10,11} de in de eerste meta-analyse vastgestelde hogere mortaliteit met LABA in vraag. Voor tiotropium rezen er in een eerste meta-analyse twijfels over de cardiovasculaire veiligheid van anticholinergica¹². De resultaten van een meta-analyse over tiotropium bevestigden het verhoogde risico van mortaliteit niet^{13,14}, wat wel het geval was voor ipratropium^{15,16}. Voor de behandeling van astma is in een meta-analyse over het effect van LABA versus placebo een verhoogd risico vastgesteld van ernstige exacerbaties en zelfs van overlijden^{17,18}. Of inhalatiecorticosteroiden beschermen tegen dat risico van LABA's, is onderwerp geweest van talrijke discussies. Op basis van literatuuronderzoek en consensus van experts adviseerde het FDA om bij astma LABA steeds te combineren met inhalatiecorticosteroiden¹⁹. Astma opnemen als indicatie voor tiotropium zal waarschijnlijk leiden tot de publicatie van talrijke studies met tegengestelde resultaten over de ongewenste effecten van LABA's en tiotropium bij de behandeling van astma.

Voor de praktijk

Bij astma die niet onder controle is met een lage dosis inhalatiecorticosteroiden, raden de richtlijnen aan om LABA of een leukotrieenreceptorantagonist toe te voegen of de dosis inhalatiecorticosteroiden te verdubbelen¹. De resultaten van deze studie tonen aan dat tiotropium een alternatief zou kunnen zijn. Het is echter veel te vroeg om de huidige richtlijnen te veranderen, omdat de werkzaamheid (effect op het aantal exacerbaties) en de veiligheid van tiotropium nog onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn.

Produktnamen

Tiotropium: Spiriva®, salmeterol: Serevent®

● Besluit Minerva

Deze kortdurende studie met een klein aantal astmapatiënten toont aan dat het toevoegen van tiotropium aan een lage dosis inhalatiecorticosteroiden in het geval van slecht controleerbare astma effectiever is dan een dubbele dosis inhalatiecorticosteroiden en niet inferieur is aan het toevoegen van salmeterol. Omwille van de beperkingen van het onderzoek vragen deze resultaten om bevestiging.

Ambulante diagnose van ernstige infecties bij kinderen

- **Klinische vraag** Wat is de diagnostische waarde van klinische tekens om in een ambulante setting bij kinderen een ernstige infectie aan te tonen of uit te sluiten?
- **Achtergrond** Een vroege en accurate diagnose van ernstige infecties bij kinderen is essentieel om de hoge morbiditeit en mortaliteit ervan te verminderen. Een ernstige levensbedreigende infectie vraagt een snelle doorverwijzing en behandeling. In de huisartspraktijk bedraagt de prevalentie van ernstige infecties bij kinderen minder dan 1%¹, waardoor huisartsen vaak onvoldoende geprikkeld zijn om alarmtekens op te merken. Het onderscheid met banale, goedaardige infecties is niet altijd goed te maken, zeker bij een vroege presentatie van een ernstige infectie.

Duiding
B. Michiels

Referentie

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al; European Research Network on Recognizing Serious Infection investigators. Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review. *Lancet* 2010;375:834-45.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, DARE, CINAHL, tot juni 2009
- referentielijsten van gevonden artikels en van relevante aanbevelingen (National Institute for Health and Clinical Excellence)
- Medion database voor systematische reviews
- experten.

Geselecteerde studies

- studies die de diagnostische waarde evalueerden van klinische tekens of predictieregels voor de diagnose van ernstige infecties bij kinderen in een ambulante setting (huisartsen, pediaters en spoeddiensten)
- exclusie: studies met minder dan twintig deelnemers, studies uitgevoerd in ontwikkelingslanden, studies waarbij de accuraatheid van beeldvorming, laboratoriumtesten en invasieve testen werd onderzocht, studies met **spectrum-bias** of met een niet-valide referentietest.

Bestudeerde populatie

- kinderen van één maand tot achttien jaar, zonder immunosuppressieve aandoening, met een ernstige infectie (sepsis, meningitis, pneumonie, osteomyelitis, cellulitis, gastro-enteritis met dehydratie, gecompliceerde urineweginfectie en virale luchtweginfectie met hypoxie).

Uitkomstmeting

- **positieve en negatieve likelihood ratio** (LR+ en LR-) van elk klinisch teken; een LR+ van meer dan 5 werd beschouwd als een rode vlag (alarmteken); een LR- van minder dan 0,2 werd beschouwd als uitsluitend
- **pre- en post-test probabiteit.**

Resultaten

- dertig studies geselecteerd uit 1939 gevonden relevante artikels, de mediane prevalentie van ernstige infecties was 15,4% (IQR van 8,0 tot 23,2)
- rode vlaggen voor respiratoire en circulatoire symptomen: cyanosis (LR+ tussen 2,66 en 52,20), snelle ademhaling (LR+ tussen 1,26 en 9,78), slechte perifere doorbloeding (LR+ tussen 2,39 en 38,80)
- rode vlaggen voor andere symptomen: petechieën (LR+ tussen 6,18 en 83,70), meningeale prikkeling (LR+ tussen 2,57 en 275), bewustzijnsverlies (LR+ tussen 19,80 en 155)
- sterke rode vlaggen in een setting met lage prevalentie (één studie): ongeruste ouders (LR+ 14,40; 95% BI van 9,30 tot 22,10), niet-pluis gevoel bij de arts (LR+ 23,50; 95% BI van 16,80 tot 32,70) en temperatuur boven 40°C (toename van de probabiteit van 0,8% naar 5,0%)
- geen enkel klinisch teken kon apart als uitsluitend dienen; sommige combinaties hadden wel een verhoogde uitsluitende kracht; zo is pneumonie onwaarschijnlijk als het kind niet kortademig is en de ouders niet ongerust zijn en de arts geen niet-pluis gevoel heeft (LR- 0,07; 95% BI van 0,01 tot 0,45)
- de Yale Observation Scale had weinig aantoonende en uitsluitende kracht.

Besluit van de auteurs

De rode vlaggen voor ernstige infecties bij kinderen die in deze studie naar voor komen, dienen routinematig gebruikt te worden. De kans op het missen van een ernstige infectie blijft echter bestaan. Nu zouden we de drempel van het risico moeten kunnen identificeren waarbij een klinische actie zich opdringt.

Financiering: Health Technology Assessment Project, National Institute for Health Research National School for Primary Care Research en Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Van den Bruel A, Aertgeerts B, Bruyninckx R, et al. Signs and symptoms for diagnosis of serious infections in children: a prospective study in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:538-46.
2. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-9.
3. Bang A, Chaturvedi P. Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children. *Indian J Pediatr* 2009;76:599-604.
4. Craig JC, Williams CJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile

children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ* 2010;340:c1594.

5. Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008;371:135-42.
6. Berger MY, Boomsmma LJ, Albeda FW, et al. NHG-Standaard Kinderen met koorts. *Huisarts Wet* 2008;51:287-96.
7. NICE. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years. *NICE clinical guideline* 47, May 2007.

Methodologische beschouwingen

Deze goed uitgevoerde systematische review over de diagnostische accuraatheid van klinische tekens in het kader van ernstige infecties bij kinderen geeft op een zeer overzichtelijke manier de gevonden evidentie weer: naast likelihoodratio's werden ook de pre-test en post-test probabiliteit grafisch weergegeven. Selectie en kwaliteitsbeoordeling gebeurden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De meeste studies kregen een matig kwaliteitslabel en slechts één studie¹ vond plaats in een huisartsensetting. Een sterke heterogeniteit werd vastgesteld in setting, pre-test probabiliteit, inclusiecriteria (zoals bijvoorbeeld leeftijd) en gebruikte afkappunten. Sommige studies werden uitgevoerd vóór het algemeen gebruik van vaccins tegen *H. Influenzae* en pneumokokken.

Resultaten in perspectief

Deze systematische review beoogt alleen de diagnostische waarde aan te tonen van klinische alarmtekens die bij kinderen met een ernstige infectie tot een levensreddende actie moeten aanzetten. Het is geen analyse van de correlatie met de uiteindelijke diagnose na verwijzing of verdere diagnostiek. Tussen de verschillende studies merken we een grote variatie in aantonende kracht van klinische tekens. Er zijn eveneens verschillen in diagnostische accuraatheid indien men de test gebruikt in een populatie met hoge of lage prevalentie. Een terugkerend probleem bij klinisch diagnostische studies is het verschil in diagnostische waarde van symptomen die actief bevraagd worden versus deze die spontaan vermeld worden. Ook de grote interobservervariabiliteit van klinische tekens zoals bijvoorbeeld huidskleur of perifere circulatie vermindert in belangrijke mate de diagnostische bruikbaarheid en extrapoleerbaarheid. Een uniforme referentietest voor een diverse groep van ernstige infecties is niet mogelijk en deels worden klinische symptomen ook gebruikt bij de finale diagnose of referentietest zoals bijvoorbeeld cyanose bij sepsis. Uit de studie blijkt ook dat de meeste rode vlaggen zelden voorkomen bij ernstige infecties zodat hun afwezigheid geen geruststelling mag zijn (veel vals-negatieven).

De studie van Van den Bruel et al. (2007) uitgevoerd in een eerstelijnssetting (eerste consult zonder doorverwijzing), geeft huisartsen de beste houvast¹. In deze huisartsensetting met lage prevalentie van ernstige infecties (0,78%) kon een hoge lichaamstemperatuur met een positieve likelihoodratio van 5 tot 10 de post-test probabiliteit niet groter maken dan 5%. Deze vaststelling staat in fel contrast met het feit

dat ouders vaak ongerust zijn over koorts en hiervoor een medisch consult vragen. In een setting met hoge prevalentie van ernstige infecties had temperatuur geen enkele diagnostische waarde. Dit kan gedeeltelijk verklaard worden door het feit dat koorts hier als inclusiecriteria werd gebruikt.

De best gekende klinische predictieregel, de Yale Observation Scale², is een slechte uitsluitende en aantoner zeker als de twee oudste studies (uitgevoerd vóór de start van vaccinatie tegen *H. Influenzae*) worden uitgesloten. Deze schaal is gebaseerd op volgende observaties: huilgedrag van de baby, reactie op prikkels (via de ouders), bewustzijnsgraad, huidskleur, hydratatie en sociaal interactief gedrag. De Yale Observation Scale heeft vooral zijn nut bewezen in een tweede- en derdelijnssetting met hoge prevalentie van ernstige infecties bij zeer jonge kinderen³. Een recente prospectieve studie in Australië bij kinderen jonger dan 5 jaar (n=15 781) in een derdelijns pediatrie spoeddienst, toonde aan dat er algemeen onwel uitzien, hoge temperatuur, geen vochtinname de laatste 24 uur, verhoogde capillaire refill en chronisch onderliggend lijden de voornaamste voorspellende factoren waren⁴. Urinaire klachten en hoest werden specifiek teruggevonden bij respectievelijk urinaire infecties en pneumonie. De WHO Young Infant Clinical Signs Study Group kwam in ontwikkelingslanden uit op ongeveer dezelfde sterke aantoners zoals verminderd bewustzijn, convulsies, cyanose, snelle ademhaling en slechte perifere doorbloeding⁵.

Voor de praktijk

De alarmsymptomen die de NHC-Standaard⁶ vermeldt als graadmeter voor onmiddellijke verwijzing van zieke kinderen naar een pediatrie spoeddienst (verminderd bewustzijn, convulsies, cyanose, verminderde perifere circulatie, petechieën, meningeale prikkeling en tachypnee), worden door deze systematische review onderbouwd. De enige studie uitgevoerd in de eerste lijn voegt daaraan toe dat de combinatie van het niet-pluis gevoel van de arts, het aangeven door de ouders dat dit anders is dan gewoon ziek zijn, samen met dyspnoe en hoge koorts een sterke aantoner is van een ernstige infectie bij kinderen¹. Wanneer deze alarmtekens ontbreken of onvolledig aanwezig zijn, kan de huisarts een strikte opvolging met de ouders afspreken of beroep doen op bijkomend onderzoek (bloed, RX-thorax, urinecultuur). NICE stelt deze werkwijze eveneens voor in zijn aanbeveling voor kinderen met koorts⁷.

● Besluit Minerva

Deze systematische review toont aan dat sterke aantoners voor ernstige infecties bij kinderen zelden voorkomen in een eerstelijnssetting. Het pluis/niet-pluis gevoel van de arts en de ongerustheid van de ouders zijn belangrijke gegevens, zeker wanneer ze samen genomen worden met andere informatie zoals hoge koorts, cyanose, snelle ademhaling, slechte perifere circulatie en petechieën. De juiste actiedrempels moeten echter nog bepaald worden.

Benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenningverschijnselen

- **Klinische vraag** Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenning?
- **Achtergrond** Alcoholmisbruik en -afhankelijkheid vormen wereldwijd een belangrijk gezondheidsprobleem met persoonlijke, sociale en juridische consequenties. Benzodiazepines worden op grote schaal aangewend voor de behandeling van ontwenningverschijnselen bij het stopzetten van alcohol. In een eerdere meta-analyse van de Cochrane Collaboration konden de auteurs geen besluiten formuleren over de werkzaamheid en veiligheid van benzodiazepines voor deze indicatie¹. Na het verschijnen van nieuwe studies herwerkten ze hun review, waarbij ze de benzodiazepines vergeleken met elkaar en met andere geneesmiddelen.

Guiding
D. Lamy

Referentie

Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Drugs and Alcohol Group Register of Trials (december 2009), Pubmed (1966 - 2009), EMBASE (1988 - 2009), CINAHL (1982 - 2009), EconLIT (1969 - 2009)
- raadpleging van de referentielijsten van alle relevante studies, congresverslagen en contact met experts in het domein.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, gecontroleerde studies over de werkzaamheid, veiligheid en risicobatenverhouding van benzodiazepines voor de behandeling van alcoholontwenningverschijnselen
- evaluatie van het effect van benzodiazepines in monotherapie of in associatie met een ander geneesmiddel
- evaluatie versus placebo (N=11), versus ander geneesmiddel (N=42), versus ander benzodiazepine (N=18) of vergelijking van benzodiazepine + ander geneesmiddel versus ander geneesmiddel (N=3)
- 64 van de 695 gevonden studies geïncludeerd; 26 uitgevoerd in Europa
- geen exclusiecriteria vermeld voor de studies.

Bestudeerde populatie

- 4309 patiënten met alcoholafhankelijkheid, diagnose op basis van geschikte criteria (bv. DSM-IV-R of ICD), met alcoholontwenningverschijnselen onafgezien van de ernst ervan
- leeftijd, geslacht, nationaliteit en behandeling (al of niet ambulante) speelden geen rol bij de inclusie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid
 - ~ aantal patiënten met convulsies
 - ~ aantal patiënten met delirium
 - ~ aantal patiënten met ontwenningssymptomen (volgens de CIWA-Ar-score)
 - ~ globale verbetering van de ontwenningverschijnselen in het algemeen (aantal patiënten met globale verbetering, evaluatie door de arts en door de patiënt)
 - ~ craving

- primaire uitkomstmaten voor veiligheid
 - ~ aantal patiënten met minstens één ongewenst effect
 - ~ aantal patiënten met ernstige, levensbedreigende ongewenste effecten
- primaire uitkomstmaten voor aanvaardbaarheid
 - ~ uitval
 - ~ uitval wegens ongewenste effecten.

Resultaten

- benzodiazepines versus placebo: 'convulsies' is de enige uitkomstmaat waarvoor een statistisch significant effect is vastgesteld (N=3, n=324): **RR** 0,16 (95% **BI** van 0,04 tot 0,69)
- benzodiazepines versus andere geneesmiddelen: geen enkel statistisch significant verschil
- onderlinge vergelijking van benzodiazepines: geen enkel statistisch significant verschil
- vaste dosis benzodiazepines versus variabele dosis in functie van de symptomen: geen enkel statistisch significant verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat benzodiazepines in vergelijking met placebo effectief zijn voor de behandeling van alcoholontwenningssymptomen, in het bijzonder voor convulsies. In vergelijking met andere geneesmiddelen hebben ze mogelijk een beschermend effect voor verschillende uitkomstmaten. Het is volgens hen echter niet mogelijk definitieve besluiten te formuleren over de werkzaamheid en de veiligheid van benzodiazepines omwille van de heterogeniteit van de studies, zowel op het vlak van de interventies als op het vlak van de evaluatie van de resultaten.

Financiering: interne financiering door het Department of Epidemiology (Rome) en extern door AIFA (Italian Pharmaceutical Agency), Italië

Belangenconflicten: de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Ntais C, Pakos E, Kyzas P, Ioannidis JP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
2. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.
3. Le syndrome de sevrage alcoolique. Le prévoir, le prévenir, le repérer et le traiter. *Rev Prescr* 2006;26:592-601.

4. The National Clinical Guideline Centre for acute and chronic conditions. Alcohol use disorders: diagnosis and clinical management of alcohol-related physical complications. *Clinical Guideline 100. National Clinical Guidelines Centre, 2010.*

Methodologische beschouwingen

Deze review van de Cochrane Collaboration is een update van een vorige meta-analyse¹. De auteurs gebruikten voor hun review de strikte Cochrane methodologie: uitgebreid literatuuronderzoek (in verschillende databanken), selectie en exclusie van studies op basis van duidelijke vooraf vastgelegde criteria, controle van de methodologische kwaliteit van de studies (evaluatie van het risico van bias: **sequentiële toewijzing, concealment of allocation**, blinding en onvolledige gegevensvermelding), data-extractie door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar, opsporen van heterogeniteit (**I²** en **Chi²-testen**) en sensitiviteitsanalyses. De auteurs gebruikten geen **funnel plot** om publicatiebias na te gaan, omdat volgens hen de steekproefgrootte van de geïncludeerde studies te klein was en omdat de resultaten statistisch niet significant waren. Door het kleine aantal originele studies konden de auteurs geen betrouwbare conclusies trekken uit de meta-analyse, waarschijnlijk door een tekort aan power.

Interpretatie van de resultaten

Ondanks de vele uitkomstmaten kan deze update weinig nieuwe elementen aanbrengen in vergelijking met de vorige publicatie. Convulsies zijn slechts één aspect van ontwenningsymptomen (tremor, slaperigheid, nachtmerries, auditieve, visuele en gevoelshallucinaties, agitatie, onrust en delirium).

De auteurs stellen dat benzodiazepines bij alcoholontwenning het risico van convulsies statistisch significant verminderen in vergelijking met placebo, maar het betrouwbaarheidsinterval is zeer breed. Bovendien blijkt geen enkel benzodiazepine (lang- of kortwerkend) superieur te zijn aan andere geneesmiddelen (anti-epileptica).

Voor de andere onderzoeksvragen (onderlinge vergelijking van benzodiazepines, combinatie van benzodiazepine + een ander geneesmiddel versus een ander geneesmiddel, type van interventie) waren er onvoldoende kwantitatieve resultaten om statistisch significante besluiten te kunnen trekken.

Resultaten in perspectief

In een andere meta-analyse van de Cochrane Collaboration onderzochten dezelfde auteurs volgens eenzelfde protocol de werkzaamheid van anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, gabapentine, oxcarbazepine, topiramaat, valproaat) voor de behandeling van alcoholontwenning². In de zeventien studies die een anti-epilepticum vergeleken met placebo, was er voor geen enkele uitkomstmaat (dezelfde als in de hier besproken meta-analyse) een statistisch significant verschil. Bij vergelijking van anti-epileptica met andere geneesmiddelen was er alleen een voordeel van carbamazepine versus benzodiazepines (lorazepam of oxazepam) voor slechts één uitkomstmaat (symptomen op basis van de CIWA-Ar-score).

Voor de praktijk

Bij alcoholontwenning kunnen angst, agitatie, tremor, overmatig zweten, bewustzijnsvermindering, hallucinaties en in het bijzonder convulsies leiden tot een zelfs levensbedreigende toestand³. Klassiek beveelt men benzodiazepines aan voor de behandeling van ontwenningsverschijnselen, zonder voorkeur voor één bepaald middel⁴. Op basis van de eerste meta-analyse was het niet mogelijk die aanbeveling wetenschappelijk te onderbouwen¹. De hier besproken meta-analyse is gebaseerd op talrijke kleine studies en onderbouwt slechts in beperkte mate de winst van benzodiazepines ten opzichte van placebo, en dat alleen voor het optreden van convulsies door alcoholontwenning. Deze meta-analyse stelt de huidige aanbevelingen niet in vraag. Voor de werkzaamheid van anti-epileptica bij de behandeling van alcoholontwenning is er geen wetenschappelijke onderbouwing.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat benzodiazepines bij de ontwenning van alcohol effectief zijn om het risico van convulsies te verminderen. In deze meta-analyse kunnen we geen bewijs vinden dat het ene geneesmiddel (of een combinatie van geneesmiddelen) beter is dan het andere.

Vijf verschillende beleidsopties voor de behandeling van urineweginfecties bij vrouwen

- **Klinische vraag** Wat is het effect van verschillende behandlungsstrategieën op de ernst en de duur van de klachten bij niet-zwangere vrouwen tussen 18 en 70 jaar met vermoeden van een urineweginfectie?
- **Achtergrond** Ongeveer 60% van de vrouwen met urinaire klachten heeft een urineweginfectie (UWI) volgens het klassieke Kass-criterium ($>10^5$ cfu/ml)¹⁻⁴. Zowel het gebruik van een teststrookje als een klinisch algoritme kunnen helpen om een urineweginfectie aan te tonen. De uitsluitende kracht van beide strategieën is echter laag^{3,4}. De auteurs van deze studie willen nagaan of andere beleidstrategieën, vergeleken met onmiddellijke toediening van antibiotica, tot minder goede symptoomverlichting leiden.

Duiding

S. Heytens
T. Christiaens

Referentie

Little P, Moore MV, Turner S, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c199.

Bestudeerde populatie

- 309 niet-zwangere vrouwen van gemiddeld 42 jaar (SD 15) met een vermoeden van ongecompliceerde urineweginfectie, gerekruteerd door 62 huisartsen en verpleegkundigen in Zuid-Engeland
- exclusiecriteria: onmiddellijke antibioticatherapie noodzakelijk (zwangerschap, pyelonefritis, nausea, braken of andere ernstige systemische symptomen), ouder dan 75 jaar, psychose, dementie, terminale zorg.

Onderzoeksopzet

- open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- vijf beleidstrategieën:
 - ~ onmiddellijk voorschrift voor antibiotica (trimethoprim 200 mg tweemaal per dag gedurende drie dagen) (=controlegroep) (n=66)
 - ~ uitgesteld voorschrift voor antibiotica (n=62)
 - ~ voorschrift voor antibiotica volgens een klinisch algoritme (indien >2 van volgende symptomen aanwezig: troebele urine, sterk ruikende urine, matig ernstige dysurie, matig ernstige nocturie) (n=69)
 - ~ voorschrift voor antibiotica afhankelijk van resultaat teststrookje (positieve nitriettest of positieve leukocytenesterase- plus positieve rode bloedcellentest) (n=58)
 - ~ voorschrift voor antibiotica afhankelijk van resultaat kweek van midstream urinestaal (n=54)
- patiënten scoorden dagelijks de ernst van hun symptomen in een dagboek (0=afwezig; 6=kan niet slechter): dysurie, frequentie overdag en 's nachts, hematurie, slecht ruikende urine, abdominale pijn, algemeen onbehagen, beperking van de dagelijkse activiteiten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van dysurie en frequentie van dag twee tot dag vier
- secundaire uitkomstmaten: ernst van abdominale pijn, algemeen onbehagen en beperking van dagelijkse activiteiten

van dag twee tot dag vier; duur van de symptomen; gebruik van antibiotica; aantal herhaalconsulten

- intention to treat analyse
- posthoc subgroepanalyse bij vrouwen die meer dan 48 uur hadden gewacht vooraleer antibiotica te starten.

Resultaten

- vrouwen die onmiddellijk een voorschrift voor antibiotica kregen, hadden gemiddeld 3,5 dagen matig ernstige symptomen
- geen significante verschillen in ernst en duur van de symptomen tussen de verschillende beleidstrategieën
- significant minder gebruik van antibiotica in de groep met teststrookje, met midstream urinekweek en met uitgesteld antibioticumvoorschrift t.o.v. de groep met onmiddellijk antibioticumvoorschrift
- vrouwen die meer dan 48 uur hadden gewacht met een antibioticum, hadden 37% langer matig ernstige symptomen maar consulteerden minder vaak opnieuw.

Besluit van de auteurs

Met alle beleidstrategieën werd een gelijke symptoomcontrole bereikt. Het routinematige opsturen van midstream urine voor kweek biedt geen voordeel. Antibioticatherapie met een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij een negatief resultaat van het teststrookje als back-up of een uitgesteld empirisch antibioticumvoorschrift, kan het antibioticagebruik doen dalen.

Financiering: Health Technology Programme of UK NHS Research and Development. De sponsor was niet betrokken bij de uitvoering van de studie. De firma Bayer leverde de teststrookjes.

Belangenconflicten: één van de auteurs kreeg van Bayer vergoedingen voor 'consultancy' en werkt momenteel onbezoldigd samen met deze firma.

1. Christiaens T, Heytens S, Verschraegen C, et al. Which bacteria are found in Belgian women with uncomplicated urinary tract infections in primary care, and what is their susceptibility pattern anno 95-96? *Acta Clinica Belgica* 1998;53:184-8.
2. De Backer D, Christiaens T, Heytens S, et al. Evolution of bacterial susceptibility pattern of *E. coli* in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption. A comparison of two surveys with 10 years interval. *J. Antimicrob Chemother* 2008;62:364-8.
3. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipstick) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;529:606-12.

4. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipstick and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009;13:1-96.
5. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Cystitis bij de vrouw. Aanbeveling voor goede praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
6. Christiaens T, Callewaert L. Cystitis bij de vrouw. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica. *BAPCOC*, 2001.
7. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, et al. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701-10.

Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten een correcte randomisatieprocedure. De basiskenmerken van de patiënten (zoals ernst van de urinaire klachten, voorgeschiedenis van cystitis) waren vergelijkbaar in de verschillende groepen. De groepen verschilden wel in de door artsen gerapporteerde staalafnames voor urinekweek en teststrookjes. Correctie voor deze verschillen in aanpak wijzigde de resultaten niet. Het was de bedoeling van de onderzoekers om met een power van 80% een verschil van 0,5 op de totale symptoomscore aan te tonen. De klinische relevantie van dit verschil was gebaseerd op consensus. De steekproefgrootte die hiervoor nodig was (n=260 patiënten) werd ruim gehaald (n=277 patiënten). Voor de subgroepanalyse waarschuwden de auteurs zelf voor een **type I-fout** (het aangenomen verschil tussen de twee strategieën komt niet overeen met de werkelijkheid). De diagnostische accuraatheid van het klinisch algoritme werd onderzocht in een vroegere studie van dezelfde auteur³. De keuze voor trimethoprim 200 mg tweemaal per dag gedurende drie dagen is conform aan de bestaande richtlijnen^{5,6}.

Interpretatie van de resultaten

Uit de resultaten bleek dat de onderzochte beleidsstrategieën dezelfde symptoomcontrole gaven als onmiddellijke antibioticatherapie. Het uitgesteld antibioticumschrift en het gebruik van een teststrookje met een uitgesteld antibioticumschrift als back-up (in het geval van negatief teststrookje) leidde tot een gedaald gebruik van antibiotica. Het routinematig opsturen van een midstream urinestaal voor kweek bood geen voordeel tegenover de andere beleidsopties. In de subgroep van vrouwen die langer dan 48 uur wachtten alvorens antibiotica in te nemen, zag men een slechtere symptoomcontrole. Dit gold vooral voor de groep die moest wachten op de uitslag van de kweek, maar niet voor de groep die gewoon gevraagd was om 48 uur te wachten met inname van antibiotica (uitgesteld antibioticumschrift). Mogelijk is dat het gevolg van een type I-fout in de subgroepanalyse (*zie hoger*), maar het kan ook veroorzaakt zijn door de negatieve perceptie van passief te moeten wachten op het resultaat van de urinekweek vooraleer met een therapie te kunnen beginnen.

Andere studies

Tot nu toe onderzochten de meeste studies het nut van klinische algoritmes, teststrookjes of een kweek om de diagnose van urineweginfecties te verbeteren. Een positieve nitriettest zou een UWI met voldoende zekerheid kunnen aantonen. Bij een negatieve nitriet- en LE-test wordt aangenomen dat een UWI uitgesloten is^{5,6}. Gegevens uit de recente literatuur pleiten echter voor een relativering van de uitsluitende kracht van een negatieve nitriet- en LE-test^{3,4}. Sommige auteurs opteren om geen testen uit te voeren omdat de voorkans door het klachtenpatroon reeds zeer hoog is⁷.

De auteurs van de huidige studie benaderden de problematiek vanuit een totaal ander gezichtspunt. Ze gingen ervan uit dat de uitsluitende kracht van zowel klinische algoritmes als teststrookjes momenteel niet goed is en niet meteen kan verbeterd worden. Ze wilden onderzoeken of alternatieve beleidsopties zoals een uitgesteld antibioticumschrift, veilig gebruikt kunnen worden. Samen met hun RCT verscheen een observationele studie waarin werd aange- toond dat vrouwen met ernstige klachten op het moment van de consultatie, langer klachten zullen hebben (50 tot 60% langere duur) indien ze geen antibiotica krijgen⁸. Dat komt overeen met resultaten van een Belgische studie waaruit blijkt dat vrouwen met ernstige symptomen langer last zullen hebben⁹. Anderzijds is bekend dat een ongecompliceerde UWI (cfr. exclusiecriteria van de studie) een zelflimiterende ziekte is zonder ernstige complicaties¹⁰. In dat opzicht lijkt het een goede optie om bij een negatieve nitriettest een uitgesteld voorschrift voor antibiotica mee te geven en het initiatief aan de patiënt te laten.

Voor de praktijk

Het beleid in de richtlijn cystitis is vrij gelijklopend met deze studie. Bij een positieve nitriettest behandel je meteen, bij een negatieve nitriettest laat je de keuze aan de vrouw. Bij een negatieve nitriettest en een positieve LE-test kan je in overleg met de patiënt kiezen voor een blinde behandeling, voor een tweede teststrookje of voor verder onderzoek met een dipslide^{5,6}. Deze studie ondersteunt de mogelijkheid van een uitgesteld antibioticumschrift, meteen of na een negatief teststrookje. Vrouwen met vermoeden van een UWI kunnen 48 uur wachten met de inname van een antibioticum, zonder dat ze daarom significant meer last zullen hebben.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij vrouwen met vermoeden van een urineweginfectie, een uitgesteld antibioticumschrift of het starten van antibiotica op geleide van een klinisch algoritme, een teststrookje of een kweekresultaat, in vergelijking met de onmiddellijke toediening van antibiotica, geen negatieve invloed heeft op de ernst en de duur van de klachten na vier dagen. Een uitgesteld antibioticumschrift, al dan niet voorafgegaan door het gebruik van een teststrookje, doet het gebruik van antibiotica dalen.

8. Little P, Merriman R, Turner S, et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study. *BMJ* 2010;340:b5633.

9. Heytens S, Christiaens T, De Backer D, Verschraegen C. Cystitis: symptomatology in women with suspected uncomplicated urinary tract infection. *J Women's Health* (accepted).

10. Christiaens T, De Meyere M, Verschraegen C, et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-34.

Het effect van individuele educatie bij type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Wat is bij patiënten met type 2-diabetes het effect van individuele educatie in vergelijking met gewone zorg of groepseducatie op metabole controle, kennis over diabetes en psychosociale uitkomsten?
- **Achtergrond** Educatie van patiënten met diabetes wordt momenteel beschouwd als een fundamenteel onderdeel van goede diabeteszorg¹⁻⁴. Op welke manier educatie het best wordt georganiseerd en wat het effect is van verschillende vormen van educatie op gezondheidsuitkomsten en gezondheidszorgconsumptie, blijft onduidelijk².

Duiding
H. Bastiaens

Referentie
Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, MEDLINE, Premedline, ERIC, Biosis, AMED, Psychinfo, EMBASE, CINAHL, APAIS-health, Australian Medical Index, Web of Science, dissertation abstracts and Biomed Central (tot april 2007).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT of gecontroleerde studie, personen >18 jaar met type 2-diabetes volgens de criteria van de WHO of ADA, individuele face-to-face educatie als belangrijkste interventie, klinische uitkomsten en/of gezondheidszorgconsumptie en -kosten
- exclusiecriteria: personen met MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) of zwangerschapsdiabetes; individuele educatie beperkt tot één thema (bijvoorbeeld alleen voet-zorg)
- inclusie: negen RCT's: individuele educatie versus gewone zorg (N=6), individuele educatie versus groepseducatie (N=3); individuele contacttijd varieerde van <2 uur tot >5 uur; in acht studies stonden diabeteseducatoren en/of diëtisten in voor de educatie en in één studie gebeurde dit door niet-medisch geschoolden; de follow-up varieerde van zes tot achttien maanden; drie studies vonden plaats in de V.S. en één in elk van de volgende landen: Australië, Spanje, Nederland, U.K., Japan en Hong Kong.

Bestudeerde populatie

- 1 359 patiënten tussen 52 en 65 jaar met type 2-diabetes van variabele duur (<3 jaar tot >7 jaar) en een HbA1c variërend van 6,6% tot 12,2% op het moment van randomisatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: HbA1c, diabetescomplicaties, gezondheidszorgconsumptie en kostprijs
- secundaire uitkomstmaten: psychosociale uitkomsten, kennis over diabetes, gedrag en vaardigheden rond zelfzorg, fysieke (BD, BMI) en metabole uitkomsten (lipiden).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: HbA1c (zie tabel)
- secundaire uitkomsten
 - ~ geen significant verschil in verandering van BMI en bloeddruk tussen individuele educatie en gewone zorg of groepseducatie
 - ~ onvoldoende accurate gegevens over zelfzorg, kennis over diabetes, psychosociale uitkomsten en rookgedrag.

Besluit van de auteurs

Deze systematische review suggereert dat individuele educatie in vergelijking met gewone zorg de glykemieregeling gunstig beïnvloedt bij een subgroep van patiënten met een HbA1c >8% bij aanvang van de interventie. Globaal genomen kon er echter geen significant verschil tussen individuele educatie en gewone zorg aangetoond worden. Het kleine aantal studies dat individuele educatie vergeleek met groepseducatie, vond geen verschil in effect op HbA1c na 12 tot 18 maanden. Bijkomend onderzoek is noodzakelijk.

Financiering: Australian Department of Health and Aging

Belangenconflicten: geen bekend

Tabel. **Gewogen gemiddeld verschil in HbA1c (met 95% BI, p-waarde en I²-test) tussen individuele educatie en gewone zorg of groepseducatie na een follow-up van 6 tot 9 en van 12 tot 18 maanden.**

Interventies	Follow-up (maanden)	N	n	Gewogen gemiddeld verschil (95% BI; p-waarde)	I ²
Individuele educatie versus gewone zorg	6 - 9	3	295	-0,2% (-0,5 tot 0,03; p=0,08)	15,6%
	12 - 18	4	632	-0,1% (-0,3 tot 0,1; p=0,33)	30,7%
Individuele educatie versus gewone zorg bij subgroep met HbA1c >8% bij aanvang		3	424	-0,3% (-0,5 tot -0,1; p=0,007)	0%
Individuele educatie versus groepseducatie	6 - 9	2	148	+0,8% (0,3 tot 1,3; p=0,0007)	0%
	12 - 18	2	112	+0,03% (-0,02 tot 0,1; p=0,22)	0%

N=aantal gepoolde studies; n=totaal aantal geïncludeerde patiënten

1. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. *WVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2*. Berchem/Gent: WVH/VDV, 2005.
2. Loveman E, Frampton CK, Clegg AJ. *The clinical effectiveness of diabetes education models for type 2 diabetes: a systematic review*. *Health Technol Assess* 2008;12:1-116.

3. Funnell MM, Brown TT, Childs BP, et al. *National standards for diabetes self-management education*. *Diabetes Care* 2010;32(suppl 1):S89-S96.
4. NICE. *Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes*. NICE clinical guideline 66, May 2008.
5. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. *Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials*. *Diabetes Care* 2001;24:561-87.

Methodologische beschouwingen

De studie van Duke et al. is een goed uitgevoerd literatuur-overzicht. De zoekstrategie is gedetailleerd beschreven en men zocht systematisch in veel verschillende bronnen. Drie auteurs voerden onafhankelijk van elkaar de uiteindelijke in- of exclusie uit. Twee auteurs evalueerden vervolgens de methodologische kwaliteit (zonder beschrijving echter van de gebruikte methode) en spoorden het risico van bias op. Slechts in twee studies waren de behandelende artsen geblindeerd. Het aantal geïncludeerde patiënten was in sommige studies zeer laag (slechts 53 in één studie). In twee studies was er een belangrijke studie-uitval (in één studie 64% na twaalf maanden en in een andere 46% na zes maanden) en een intention to treat analyse werd niet altijd uitgevoerd. Slechts in vier studies werd de power berekend om een verschil in HbA1c aan te tonen. Heterogeniteit is onderzocht met de I²-test en in het geval van significante heterogeniteit zijn de resultaten niet gepoold. Verschillende sensitiviteitsanalyses waren gepland maar zijn waarschijnlijk niet uitgevoerd. Door een tekort aan gegevens in de verschillende studies, kon slechts één van de drie voorziene primaire uitkomstmaten geëvalueerd worden.

Resultaten in perspectief

In een systematische review van Norris et al. had educatie op korte termijn een positief effect (< zes maanden) op de HbA1c⁵. Een review van de Cochrane Collaboration vond een positief effect van groepseducatie versus gewone zorg op HbA1c, lichaamsgewicht, systolische bloeddruk, kennis over diabetes en verminderde nood aan medicatie⁶. De huidige systematische review van Duke et al. wou specifiek de meerwaarde van individuele face-to-face educatie onderzoeken. In vergelijking met gewone zorg had individuele educatie geen significante invloed op HbA1c. Het vaak geringe verschil tussen interventie en gewone zorg kan echter een mogelijke meerwaarde van individuele educatie gemaskeerd hebben. De meeste patiënten werden immers gerekruteerd in de tweede lijn waar meestal een multidisciplinaire behandeling geboden wordt. Bovendien hadden veel patiënten een lage HbA1c bij de start van de interventie en was er dus weinig ruimte voor verbetering. In een subgroep-analyse bij patiënten met een HbA1c >8% bij de start zag men na zes tot negen maanden wel een significant verschil (p=0,007) in HbA1c. In een vroegere studie was reeds aangetoond dat een baseline HbA1c >8% het positieve effect van educatie kan voorspellen⁷. De vraag is echter of het ge-

vonden verschil in HbA1c van 0,3% wel klinisch relevant is. Op korte termijn had groepseducatie een significant beter effect op HbA1c dan individuele educatie. Bij de interpretatie van dat verschil moeten we er wel rekening mee houden dat de interventie die patiënten met groepseducatie kregen langer duurde dan de individuele educatie. De studies opgenomen in deze review hadden een te korte follow-up om complicaties als uitkomst te beschrijven en geen enkele studie bevatte een kosteneffectiviteitsanalyse.

De auteurs van een recente Australische richtlijn deden een zeer uitgebreid systematisch literatuuronderzoek naar de effectiviteit van diabeteseducatie⁸. Ze includeerden de resultaten van de systematische review van Duke et al., maar deden geen meta-analyse. Net als de systematische review van Duke et al. toont deze Australische richtlijn aan dat educatie vaak een complexe interventie is met verschillende componenten die de uiteindelijke effectiviteit kunnen beïnvloeden. Zo blijken interactieve programma's meer effect te hebben dan didactische interventies (alleen informatie-overdracht door de zorgverlener)^{3,5,9}. Educatie die focust op psychosociale ondersteuning en gedrag heeft meer effect dan een programma dat vooral gericht is op kennis³. Naast de educatievorm (individueel, groep, gemengd) lijken ook contactduur, het aantal sessies, de verschillende topics, het inbouwen van een boostersessie en continuïteit belangrijke elementen te zijn^{3,8,9}. Bovendien spelen andere aspecten zoals de medicamenteuze behandeling, de context, de socio-economische toestand en de educator zelf een rol bij het welslagen van de educatie⁸.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling raadt educatie aan bij patiënten met type 2-diabetes¹. Ze baseert zich hiervoor op de systematische review van Norris et al.⁵. De aanbeveling maakt geen onderscheid tussen individuele- en groepseducatie. Een recente Australische richtlijn over diabeteseducatie⁸ strookt met de Belgische aanbeveling. De auteurs van deze richtlijn besluiten dat het nut van educatie is aangetoond en dat educatie zowel in groep als individueel kan aangeboden worden (GRADE A). De systematische review met meta-analyse van Duke et al. kon geen meerwaarde aantonen van individuele educatie versus gewone zorg en versus groepseducatie. Welke componenten van educatieprogramma's effectief zijn, moet nog verder onderzocht worden.

● Besluit Minerva

Deze systematische review, gebaseerd op een klein aantal studies, kan niet bewijzen dat individuele educatie versus gewone zorg de HbA1c kan doen dalen bij patiënten met type 2-diabetes. Groepseducatie leidde wel op korte termijn (zes tot negen maanden) maar niet op langere termijn (twaalf tot achttien maanden) tot een grotere daling van de HbA1c in vergelijking met individuele educatie. Geen enkele studie liep over lange termijn.

6. Deakin T, Mcshane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.
7. Sigurdardottir AK, Jonsdottir H, Benediktsson R. Outcomes of education interventions in type 2 diabetes: WEKA data-mining analysis. *Pat Educ Couns* 2007;67:21-31.

8. Colagiuri R, Cirgis S, Eigenmann C, et al. National evidence based guidelines for patient education in type 2 diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra* 2009.
9. Fan L, Sidani S. Effectiveness of diabetes self-management education intervention elements: a meta-analysis. *Can J Diabetes* 2009;33:18-25.

Voortijdig beëindigen van studies

P. Chevalier

Het probleem van het voortijdig stopzetten van studies kwam reeds herhaaldelijk ter sprake in *Minerva*. De auteurs van de PRO-active-studie sloten hun onderzoek voortijdig af op het moment dat het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen voldoende hoog was (snellere rekrutering, minder studie-uitval en hogere incidentie van gebeurtenissen dan voorzien), terwijl ze geen significant effect konden aantonen voor de primaire samengestelde uitkomstmaat^{1,2}. In de ACCORD-studie was het verhoogde mortaliteitsrisico dat samenging met de intensieve diabetische behandeling de reden om de studie voortijdig te beëindigen^{3,4}. Wat zijn de motieven om een studie voortijdig te stoppen en wat zijn de hieraan verbonden risico's?

Wat stellen we vast?

Dikwijls geven de auteurs niet duidelijk aan wat het motief was om de studie voortijdig af te sluiten. Men kan beslissen om een studie voortijdig te beëindigen wanneer de behandeling een duidelijk ongunstig effect heeft. Maar ook het omgekeerde is mogelijk: als in de behandelde groep de resultaten veel gunstiger zijn dan verwacht en het klinische voordeel zo groot is dat het niet correct zou zijn om deze behandeling te ontfemen aan de controlegroep. Daarnaast kunnen ook commerciële belangen een rol spelen. Montori et al. publiceerden in 2005 in de *JAMA* een systematisch literatuuroverzicht van alle omwille van gunstige resultaten, voortijdig afgesloten studies⁵. In medische tijdschriften met een hoge impactfactor steeg het aantal van 0,5% in 1990-1994 tot 1,2% in 2000-2004 ($p < 0,001$ voor de trend). De meerderheid van deze studies was gepubliceerd in de vijf meest gerenommeerde tijdschriften. In deze RCT's was gemiddeld slechts 63% van de geplande steekproef gerekruteerd (SD 25%). Deze studies stopten na één interimanalyse met een mediaan van 66 gebeurtenissen (IQR 23-195) die correspondeerden met het einde van de studie.

Wat zijn de consequenties?

In 2010 vergeleek dezelfde auteursgroep het effect van 91 voortijdig gestopte RCT's met het effect van 424 RCT's met dezelfde onderzoeksvraag maar die niet voortijdig waren stopgezet⁶. Na een nauwgezette maar complexe analyse, berekenden de auteurs voor de gestopte versus de niet-gestopte RCT's een gepoolde relatieve risico ratio van 0,71 (95% BI van 0,65 tot 0,77). Dat betekent dat in voortijdig gestopte RCT's de effectgrootte groter was, vooral in RCT's met kleine patiëntaantallen. In 2005 hadden ze reeds vastgesteld dat studies met het minste aantal gebeurtenissen voor de te evalueren uitkomstmaten, het grootste effect teweeg brachten (odds ratio 28; 95% BI van 11 tot 73). In een editoriaal van de *JAMA* geeft Pocock commentaar op de CHARM-studies over het effect van sartanen bij hartfalen⁷. Bij de vierde interimanalyse met een mediane follow-up van één jaar bedroeg de risicoreductie 24% met een p -waarde van $< 0,001$ (260/339 overlijdens voor resp. candesartan en placebo). Na de voorziene follow-up (mediaan 3,1 jaar) bedroeg de risicoreductie nog slechts 9% (resp. 886/945 overlijdens; $p = 0,055$). Een voortijdige beëindiging (op het ogenblik dat de aanbevolen criteria bereikt waren!) zou dus geleid hebben tot een foutieve en te optimistische inschatting van het effect van de behandeling.

De stopregels

Montori et al. stelden ook vast dat 94% van de voortijdig gestopte studies (omwille van gunstige resultaten) niet voldeed aan minstens één van de essentiële voorwaarden om te stoppen: de initieel geplande steekproefgrootte, de interimanalyse waarna de behandeling zou kunnen gestopt worden, een vooraf bepaald statistisch criterium (voor de primaire uitkomstmaat) waarbij het verantwoord is om te stoppen en interimanalyses die zijn gecorrigeerd voor een vroegtijdige beëindiging⁵. In een andere publicatie herneemt Pocock nog eens al deze algemeen aanvaarde stopregels en voegt eraan toe dat er voor elke RCT een Data Monitoring Committee (DNC) of een Data and Safety Monitoring Board vereist is om deze regels toe te passen⁸. Volgens Pocock baseert men de beslissing om te stoppen best op een 'wijs' oordeel. Hij verwijst ook naar de aanbevelingen van CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) waarbij aan verschillende tijdschriften gevraagd wordt om voortijdig gestopte studies niet te publiceren indien deze niet voldoen of tegemoet komen aan de vereiste voorwaarden. Zijn oproep blijft blijkbaar zonder gehoor.

Besluit

Het is soms niet verantwoord een studie over een chronische aandoening voortijdig te beëindigen omwille van preliminair gunstige resultaten. We dienen de totaliteit van de beschikbare evidentie te evalueren, zowel in de betrokken studie als in reeds gepubliceerde studies over hetzelfde onderwerp. De beslissing om een studie voortijdig te stoppen is een afweging van het risico om een (nieuwe) effectieve behandeling te ontfemen aan patiënten (waaronder de patiënten in de controlegroep van de studie) tegenover de noodzaak om op populatieniveau voldoende hard, niet aan het toeval te wijten bewijs te leveren voor het effect van een behandeling.

Referenties

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
2. van Driel M, Christiaens T. Pioglitazon bij diabetes: ongefundeerd optimisme. *Minerva* 2006;5(5):74-6.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Chevalier P. Intensieve controle van type 2-diabetes en cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2009;8(6):84-5.
5. Montori M, Devreux P, Adhikari N, et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
6. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010;303:1180-7.
7. Pocock S. When (Not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005;294:2228-30.
8. Pocock S, Wang D, Wilhelmsen L, et al. The data monitoring experience in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2005;149:939-43.

BI - betrouwbaarheidsinterval (Eng: Confidence Interval - CI)

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt. Dit noemen we een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Concealment of allocation

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

Funnel plot

Een funnelplot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm (Eng: funnel) te vertonen, waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een assymetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

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

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

I² van Higgins

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

Inloofphase (Eng: run-in period)

Dit is de periode zonder behandeling vooraleer een studie start. De gegevens over deze studiefase zijn zelden bruikbaar bij het beoordelen van het resultaat. Ze kunnen wel waardevol zijn om te weten welke patiënten niet in aanmerking kwamen voor de studie of therapie-ontrouw waren.

IQR (InterQuartile Range)

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

Negatieve likelihood ratio (LR-)

De negatieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een negatieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken.

P-waarde (Eng: p-value)

De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid (E: probability) dat het gevonden resultaat berust op toeval. Strikt genomen is de p-waarde een maat voor de kans dat de nulhypothese ten onrechte is verworpen (en het gevonden verschil tussen onderzoeksgroepen dus in werkelijkheid op toeval berust).

Positieve likelihood ratio (LR+)

De positieve likelihood ratio geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van aantonnende kracht van een positief testresultaat. Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken.

Post-test probabiteit (Eng: post-test probability)

De kans op een ziekte bij een positieve testuitslag ten opzichte van de kans op geen ziekte bij een positieve testuitslag.

Pre-test probabiteit (Eng: pre-test probability)

De kans op een ziekte ten opzichte van de kans op geen ziekte vóór het uitvoeren van de diagnostische test.

RR - relatief risico (Eng: relative risk, RR)

Is het quotiënt van twee (absolute) risico's, Ri in de interventiegroep en Rc in de controlegroep.

Sequentiële toewijzing (Eng: sequence generation)

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

Spectrumbias

Als in een bepaalde setting met een breed ziektespectrum de indextest alleen wordt onderzocht bij personen met relatief ernstiger aandoeningen, dan zullen de eigenschappen van de indextest (sensitiviteit, specificiteit, likelihoodratio) doorgaans overschat worden.

Type-I fout (Eng: type I error)

Dit is het onterecht verwerpen van de nulhypothese (dat wil zeggen: aannemen dat er een verschil bestaat tussen twee interventies, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is). De kans op een type-I fout (alfa) wordt door de onderzoeker gekozen. Meestal hanteert men een $\alpha=0,05$; met andere woorden: men accepteert 5% kans dat men een gevonden verschil onterecht 'significant' noemt.

Continue Medische Opleiding: nieuwe module beschikbaar !!

Leestest nr 6 is beschikbaar op de website. Deze test heeft betrekking op de Minervanummers van september en oktober 2010 en geeft recht op 2 credit points. Ook de leestesten 4 en 5 bieden nog accrediteringsmogelijkheid tot in 2011.

Nieuwe korte besprekingen op de website

• Diabetische retinopathie: welke behandeling heeft een impact op de evolutie?

- Bespreking van: Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363:233-44.
- Besluit van Minerva : de resultaten van deze studie wijzen op een gunstig effect op de evolutie van retinopathie na vier jaar intensieve glykemiecontrole (streefwaarde HbA1c <6%) en intensieve hypolipidemiërende behandeling (toevoeging van fenofibraat aan simvastatine), maar niet na intensieve hypertensiebehandeling (streefwaarde systolische bloeddruk <120 mmHg). We dienen deze resultaten wel te kaderen in het (al dan niet) globale voordeel van de drie behandelingsopties.

• Celecoxib minder gastro-intestinale risico's dan diclofenac + omeprazol?

- Bespreking van: Chan F, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010;376:173-9.
- Besluit van Minerva : de resultaten van de CONDOR-studie lijken te wijzen op een voordeel voor celecoxib ten opzichte van diclofenac + omeprazol om hoge of lage gastro-intestinale bloedingen te voorkomen. De winst is echter vooral gebaseerd op een intermediair eindpunt (daling in hemoglobine of hematocriet) en niet op klinische gebeurtenissen. We moeten de noodzaak van een langdurige behandeling met NSAID's (al of niet selectieve) goed afwegen tegen de mogelijke risico's.

• Montelukast voor een acute astma-aanval bij kinderen?

- Bespreking van: Todi VK, Lohda R, Kabra SK. Effect of addition of single dose of oral montelukast to standard treatment in acute moderate to severe asthma in children between 5 and 15 years of age: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Arch Dis Child 2010;95:540-3.
- Besluit van Minerva : in deze studie is toediening van montelukast aan kinderen met een astma-aanval waarvoor ze systemische corticosteroiden krijgen, niet effectiever dan placebo. Dat was reeds in een vroegere studie aangetoond.

• Omega-3-vetzuren en cardiovasculair risico

- Bespreking van: Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24.
- Besluit van Minerva : op basis van deze meta-analyse van heterogene studies is er geen betrouwbaar bewijs dat toediening van omega-3-vetzuren (met sterk variërende samenstelling) bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of met diabetes, een voordeel heeft op het vlak van daling in mortaliteit of van preventie van restenose na PCI.

• Combinatietherapie beter dan monotherapie bij rookstop?

- Bespreking van: Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. Arch Intern Med 2009;169:2148-55.
- Besluit van Minerva : deze studie met methodologische beperkingen toont aan dat een combinatietherapie van bupropion + nicotinezuigtabletten net als een combinatietherapie van nicotinepleisters + nicotinezuigtabletten leidt tot meer rookstop dan een monotherapie met bupropion of nicotinesubstitutie.