



Minerva

2

maart 2014

| volume 13

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 Kortijk

EDITORIAAL

Het effect van preventie: hoe denken onze patiënten daar zelf over? 14

Tom Poelman

MINERVA

Zorgen algemene preventieve gezondheidscheck-ups voor gezondheidswinst? 15

Rik Baeten

Screening en vroegtijdige counseling bij partnergeweld? 17

Kristof Hillemans

Wanneer zijn antibiotica gewenst bij een acute exacerbatie van COPD? 19

An De Sutter, Marc De Meyere

Kan topisch gebruik van honing de wondheling van acute en chronische wonden versnellen? 21

Hilde Beele

Verlaagt een multi-componente interventie het gebruik van fysieke fixatie in woonzorgcentra? 23

Kristien Scheepmans, Louis Paquay

EBM-BEGRIPPEN

Hoe een funnel plot interpreteren? 25

Tom Poelman

VERKLARENDE WOORDENLIJST

26



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

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

Medewerkers aan dit nummer

- Medewerkers aan dit nummer
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

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

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~
anne.dewaele@uclouvain.be

Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be of anne.dewaele@uclouvain.be)

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

Financiering

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



Copyright

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

Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

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

Tom Poelman,
Vakgroep Huis-
artsgeneeskunde
en Eerstelijnsge-
zondheidszorg,
UGent

Tekst onder de
verantwoorde-
lijkheid van de
Nederlandstalige
redactie

In Minerva hebben we al vaak het nut en de ongewenste effecten van verschillende vormen van screening besproken. Minerva wees al vroeg op de onduidelijkheid over het nut van prostaatkankerscreening^{1,2}. Op basis van de huidige evidentie kunnen we vandaag stellen dat systematische prostaatkankerscreening door middel van PSA-bepaling in serum niet aanbevolen is^{3,4}. Sinds 1 augustus 2012 betaalt het RIZIV de PSA-test in het kader van screening trouwens niet meer terug. Ook wat betreft borstkankerscreening blijkt dat de ongewenste effecten meer en meer de winst verdringen⁵⁻⁸. Aansluitend hierbij zullen we opnieuw in dit nummer van Minerva een review van de Cochrane Collaboration bespreken over de voor- en nadelen van screeningsmammografie⁹.

Uit beide voorbeelden blijkt dat het belang van blijvend onderzoek naar het effect en de ongewenste effecten van screening nauwelijks kan onderschat worden. De opname van een vroegtijdige therapeutische aanpak in de onderzoeksvraag naar het effect van screening is hierbij zeker een meerwaarde. Denken we hierbij bijvoorbeeld aan de meerwaarde van het vroegtijdig opsporen en behandelen van diabetes mellitus¹⁰. In het kader van partnergeweld bij vrouwen gaan we in dit nummer van Minerva dieper in op het effect van screening gevolgd door counseling¹¹. Nog interessanter voor de praktijk wordt het wanneer men het effect van screening of van een ruimere preventieve actie in het kader van één pathologie verruimt naar het effect van een opeenvolging van gezondheidscheck-ups bij eenzelfde groep patiënten¹².

Niettegenstaande een steeds meer pragmatische kijk op preventief onderzoek en niettegenstaande onderzoekers harde uitkomstmaten (globale en ziektespecifieke mortaliteit) gebruiken om het effect te meten, moeten we ons ook durven afvragen hoe onze patiënten zelf het effect van al deze preventieve inspanningen inschatten. We mogen immers niet uit het oog verliezen dat het onze patiënten zelf zijn die deze preventieve onderzoeken en behandelingen moeten ondergaan en vaak ook moeten betalen¹³. Ook al zijn wij als arts overtuigd van het belang van sommige vormen van preventie, toch is het uiteindelijk de patiënt die autonoom moet kunnen beslissen om wel dan niet op dit aanbod in te gaan. In dit kader is het daarom onontbeerlijk om ook de verwachtingen van de patiënt inzake het effect van screening en preventieve behandelingen juist in te schatten.

Een observationele studie in Nieuw-Zeeland¹⁴ onderzocht hoe patiënten het effect van vier preventieve interventies (borst- en darmkankerscreening, preventie van heupfractuur, preventie van cardiovasculaire ziekte) inschatten. Het effect van borst- en darmkanker-screening op ziekte-specifieke mortaliteit, het effect van cardiovasculaire preventie op globale mortaliteit en het effect van de preventie van heupfracturen werd door de meeste patiënten hoger ingeschat dan wat de huidige studies tot nog toe aan effect hebben aangetoond. Aansluitend hierbij werd ook duidelijk dat het bewezen effect van deze interventies (behalve voor de preventie van cardiovasculaire ziekte) lager was dan wat de

patiënten als aanvaardbaar effect opgaven. Aan de hand van een logistische regressie-analyse stelden de onderzoekers vast dat een laag opleidingsniveau een significante voorspeller was voor het overschatten van het resultaat van screening. In hun discussiegedeelte trachten de auteurs deze overschatting te verklaren met het feit dat patiënten waarschijnlijk ook andere factoren laten meespelen wanneer ze oordelen over het effect van screening op mortaliteit. Zo kan het bijvoorbeeld zijn dat patiënten vroegdiagnostiek te vlug associëren met winst in mortaliteit zonder het negatieve effect van overbehandeling op mortaliteit in rekening te brengen. De auteurs hebben deze denkpijpe jammer genoeg niet verder onderzocht.

Op basis van hun resultaten pleiten de auteurs voor correcte informatie zowel over de voor- als de nadelen van screening. Patiënten hebben deze informatie nodig om te kunnen beslissen of ze zich wel of niet laten screenen en/of preventief laten behandelen. Naast misleidende informatie in folders wijzen de auteurs er ook op dat artsen als informatieverstrekkers vaak zelf het voordeel van preventieve interventies verkeerd inschatten¹⁵. Dit pleit ervoor dat we naast verder doorgedreven wetenschappelijk onderzoek naar het effect van preventieve handelingen ook moeten zorgen dat de op evidentie gebaseerde informatie over het effect van preventie geïmplementeerd raakt in de dagelijkse communicatie van artsen met hun patiënten. Minerva wil deze materie verder opvolgen en artsen op basis van recente methodologisch correcte informatie genuanceerd informeren. We kunnen alleen maar hopen dat artsen deze informatie aan hun patiënten op een correcte manier doorgeven, hierbij gesteund door een rationeel preventiebeleid van de overheid.

Referenties

1. Van Poppel H. De waarde van vrij PSA in de diagnostiek van prostaatkanker. *Minerva* 1999;28(5):206-7.
2. Weyler J. Prostaatkanker: kan screening de mortaliteit reduceren? *Minerva* 2001;30(3):127-31.
3. Weyler J. Screening naar prostaatkanker. *Minerva* 2003;2(7):106-9.
4. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
5. van Driel M, Vermeire E. Is borstkankerscreening verantwoord? *Minerva* 2001;30(4):170-3.
6. Garmyn B. Effect van screeningsmammografie op lange termijn (29 jaar)? *Minerva* 2012;11(3):30-1.
7. Garmyn B. Verlaagt tweejaarlijkse screeningsmammografie de mortaliteit door borstkanker? *Minerva* 2011;10(4):41-2.
8. La Rédaction Minerva. Dertig jaar screeningsmammografie in de V.S.: hoogstens een beperkte invloed op de mortaliteit door borstkanker bij vrouwen ouder dan 40 jaar. *Minerva online* 28/03/2013.
9. Michiels B. Screening naar borstkanker met mammografie. *Minerva online* 15/03/2014.
10. Piessens V. Screenen naar diabetes bij personen met hoog risico: na 10 jaar geen effect op mortaliteit. *Minerva online* 15/12/2013.
11. Hillemans K. Screenen en vroegtijdige counseling bij partnergeweld? *Minerva* 2014;13(2):17-8.
12. Baeten R. Zorgen preventieve gezondheidscheck-ups voor gezondheidswinst? *Minerva* 2014;13(2):15-6.
13. Lemingre M. Screening: a boulevard of broken dreams? [Editoriaal] *Huisarts Nu* 2013;42:214-5.
14. Hudson B, Zarifeh A, Young L. Patients' expectations of screening and preventive treatments. *Ann Fam Med* 2012;10:495-502.
15. Sapre N, Mann S, Elley CR. Doctors' perceptions of the prognostic benefit of statins in patients who have had myocardial infarction. *Intern Med J* 2009;39:277-82.

Zorgen algemene preventieve gezondheidscheck-ups voor gezondheidswinst?

Achtergrond

Bij algemene preventieve gezondheidscheck-ups tracht een gezondheidswerker op eigen initiatief of in het kader van een overheidsprogramma symptomen, klinische tekens of risicofactoren van ziekte vroegtijdig op te sporen bij gezonde personen. Het doel is de ziektelast te verminderen en kwaliteitsvolle jaren aan het leven toe te voegen door een vroegtijdige behandeling of door een verbetering van de leefstijl. Harde bewijzen over hun effectiviteit op vlak van morbiditeit en mortaliteit ontbreken echter¹. Daarnaast moeten we ermeë rekening houden dat ze ook schade kunnen veroorzaken zoals overdiagnose, overbehandeling, lichamelijke letsels door diagnostische procedures, psychische stress bij vals-positieve resultaten of onterechte geruststelling bij vals-negatieve resultaten.

Klinische vraag

Wat is het effect op morbiditeit en mortaliteit en welke ongewenste effecten hebben algemene preventieve gezondheidscheck-ups, uitgevoerd door zorgverleners in verschillende zorgkaders, bij volwassenen die niet vooraf zijn geselecteerd voor bepaalde risicofactoren of ziektes?

Samenvatting

Duiding

Rik Baeten,
coördinator preventie
Domus Medica

Referentie

Krogsbøll LT, Jørgensen K, Larsen CG, Cøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e7191.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandse redactie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2010, issue 11, MEDLINE via OVID (van 1948 tot studies In Progress), Embase via OVID (vanaf 1947), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EbscoHost (vanaf 1980), Healthstar via OVID (van 1966 tot 2010) en EPOC Specialised Register, DARE, Clinical Trials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) van de WHO, tot juli 2012
- referentielijsten en auteurs van gevonden artikels om zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde of lopende studies op te sporen.

Geselecteerde studies

- inclusie van 14 RCT's die deelname aan algemene preventieve gezondheidscheck-ups vergeleken met geen deelname bij personen ouder dan 18 jaar; georganiseerd zowel in de eerste lijn als op gemeenschapsniveau; uitgevoerd door verschillende types van zorgverleners (huisartsen, arbeidsgeneesheren, verpleegkundigen, enz.); combinaties van leefstijlinterventie (zoals rookstop, voedings- en bewegingsadvies) en screening waren toegelaten
- exclusie van hospitaalstudies, studies die de opsporing van één ziekte of die de accurateid van één screeningstest onderzochten, studies met alleen 65-plussers.

Bestudeerde populatie

- 182880 asymptomatische volwassenen waarvan 76403 toegewezen waren aan één of meerdere gezondheidscheck-ups en 106477 aan een controlegroep; rekrutering in de huisartspraktijk in 5 studies, in de algemene populatie in 7 studies en via een gezondheidsplan of via het werk in telkens één studie; de gezondheidscheck-ups vonden plaats in een huisartspraktijk in 4 studies, in een polikliniek in 5 studies, op de werkvloer en in een hospitaal in telkens één studie en op een onduidelijke plaats in 3 studies; 6 studies vonden plaats in een Scandinavisch land, 3 in de V.S. en 4 in het V.K.; de opvolging varieerde van 1 tot 22 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en aan kanker gerelateerde mortaliteit

- secundaire uitkomstmaten: morbiditeit, aantal nieuw gestelde diagnoses, aantal hospitalisaties, ziektelast, ongerustheid bij de patiënt, zelf gerapporteerde gezondheidsstatus, aantal doorverwijzingen naar specialisten of niet geplande consulten bij de huisarts, aantal bijkomende diagnostische procedures te wijten aan positieve screeningsresultaten, voorschriften voor nieuwe medicatie, aantal en soort chirurgische ingrepen, werkverlet
- meta-analyse volgens het random effects model
- vooraf gedefinieerde **subgroepanalyses** en sensitiviteitsanalyse.

Resultaten

- geen significant verschil in globale mortaliteit tussen de groep met preventieve gezondheidscheck-ups versus de controlegroep (9 studies met een mediane follow-up van 9 jaar (4 tot 22 jaar); relatief risico (RR) van 0,99 (95% BI van 0,95 tot 1,03; $I^2=0\%$)
- geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit (8 studies met een mediane follow-up van 10,4 jaar; RR van 1,03 (95% BI van 0,91 tot 1,17; $I^2=64\%$), noch in kankermortaliteit (8 studies met een mediane follow-up van 10,4 jaar; RR van 1,01 (95% BI van 0,92 tot 1,12); $I^2=33\%$)
- geen significante verschillen in morbiditeit, aantal hospitalisaties, ziektelast, ongerustheid bij de patiënt, niet geplande consulten bij de huisarts, werkverlet
- geen rapportering van ongewenste effecten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat preventieve gezondheidscheck-ups de morbiditeit en de mortaliteit niet doen dalen, noch in het algemeen, noch op het vlak van cardiovasculaire ziekte of kanker. Het aantal nieuwe diagnoses nam wel toe. Belangrijke negatieve effecten werden in de geïncludeerde studies zelden bestudeerd of gerapporteerd.

Financiering van de studie één auteur kreeg een beurs van Trygfonden, dat geen rol speelde in de studie-opzet, de verzameling, de analyse en de interpretatie van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs melden geen belangenconflicten.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is gebaseerd op een protocol van de Cochrane Collaboration met uitgebreide zoektocht in de literatuur en systematische opsporing van verschillende vormen van bias. De funnel plots konden geen **rapporteringsbias** voor de primaire uitkomstmaten aantonen. **Selectiebias** kan het resultaat van preventieve interventies in een gezonde onderzoekspopulatie sterk vertekenen. Door observationele studies uit te sluiten konden de auteurs deze bron van bias in belangrijke mate voorkomen. Van de 9 geïncludeerde RCT's met mortaliteit als uitkomstmaat waren er 7 met een laag risico van selectiebias. Ze waren immers correct gerandomiseerd en er was concealment of allocation. Acht studies hadden een laag risico van **attrition bias** en in alle 9 studies kon men een intention to treat analyse uitvoeren. Tussen de geïncludeerde studies merken we een belangrijke klinische heterogeniteit zoals éénmalige versus herhaaldelijke gezondheidscheck-ups. Met subgroepanalyses was het niet mogelijk om voor de statistische heterogeniteit een verklaring te vinden.

Interpretatie van de resultaten

In deze systematische review en meta-analyse deden preventieve gezondheidscheck-ups de globale en specifieke mortaliteit niet dalen. Een subgroepanalyse kon geen verschil in mortaliteit aantonen tussen studies met korte (<5 jaar) en studies met lange (>5 jaar) follow-up. Door onderrapportering in de verschillende studies is het onmogelijk om uitspraken te doen over het effect op secundaire uitkomstmaten en evenmin over mogelijke ongewenste effecten die met preventieve gezondheidscheck-ups gepaard zouden kunnen gaan.

De auteurs geven zelf verschillende mogelijke verklaringen voor het feit dat er geen effect op mortaliteit gevonden werd. De meeste RCT's dateren van vóór 1970 en gebruikten dus andere behandelingen om risicofactoren te beheersen. Zo gebruikte geen enkele studie statines voor de behandeling van hypercholesterolemie. Ook de drempelwaarden voor het behandelen van cardiovasculaire risicofactoren waren toen hoger dan vandaag. Het is echter niet zeker of de huidige preventieve behandelingen en lagere behandelingsdrempels tot betere resultaten zouden leiden. De risico-baten balans van preventieve behandelingen zal in de gemeenschap immers anders zijn dan in een onderzoekspopulatie met verschillende exclusiecriteria. Het uitblijven van effect zou ook verklaard kunnen worden door het feit dat de

helft van de studies een eenmalige interventie onderzocht. Evenmin kunnen we hier met zekerheid stellen dat herhaalde gezondheidscheck-ups tot betere resultaten zouden leiden. Zo kan herhaaldelijk screenen voor kanker de ongewenste effecten van screening verhogen². Een andere factor die volgens de auteurs meespeelt is het feit dat mensen die ingaan op een preventief aanbod doorgaans een hogere socio-economische status en een lager risico van de op te sporen ziekten hebben dan mensen die niet ingaan op het aanbod^{3,4}. Het niet bereiken van mensen met het hoogste risico zal het effect van preventie dan ook doen dalen. Wat het effect van preventieve gezondheidscheck-ups ook kan verdunnen is het feit dat eerstelijnsartsen reeds tijdens hun dagelijks werk veel personen met een verhoogd risico op ziekte in een vroegtijdig stadium opsporen en behandelen. Uit deze review kunnen we echter geen uitspraken doen over het nut van sommige onderdelen van preventieve gezondheidscheck-ups voor bepaalde individuen. Grotere en meer langdurige studies zijn dan ook nodig om de effecten op primaire uitkomstmaten (mortaliteit en morbiditeit) van beter afgeijnde preventieve interventies (cardiovasculair risico, COPD, diabetes, kanker enz.) te kunnen beoordelen.

Andere studies

Een systematische review en meta-analyse¹ die zowel RCT's als observationele studies includeerde, onderzocht het effect van preventieve gezondheidscheck-ups, bestaande uit alleen anamnese en klinisch onderzoek. Ze kwamen tot gelijklopende conclusies op het vlak van totale mortaliteit, hospitalisaties, invaliditeit en aantal nieuw gestelde diagnoses. Twee systematische reviews^{5,6} die het effect van de berekening en communicatie van coronair risico bestudeerden vonden geen effect van de interventie op morbiditeit en mortaliteit.

Referenties

1. Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA, et al. Systematic review: the value of the periodic health evaluation. *Ann Intern Med* 2007;146:289-300.
2. La Rédaction Minerva. Dertig jaar screeningsmammografie in de V.S.: hoogstens een beperkte invloed op de mortaliteit door borstkanker bij vrouwen ouder dan 40 jaar. *Minerva online* 28/03/2013.
3. Pill R, French J, Harding K, Stott N. Invitation to attend a health check in a general practice setting: comparison of attenders and non-attenders. *J R Coll Gen Pract* 1988;38:53-6.
4. Waller D, Agass M, Mant D, et al. Health checks in general practice: another example of inverse care? *BMJ* 1990;300:1115-8.
5. Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefits or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Serv Res* 2008;8:60.
6. Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, Ice CL, et al; Cardiovascular Health Intervention Research and Translation Network Work Group on Global Coronary Heart Disease Risk. The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:230-9.
7. De gezondheidsgids. *Domus Medica*.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde meta-analyse kon geen effect aantonen op algemene en specifieke mortaliteit van preventieve gezondheidscheck-up(s) bij een gezonde volwassen bevolking jonger dan 65 jaar. De geïncludeerde studies zijn oud en heterogeen wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt.

Voor de praktijk

Het effect van systematische screening naar verschillende aandoeningen kwam in Minerva regelmatig aan bod en telkens wezen we op de precaire afweging tussen winst en verlies. Deze studie biedt geen ondersteuning om gezonde patiënten jonger dan 65 jaar preventieve gezondheidscheck-up(s) aan te bieden. Het effect van het GMD+ gecombineerd met het aanbod van een gestructureerde preventiemodule⁷ herhaald in de tijd en op maat van de patiënt is tot op vandaag niet geëvalueerd.

Screening en vroegtijdige counseling bij partnergeweld?

Achtergrond

In een recente studie in het V.K. bleek de levenslange prevalentie van partnergeweld bij vrouwen 13 tot 31% te bedragen¹. Volgens de Global Burden of Disease Study van 2010 is het wereldwijd de vijfde meest voorkomende oorzaak van verloren levensjaren door invaliditeit bij vrouwen². Zowel uit kwalitatief als uit kwantitatief onderzoek blijkt dat huisartsen het meest geschikte professionele aanspreekpunt zijn voor vrouwen die het slachtoffer worden van partnergeweld¹. Screening naar partnergeweld zonder een gestructureerde interventie in de eerste lijn blijkt echter weinig effect te hebben^{3,4}.

Samenvatting

Guiding

Kristof Hillemans, Domus Medica; mede-auteur van de Domus Medica richtlijn: Detectie van partnergeweld

Referentie

Hegarty K, O'Doherty L, Taft A, et al. Screening and counselling in the primary care setting for women who have experienced intimate partner violence (WEAVE): a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:249-58.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 52 huisartsen uit 52 verschillende huisartspraktijken in Victoria (Australië) die voldoende patiëntcontacten met Engelstalige vrouwen hadden en die gebruik maakten van een elektronisch medisch dossier (EMD)
- 272 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 38,5 jaar die gedurende het voorgaande jaar contact hadden met één van deze huisartsen en die via een schriftelijke vragenlijst positief screenden voor partnergeweld (= angst voor hun partner gehad in de afgelopen 12 maanden); 53% woonde samen met de partner; 59% had kinderen; 30% was werkloos
- exclusiecriteria: patiënten naar wie men geen schriftelijke vragenlijst kon verzenden omwille van geen beschikbaar adres of omdat ze een cognitieve beperking hadden of onvoldoende Engels kenden; patiënten die na het invullen en terugsturen van de vragenlijst geen contactinformatie gaven, de vraag over angst slecht begrepen hadden, onvoldoende Engels kenden, niet langer tot de praktijk behoorden.

Onderzoekopzet

- clustergerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventiegroep (25 huisartsen, 137 vrouwen): huisartsen kregen een training (6 uur via e-learning en 2 uur via interactief praktijkbezoek) in het omgaan met vrouwen die slachtoffer zijn van partnergeweld (actief luisteren, motiverend interview, probleemoplossende technieken); vrouwen die positief screenden werden per brief uitgenodigd voor 1 tot 6 gratis counselingssessies over een periode van 6 maanden
- controlegroep (27 huisartsen, 135 vrouwen): vrouwen die positief screenden kregen de gebruikelijke zorg wanneer ze zich bij hun huisarts aanmeldden
- in beide groepen ontvingen alle huisartsen een basiseducatiepakket over partnergeweld en alle vrouwen een lijst met gespecialiseerde hulpverlening
- alle vrouwen kregen een vragenlijst per post bij aanvang van de studie, na 6 en na 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: levenskwaliteit (**WHO Quality of Life-BREF**); psychische gezondheid (**mental health score SF-12**); een veiligheidsplan opgesteld?; meer dan 5 veiligheidsbevorderende gedragingen in de afgelopen 6 maanden vertoond?
- secundaire uitkomstmaten: depressie en angst (≥ 8 op de **Hospital Anxiety and Depression**

Klinische vraag

Leidt bij volwassen vrouwen screening naar partnergeweld en aanbieden van counseling door getrainde huisartsen tot een betere levenskwaliteit, een betere veiligheidsplanning en veiligheidsgedrag en een betere psychische gezondheid vergeleken met de gebruikelijke zorg?

Scale); informeerde de arts naar de veiligheid van de vrouw en haar kinderen?; voelde de vrouw zich behaaglijk om met de arts haar angst te bespreken (**5-punten Likert schaal**); aard van het geweld (**Composite Abuse Scale**); visueel analoge schalen (**VAS**) die de ondervonden schade of voordeel van deelname aan het onderzoek, de ondervonden steun vanwege de arts, het gebruik van medische en gespecialiseerde hulpverlening evalueerden

- intention to treat analyse
- correctie van de resultaten voor type praktijk (stedelijk of ruraal) en basiswaarden; multiële imputatie voor ontbrekende resultaten.

Resultaten

- 67 van de 137 vrouwen (49%) die een uitnodiging kregen volgden in totaal 160 counselingssessies (mediaan 1 sessie, range 1-6)
- primaire uitkomstmaten: na 12 maanden zag men geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep in verbetering van levenskwaliteit, psychische gezondheid, opstellen van een veiligheidsplan en veiligheidsbevorderend gedrag
- secundaire uitkomstmaten: na 12 maanden waren er in de interventiegroep minder vrouwen met depressie (OR 0,3; 95% BI van 0,1 tot 0,7; $p=0,005$); na 6 maanden was er in de interventiegroep bij meer vrouwen gepeild naar hun veiligheid en deze van de kinderen (OR 5,1; 95% BI van 1,9 tot 14,0; $p=0,002$) en voelden meer vrouwen zich gesteund door hun arts (verschil in VAS van 16,0 (95% BI van 3,4 tot 28,7; $p=0,01$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun bevindingen een stimulans zijn voor verder onderzoek naar korte counseling van vrouwen die partnergeweld in de eerste lijn ervaren. Zij besluiten ook dat screening per post geen goede manier is om deze vrouwen te identificeren. Verder moeten volgens hen huisartsen getraind worden in het bevragen van veiligheid bij vrouwen en hun kinderen. Hoewel geen verbetering in levenskwaliteit is aangetoond, moet men artsen ook leren om ondersteunende counseling te bieden aan vrouwen die partnergeweld ondergaan omdat deze aanpak depressieve symptomen kan verminderen.

Financiering van de studie Australian National Health and Medical Research Council

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

Methodologische beschouwingen

In deze WEAVE-studie werd er gerandomiseerd op het niveau van de deelnemende artsen. Daardoor was het onmogelijk dat getrainde artsen zowel vrouwen uit de interventie- als uit de controlegroep behandelden. Op die manier kon men dus contaminatie vermijden. Bij de berekening van de steekproefgrootte hielden de onderzoekers rekening met het clustereffect. Men kon voldoende artsen en vrouwen includeren om met een power van 80% klinisch belangrijke verschillen in primaire uitkomstmaten aan te tonen. De primaire en de secundaire uitkomstmaten zijn grondig beschreven en de onderzoekers gebruikten gevalideerde vragenlijsten⁵⁻⁹ om het effect te meten. De randomisatie en de statistische verwerking van de resultaten gebeurde blind. Blinding van artsen en vrouwen was door de aard van de interventie uiteraard niet mogelijk. Omdat men vooral gebruik maakte van zelfgerapporteerde resultaten bestaat er hierdoor een reëel risico van **responsbias**. We moeten hierbij meteen opmerken dat objectief meten van mortaliteit en morbiditeit in dit onderzoeksdomein erg moeilijk is. In beide groepen was er 30% studie-uitval. Voor de intentie tot treat analyse van de resultaten gebruikte men een imputatietechniek om te corrigeren voor ontbrekende gegevens.

Interpretatie van de resultaten

Deze Australische studie is de derde gerandomiseerde, gecontroleerde studie in een Westers land over de aanpak van partnergeweld in de eerste lijn. Ook beide voorgaande studies^{4,10} kwamen tot het besluit dat screening van asymptomatische vrouwen en aanbieden van hulp niet noodzakelijk leidt tot een verbetering van de levenskwaliteit. In tegenstelling tot de WEAVE-studie die het effect van een meer intensieve interventie door de huisarts zelf onderzocht, gebruikten de andere studies na screening een kortere interventie zoals het aanbieden van een folder, het opstellen van een veiligheidsplan of een verwijzing naar gespecialiseerde centra.

De afwezigheid van effect op het vlak van levenskwaliteit zou verklaard kunnen worden door het feit dat veel vrouwen op het moment van de diagnose van partnergeweld niet klaar zijn voor een verwijzing naar gespecialiseerde diensten. Ook in de WEAVE-studie zien we dat het gebruik van gespecialiseerde hulpverlening laag is (zo ging bijvoorbeeld slechts 1 tot 2% naar een vluchthuis) en bo-

vendien ging slechts 49% van de gescreende vrouwen van de interventiegroep in op de uitnodiging voor counseling door hun huisarts. Deze vaststelling stelt dan ook het nut van algemene screening naar partnergeweld in vraag. Over het nut van case-finding, waarbij men vrouwen vraagt naar partnergeweld in omstandigheden waar dit geweld direct geassocieerd kan zijn aan de aanmeldingsklacht, kan deze studie geen uitspraak doen. Misschien zijn vrouwen meer bereid om noodzakelijke veranderingen in hun leven, die een einde kunnen maken aan gewelddadige relaties, door te voeren wanneer zij inzien dat hun gezondheidsproblemen hieruit voortvloeien.

Omdat wordt aangenomen dat elke interventie die volgt op de identificatie van asymptomatische personen moet resulteren in een verbeterde gezondheid van de gescreende populatie¹¹, kunnen we ons ook afvragen of counseling door huisartsen op zich de moeite waard is. Het enige wat deze studie immers kon aantonen was dat vrouwen in de interventiegroep zich meer gesteund voelden, dat er meer gevraagd werd naar hun veiligheid en dat ze zich minder depressief voelden. Hierbij moeten we wel rekening houden met het feit dat een belangrijk Hawthorne-effect het effect van de interventie kan verdund hebben. In beide groepen stellen we immers vast dat het aantal vrouwen dat ernstig geweld (Composite Abuse Scale ≥ 7) onderging, afnam van 75% vrouwen in de interventiegroep en 71% in de controlegroep bij aanvang van de studie naar respectievelijk 47% en 42% vrouwen na 12 maanden follow-up. Ook waren de meeste vrouwen blij dat ze hadden deelgenomen aan de studie en de helft gaf aan dat de levenskwaliteit verbeterd was.

Referenties

1. Feder G, Ramsay J, Dunne D, et al. How far does screening women for domestic (partner) violence in different health-care settings meet criteria for a screening programme? Systematic reviews of nine UK National Screening Committee criteria. *Health Technol Assess* 2009;13:1-347.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD 2010 leading causes and risks by region heat map.
3. Nelson HD, Bougatsos C, Blazina I. Screening women for intimate partner violence: a systematic review to update the 2004 Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2012;156:796-808.
4. MacMillan HL, Wathen CN, Jamieson E, et al. Screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:493-501.
5. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res* 2004;13:299-310.
6. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
7. McFarlane J, Parker B, Soeken K, et al. Safety behaviors of abused women after an intervention during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 1998;27: 64-9.
8. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
9. Hegarty K, Bush R, Sheehan M. The composite abuse scale: further development and assessment of reliability and validity of a multi-dimensional partner abuse measure in clinical settings. *Viol Vict* 2005;20:529-47.
10. Klevens J, Kee R, Trick W, et al. Effect of screening for partner violence on women's quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:681-9.
11. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers nr 34*. Geneva: WHO, 1968.
12. De Deken L, Pas L, Hillemans K, et al. Detectie van partnergeweld: een aanbeveling voor de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S57-S63.

Besluit van Minerva

Deze studie van methodologisch goede kwaliteit toont aan dat een algemene screening van vrouwen naar partnergeweld en het aanbieden van counseling door de huisarts aan vrouwen die positief screenden voor partnergeweld, niet leidt tot een betere levenskwaliteit, meer veiligheidsplanning en veiligheidsgedrag en een betere psychische gezondheid vergeleken met gebruikelijke zorg.

Voor de praktijk

De richtlijn van Domus Medica over detectie van partnergeweld raadt een algemene screening van vrouwen niet aan, tenzij tijdens de zwangerschap. Bij consensus wordt wel voorgesteld dat de arts in geval van onverklaarde en vage klachten, gedragsveranderingen, psychische problemen zoals angst en depressie, herhaalde traumata en veelvuldig consulteren peilt naar partnergeweld. Met het stellen van een beperkt aantal directe vragen kan partnergeweld hierbij vroegtijdig onthuld worden¹². Zoals eerdere studies zet ook deze studie systematische screening naar partnergeweld in vraag.

Wanneer zijn antibiotica gewenst bij een acute exacerbatie van COPD?

Klinische vraag

Achtergrond

Geen enkele richtlijn beveelt het systematische gebruik van antibiotica aan bij een acute exacerbatie van COPD¹⁻⁴. Wanneer we antibiotica best wel starten, is minder duidelijk. Zo raadt BAPCOC¹ aan om alleen antibiotica te starten bij zwaar zieke patiënten of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt na de klassieke aanpak (bronchodilatoren en perorale corticosteroiden). Andere richtlijnen²⁻⁴ houden rekening met verschillende parameters om bij een acute opstoot van COPD al dan niet antibiotica te starten. Er is momenteel echter weinig bewijs van hoge kwaliteit die deze aanbevelingen onderbouwt.

Kunnen antibiotica therapiefalen (geen genezing, verslechtering van symptomen, overlijden als gevolg van de exacerbatie of nood aan bijkomende antibiotica of andere medicatie) voorkómen bij patiënten met een acute exacerbatie van COPD?

Samenvatting

Duiding

An De Sutter en Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Referentie

Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PSYcINFO (tot september 2012); ClinicalTrials.gov (van 2005 tot april 2012)
- handmatig zoeken in respiratoire tijdschriften, meeting abstracts en referentielijsten van geselecteerde RCT's en systematische reviews
- navraag bij auteurs en producenten van antibiotica naar ongepubliceerde of lopende studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie van 16 RCT's die een dagelijkse toediening van orale of intraveneuze antibiotica gedurende minstens 2 dagen vergeleken met placebo; 9 studies bij ambulante patiënten, 6 bij ziekenhuispatiënten en 1 bij patiënten op intensieve zorgen.

Bestudeerde populatie

- 2068 patiënten (19 tot 310 per studie) met een acute exacerbatie van COPD, gedefinieerd als een verslechtering van de voormalige stabiele toestand met toename van dyspnoe, hoest, sputumvolume of verkleuring van het sputum; voor elke studie had minstens 90% van de deelnemers een diagnose van COPD (liefst bevestigd met spirometrie) en waren de deelnemers minstens 40 jaar oud
- exclusie van patiënten met acute bronchitis, pneumonie, astma of bronchiëctasieën en patiënten die preventief antibiotica innamen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen (geen genezing, verslechtering van symptomen, overlijden als gevolg van de exacerbatie of nood aan bijkomende antibiotica of andere medicatie) tussen dag 7 en 1 maand na de start van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: therapiefalen tussen dag 7 en 14 dagen na de start van de behandeling, totale mortaliteit, duur van ziekenhuisopname (voor gehospitaliseerde patiënten), opname op intensieve zorgen, nieuwe exacerbatie binnen 2 tot 6 weken na het begin van de eerste opstoot, verbetering van dyspnoe, hospitalisatie, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, functionele status en werkverlet, ongewenste effecten
- analyse volgens het fixed effects of het random effects model
- sensitiviteitsanalyse met actueel gebruikte antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur, co-trimoxazol, doxycycline, penicilline).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ bij ambulante patiënten (N=7; n=931): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,75; 95% BI van 0,60 tot 0,94; I²=35% en NNT=13; 95% BI van 8 tot 46); echter geen statistisch significant verschil met actueel gebruikte antibiotica
 - ~ bij gehospitaliseerde patiënten (N=4; n=612): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,77; 95% BI van 0,65 tot 0,91; I²=47% en NNT=10; 95% BI van 6 tot 45); statistisch significant verschil blijft met actueel gebruikte antibiotica
 - ~ bij patiënten op intensieve zorgen (N=1; n=93): statistisch significant minder therapiefalen met antibiotica versus placebo (RR 0,19; 95% BI van 0,08 tot 0,45 en NNT 2; 95% BI van 2 tot 3)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ geen statistisch significant gunstig effect van antibiotica op mortaliteit (N=4) en hospitalisatie (N=2) (behalve in één studie bij patiënten op intensieve zorgen), op verbetering van dyspnoe (N=2), op kwaliteit van leven (N=1) en op een nieuwe exacerbatie binnen 2 tot 6 weken (N=1)
 - ~ behandeling met antibiotica verhoogde de kans op ongewenste effecten (OR 1,53; 95% BI van 1,03 tot 2,27 en NNH=32; 95% BI van 16 tot 10490) en diarree (OR 2,62; 95% BI van 1,11 tot 6,17 en NNH=36; 95% BI van 19 tot 565).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat antibiotica een belangrijk en consistent gunstig effect hebben op alle uitkomstmaten bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen. Voor ambulante en gehospitaliseerde patiënten waren de resultaten echter minder consistent. Zowel voor gehospitaliseerde als voor ambulante patiënten daalde het risico van therapiefalen significant als men alle studies includeerde. Deze vermindering was niet langer significant wanneer men zich beperkte tot studies met actueel gebruikte antibiotica. Antibiotica hadden evenmin een statistisch significant effect op mortaliteit en duur van ziekenhuisopname bij gehospitaliseerde patiënten en er waren bijna geen gegevens over patiëntgerapporteerde uitkomstmaten. Deze inconsistente effecten roepen op tot verder onderzoek naar klinische tekens en bio-merkers die kunnen helpen bij de identificatie van patiënten die voordeel van antibiotica kunnen hebben en patiënten waarbij de ongemakken van antibiotica (ongewenste effecten, kosten, multiresistentie) kunnen vermeden worden.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review volgt de regels van de Cochrane Collaboration en is van uitstekende kwaliteit. Eén van de sterke punten is de zeer uitgebreide zoekstrategie zonder taalrestrictie. Om de kans op publicatiebias te verkleinen spoorden de auteurs ook niet-gepubliceerde of lopende studies op. Volgens hen ontbreken er op dit ogenblik nog gegevens van 2 lopende studies bij ambulante patiënten. In het algemeen is de kwaliteit van de geïncludeerde RCT's goed. De methode van randomisering, blinding van deelnemers en behandelaars en intention to treat analyse is gerapporteerd en correct uitgevoerd in 80% van de studies. 56% van de studies vermeldt een correcte blinding van de toewijzing aan de behandelings- versus de placebogroep, en van de evaluatie van de uitkomstmaten. De auteurs brengen deze domeinen van bias samen in rekening met inconsistentie en andere vormen van bias (zoals publicatiebias) om volgens het GRADE-systeem⁵ alle belangrijke uitkomsten een 'sterkte van onderbouwing' toe te kennen.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat bij alle patiënten, behalve bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen, het effect van antibiotica toegevoegd aan de behandeling van een acute exacerbatie van COPD beperkt is om therapiefalen te vermijden. Bij gehospitaliseerde patiënten - waarvan we kunnen aannemen dat ze een meer ernstige exacerbatie hebben - is de NNT iets lager dan bij ambulante patiënten en blijft het resultaat statistisch significant wanneer alleen studies met actueel gebruikte antibiotica in rekening worden gebracht. Dat komt overeen met de resultaten van een review uit 2007⁶.

Als we een kosten/baten afweging voor de ambulante praktijk maken, dan moeten we besluiten dat het voordeel van antibiotica onduidelijk is: alleen wanneer er met alle studies wordt rekening gehouden, dus ook met studies die gebruik maken van oude producten zoals oxytetracycline, is er een klein statistisch significant effect. Op basis van deze inconsistentie besluiten de auteurs dat de evidentie voor het effect van antibiotica op therapiefalen in de ambulante praktijk zwak is. Aan de 'kostenzijde' daarentegen vinden we enerzijds de toename van ongewenste effecten en anderzijds nog belangrijker de resistentievorming. De auteurs hebben hier jammer genoeg geen gegevens over verzameld, maar uit andere studies

is wel gebleken dat bij iedere kuur met antibiotica het resistentiepatroon bij de patiënt in negatieve zin evolueert⁷. Hier komt nog bij dat COPD-patiënten grote risicopatiënten zijn voor resistente kiemen, omdat ze veelvuldig een antibioticum krijgen. Dat is een reden te meer om zeer terughoudend te zijn.

Naast de zwakke evidentie over de effectiviteit van antibiotica bij exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk blijft het ook onbekend welke klinische tekens en bio-merkers toelaten om patiënten te identificeren die baat kunnen hebben met antibiotica. Vandaar dat de huidige aanbevelingen uiteenlopend zijn. Momenteel beveelt de GOLD-richtlijn² aan om antibiotica te starten indien er een toename is van sputumvolume, van de purulentie van het sputum en van dyspnoe. Indien slechts 2 van de 3 criteria aanwezig zijn, maar één daarvan is toename van de purulentie, start men best toch met antibiotica. De NICE³ richtlijn ziet de indicatie nog ruimer en stelt dat antibiotica geïndiceerd zijn bij een toename van purulente sputa. De NHC-Standaard⁴ daarentegen beveelt antibiotica alleen aan wanneer er ook duidelijke klinische tekens van infectie aanwezig zijn zoals koorts >38°C en algemeen ziekzijn in combinatie met een zeer slechte longfunctie (FEV1 <30% van de voorspelde waarde) of indien er onvoldoende verbetering is na 4 dagen. De aanbeveling van BAPCOC¹ tenslotte beveelt antibiotica alleen aan bij zeer zieke patiënten, in het geval van verslechtering ondanks maximale toepassing van een niet-antibiotische behandeling, of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt.

Referenties

1. Elinck K, Vints A, Sibille Y, et al. Aanpak van acute exacerbaties van COPD in de ambulante praktijk. Aanbevelingen voor een goed gebruik van antibiotica, BAPCOC, 2009.
2. GOLD. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. NICE guideline CG101, June 2010.
4. Smeele IJ, Van Weel C, Van Schayck CP, et al. NHC-Standaard COPD (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50:362-79.
5. Guyatt C, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64:383-94.
6. Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. Respir Res 2007;8:30-41.
7. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on microbial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340:c2096.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs de derde auteur (Claudia Steurer-Stey) gaf verschillende lezingen voor farmaceutische firma's die antibiotica produceren. De andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit besluit dat de momenteel gebruikte antibiotica (amoxicilline-clavulaanzuur, co-trimoxazol, doxycycline, penicilline) als behandeling van een acute exacerbatie van COPD in de eerste lijn, geen statistisch significant effect hebben op het klinische verloop van de opstoot.

Voor de praktijk

Volgens BAPCOC¹ zijn bij een niet-ernstige acute exacerbatie van COPD geen antibiotica aanbevolen, tenzij bij zwaar zieke patiënten, bij verslechtering of wanneer na 4 dagen geen verbetering optreedt, ondanks maximale bronchodilatatie en orale corticosteroïden. Rekening houdende met de huidige resistentiecijfers in België gaat de eerste keuze naar 1 gr amoxicilline 3 maal per dag gedurende 8 dagen. De hier besproken review van de Cochrane Collaboration brengt geen argumenten aan om de BAPCOC-aanbevelingen aan te passen.

Kan topisch gebruik van honing de wondheling van acute en chronische wonden versnellen?

Klinische vraag

Kan topisch gebruik van honing de wondheling versnellen bij patiënten met acute en chronische wonden?

Achtergrond

Honing is een visceuze suikeroplossing en is afkomstig van nectar dat door de honingbij (*Apis mellifera*) verzameld en verwerkt wordt¹. Honing bevat naast suikers (75%) en water (20%) talrijke andere substanties zoals aminozuren, vitaminen, mineralen en enzymen. Honing werd reeds in de oudheid gebruikt voor de behandeling van wonden^{2,3} en in de voorbije decennia is de interesse voor honing als wondhelend middel toegenomen⁴. Naast een antibacterieel effect⁵ zou uit dier-experimentele studies ook gebleken zijn dat honing de wondgenezing versnelt^{4,6,7}. Een vroegere meta-analyse van studies bij mensen suggereerde een snellere wondheling met honing, maar door de slechte kwaliteit van de gevonden studies konden geen aanbevelingen geformuleerd worden⁸.

Samenvatting

Duiding

Hilde Beele, Dienst Huidziekten en Zorgcentrum Wondzorg, UZ Gent

Referentie

Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, EBSCO CINAHL; tot juni 2012
- literatuurlijsten van relevante artikels
- geen restrictie voor taal of datum van publicatie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's en quasi RCT's die het topische gebruik van honing, alleen of in combinatie met andere wondverbanden, vergelijken met andere wondverbanden of producten, bij patiënten met acute of chronische wonden, en met volledige wondgenezing als primair eindpunt
- exclusiecriteria: niet-gerandomiseerd onderzoek, dierexperimentele studies, onduidelijke rapportering over wondgenezing
- uiteindelijke inclusie van 25 studies die het topische gebruik van honing vergelijken met conventionele wondverbanden, actieve wondverbanden, zilverulfadiazine, vroege excisie en plaatsen van huidenten, antiseptische zalven of verbanden.

Bestudeerde populatie

- 2987 patiënten (mediaan 87 met range tussen 30 en 900 per studie) met acute wonden (N=15 waarvan 12 met brandwonden), met chronische wonden (N=8 waarvan 2 met veneuze ulcera, 1 met geïnfecteerde chirurgische wonden, 1 met doorligwonden, 1 met gangreen van Fournier, 1 met cutane leishmaniasis, 1 met diabetische voet-ulcera) en zowel met chronische als met acute wonden (N=2).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ tijd tot volledige wondgenezing
 - ~ percentage patiënten met volledige wondgenezing
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van ongewenste effecten en infecties, wijziging van wondoppervlakte, duur van ziekenhuisopname, kosten, levenskwaliteit
- pooling van de resultaten van klinisch homogene studies
- random effects analyse indien statistische heterogeniteit aangetoond met de I²-test.

Resultaten

- acute wonden:

- ~ bij tweede graads brandwonden verkleint honing de tijd tot volledige wondgenezing in vergelijking met conventionele verbanden (N=2; n=992; **gevoegen gemiddeld verschil** (WMD) -4,68 dagen; 95% BI van -4,28 tot -5,09 dagen; I²=0%)
- ~ bij tweede en derde graads brandwonden verloopt de volledige wondgenezing met honing trager in vergelijking met vroege excisie en plaatsing van enten (N=1; n=50; WMD 13,6 dagen; 95% BI van 10,02 tot 17,18 dagen)

- chronische wonden:

- ~ bij veneuze ulcera is er na 12 weken geen verschil in percentage patiënten met volledige wondgenezing tussen honing en andere conventionele en actieve verbanden, beide als adjuvans bij compressietherapie (N=2; n=476; RR 1,15; 95% BI van 0,96 tot 1,38; I²=0%)
- ~ bij cutane leishmaniasis is er geen verschil in percentage patiënten met volledige wondgenezing tussen honing als adjuvans bij intralesionele injectie met meglumine antimoniat versus intralesionele injectie met meglumine antimoniat alleen (N=1; n=100; RR 0,72; 95% BI van 0,51 tot 1,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat verbanden met honing, als adjuvans bij compressietherapie, de wondheling bij veneuze ulcera niet significant versnellen. Honing kan de wondheling vertragen bij tweede en derde graads brandwonden in vergelijking met excisie en enten. Ook bij cutane leishmaniasis is honing als adjuvans bij meglumine antimoniat geen aanwinst. Het kan zijn dat honing beter is dan bepaalde conventionele verbanden, maar er bestaat onzekerheid over de replicerbaarheid en de toepasbaarheid van deze evidentie. Er is onvoldoende evidentie om richtlijnen te formuleren over het gebruik van honing bij andere types van wonden. Tot er voldoende evidentie over het effect beschikbaar is, is het wenselijk om het routinematig gebruik van honingverbanden af te remmen.

Financiering van de studie Senior Health Research Scholarship, University of Auckland, New Zealand en NIHR van het Department of Health (England), (Cochrane Wounds Group), UK.

Belangenconflicten van de auteurs enkele auteurs waren betrokken bij de uitvoering van één van de geïncludeerde studies. De Clinical Trials Research Unit, waaraan een aantal van de auteurs verbonden waren, ontving een beperkte bijdrage van een producent van honingverbanden.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review verliep volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration en bouwt verder op een eerder uitgevoerde Cochrane review⁹ over dit onderwerp. Twee onderzoekers zochten en selecteerden onafhankelijk van elkaar relevante studies in een ruim aantal databanken en deden een bijkomende manuele zoektocht via de literatuurlijsten van gevonden artikelen. Het contacteren van experts, auteurs, producenten van honingproducten voor wondzorg van de eerste Cochrane review⁹ werd echter niet overgedaan. Omwille van de hoge heterogeniteit in uitkomstmaten was het onmogelijk om mogelijke publicatiebias op te sporen (zie *methodologie blz. 25*). Voor elk van de geselecteerde studies werd het risico op bias nagegaan met de Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias¹⁰. Voor de meeste studies scoorden de auteurs de kans op verschillende vormen van bias als hoog of onduidelijk. Blinding van de behandelaars was niet voorzien in 6 studies en was onduidelijk in de overige studies. Slechts 3 studies blindeerden de effectbeoordelaars. Negentien studies rapporteerden een studie-uitval die telkens aanvaardbaar was. Een intention to treat analyse gebeurde in 19 studies. De reviewers vonden een relatief groot aantal studies met een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van indicatiestelling (verschillende types van acute en chronische wonden), setting (zowel ambulante, gehospitaliseerd als beiden), vergelijkingsproducten, uitkomstmaten, enz..., wat onderlinge vergelijking en/of samenvoeging van de resultaten quasi onmogelijk maakte.

Resultaten in perspectief

Na het samenvoegen van 2 studies zag men een significant kortere tijd tot volledige wondheling van tweede graads brandwonden met een gaas gedrenkt in honing versus andere verbanden. Het absolute verschil in gemiddelde tijd tot volledige genezing bedroeg 10,8 (SD 3,93) versus 15,3 (SD 2,98) dagen in de ene studie en 8,8 (SD 2,1) versus 13,5 (SD 4,1) dagen in de andere studie. In beide studies is selectiebias echter niet uit te sluiten en is het onduidelijk of de zorgverleners en de effectbeoordelaars geblindeerd waren. Tevens maakt de grote verscheidenheid van verbandmateriaal waarmee men vergeleek het moeilijk om conclusies te trekken. Gezien vroege tangentiële excisie de standaardbehandeling is voor diepe 2^{de} graads en 3^{de} graads brandwonden^{11,12}, is het niet onlogisch dat deze techniek als superieur uit de

vergelijking met honing kwam. Uit de 14 andere studies met brandwonden kunnen geen conclusies getrokken worden omdat de producten waarmee men vergeleek zoals gekookte aardappelschillen (N=1) en zilverulfadiazine (N=6) respectievelijk niet conventioneel en potentieel toxisch zijn voor de wondheling¹³.

Voor de meeste chronische wonden (geïnficeerde postoperatieve wonden, doorligwonden en diabetische voetulcera) vond men slechts één kleine studie met onduidelijk risico van bias. Hoewel geen verschil in volledige wondheling van veneuze ulcera tussen honing en andere verbanden kon aangetoond worden, ziet men in de kleinste studie met 50% geïnficeerde ulcera toch een positieve tendens met honing. Misschien speelt het antibacteriële effect van de honing⁵ hier een bevorderende rol. De auteurs incluseren in de groep van de chronische wonden ook een studie met Fournier abscessen en een studie met cutane leishmaniasis. Deze aandoeningen worden niet klassiek bij chronische wonden gerekend¹⁴, omdat de anti-infectieuze behandeling hier op de voorgrond staat^{15,16}. Dat maakt dat wondheling dus geen relevante uitkomstmaat is voor deze aandoeningen.

Referenties

1. Sato T, Miyata C. The nutraceutical benefit, part III: honey. *Nutritional pharmaceuticals* 2000;16:468-9.
2. Hajar R. Honey from folklore to medical marvel. *Heart Views* 2002;3:180-8.
3. Johnson A. A short history of wound dressings: from animal grease and lint to hydrocolloids and alginates. *Ostomy Wound Manage* 1992;38:36-40.
4. Jull A, Walker N, Parag V, et al; Honey as Adjuvant Leg Ulcer Therapy trial collaborators. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. *Br J Surg* 2008;95:175-82.
5. Molan PC. Re-introducing honey in the management of wounds and ulcers – theory and practice. *Ostomy Wound Manage* 2002;48:28-40.
6. Bergman A, Yanai J, Weiss J, et al. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *Am J Surg* 1983;145:374-6.
7. Postmes TJ, Bosch MMC, Dutrieux R, et al. Speeding up healing of burns with honey. An experimental study with histological assessment of wound biopsies. In: Mizrahi A, Lensky Y editors. *Bee products: Properties, Applications and Apitherapy*. New York: Plenum Press, 1997.
8. Moore OA, Smith LA, Campbell F, et al. Systematic review of the use of honey as a wound care dressing. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:2.
9. Jull AB, Rodgers A, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 10.
10. Higgins JP, Thompson SC, Deeks JJ, Altman DC. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
11. Sheridan RL, Tompkins RG, Burke JF. Management of burn wounds with prompt excision and immediate closure. *J Intensive Care Med* 1994;9:6-17.
12. New Zealand Guidelines group. Management of burns and scalds in primary care. Evidence based practice guideline. Wellington: Accident Compensation Corporation 2007.
13. Wasiaik J, Cleland H. Minor thermal burns. In: Godlee F editors. *Clinical Evidence*. London: BMJ publishing 2006.
14. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;130:489-93.
15. Sundar S, Chakravarty J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:53-63.
16. Pol AC, Croeneveld AE, De Jongh IJ, Mensinck HJ. Gangreen van Fournier. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2177-81.
17. Beele H, Poelman T. Wondverbanden voor acute en chronische wonden. *Minerva* 2008;7(10):150-1.

Productnamen

Zilverulfadiazine: Flammazine®

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van zeer heterogene methodologisch zwakke en kleine studies kan geen versnelde wondgenezing aantonen van honing versus andere verbanden of producten voor de behandeling van acute en/of chronische wonden.

Voor de praktijk

Eerder kwamen we in Minerva tot het besluit dat er slechts een zwak niveau van bewijskracht bestaat voor de meerwaarde van nieuwe wondverbanden in vergelijking met conventionele wondverbanden voor de behandeling van acute en chronische wonden¹⁷. Uit de hier besproken review van de Cochrane Collaboration blijkt dat er ook weinig bewijs bestaat voor het nut van honing als alternatief voor conventionele verbanden bij acute en chronische wonden. In afwachting van verder onderzoek moet het systematische gebruik van honing in de wondzorg dan ook afgeraden worden.

Verlaagt een multi-componente interventie het gebruik van fysieke fixatie in woonzorgcentra?

Klinische vraag

Wat is het effect van een multi-componente interventie versus een controle-interventie op het gebruik van fysieke fixatie bij bewoners van woonzorgcentra?

Achtergrond

Fysieke fixatie onder de vorm van bilaterale bedsponden, gefixeerde tafels in zetels, riemen rond ledematen of romp wordt zeer vaak toegepast in Europese woonzorgcentra¹⁻³. Nochtans bestaat er in sommige landen zoals in Nederland en Duitsland, een restrictieve wetgeving¹ en is het effect en de veiligheid van fysieke fixatie op het vlak van bijvoorbeeld cognitief functioneren, gedragsstoornissen, dagelijks functioneren en valheiging niet bewezen^{4,5}. De mate waarin fysieke fixatie wordt toegepast lijkt in belangrijke mate af te hangen van de attitude van de verpleegkundige staf³. Een Cochrane review⁶ toonde echter aan dat de doeltreffendheid van een educatieve aanpak om het gebruik van fysieke fixatie te verminderen nog onvoldoende onderbouwd is.

Samenvatting

Duiding

Kristien Scheepmans, Wit-Gele Kruis van Vlaanderen en Centrum voor Ziekenhuis- en Verplegingswetenschap KULeuven; Louis Paquay, Wit-Gele Kruis van Vlaanderen

Referentie

Köpke S, Mühlhauser I, Cerlach A, et al. Effect of a guideline-based multi-component intervention on use of physical restraints in nursing homes: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:2177-84.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 36 woonzorgcentra waarvan >20% van de bewoners een vorm van fysieke fixatie kreeg, in twee regio's in Duitsland
- 4449 bewoners met een gemiddelde leeftijd van 83 tot 85 jaar, waarvan 73 tot 77% vrouwen, die reeds mediaan 19 tot 20 maanden waren opgenomen; 63 tot 64% vertoonde cognitieve achteruitgang, 11 tot 12% was opgenomen op een dementie-afdeling, 32 tot 40% was rusteloos, 19 tot 23% vertoonde agressief gedrag bij inclusie; de prevalentie van fysieke fixatie bedroeg ongeveer 30%.

Onderzoekopzet

- clustergerandomiseerde gecontroleerde studie met stratificatie per regio
- interventiegroep (18 woonzorgcentra; 2283 bewoners): multi-componente interventie gebaseerd op een specifiek ontwikkelde richtlijn en bestaande uit: groepssessies voor verplegend en verzorgend personeel, bijkomende training voor referentieverpleegkundigen, ondersteunend materiaal voor verpleegkundigen, bewoners, familie en wettelijke voogden
- controlegroep (18 woonzorgcentra; 2166 bewoners): hoofdverpleegkundigen ontvingen een brochure en woonden een korte presentatie bij over het gebruik van fysieke fixatie en methodes om het gebruik ervan te vermijden
- follow-up: na 3 en 6 maanden door externe onderzoekers die blind waren voor de randomisatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage bewoners met fysieke fixatie (beiderzijdse bedsponden, riemen, gefixeerde tafel en andere maatregelen die de bewegingsvrijheid beperken) na 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten: fysieke fixatie na 3 maanden, vallen, aan een val gerelateerde breuken en voorschriften van psychotrope medicatie
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: na 6 maanden bedroeg de prevalentie van fysieke fixatie 29,1% in de controlegroep en 22,6% in de interventiegroep; verschil van 6,5% (95% BI van 0,6% tot 12,4%); clustergecorrigeerde OR 0,71 (95% BI van 0,52 tot 0,97; p=0,03).

- secundaire uitkomstmaten: na 3 maanden geen statistisch significante verschillen in vallen, aan een val gerelateerde breuken en voorschriften voor psychotrope medicatie.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat een richtlijn- en theoriegebaseerde multi-componente interventie het gebruik van fysieke fixatie in woonzorgcentra vermindert in vergelijking met standaardinformatie.

Financiering van de studie Het Duitse ministerie van onderwijs en onderzoek, dat het studie-opzet goedkeurde maar verder geen rol speelde in de uitvoering van de studie, de verzameling en de verwerking van de resultaten en het schrijven van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs geen aangegeven.

Methodologische beschouwingen

De auteurs beschrijven nauwkeurig de verschillende stappen voor de ontwikkeling van een richtlijn die fysieke fixatie in woonzorgcentra zou kunnen vermijden. Op basis van systematische reviews werd door een multidisciplinair team van experts, waaronder ook vertegenwoordigers van de betrokken instellingen, aan 24 aanbevelingen een GRADE-score toegekend. De verschillende componenten van de interventie die men aan de hand van de richtlijn opzette werden vervolgens getest op haalbaarheid en aanvaardbaarheid in de praktijk.

Omwille van de aard van de interventie kozen de onderzoekers terecht voor een clustergerandomiseerde studie. De toewijzing van de verschillende instellingen aan de interventie-of de controlegroep gebeurde geblindeerd. Een externe onderzoeker, die blind was voor deze toewijzing, controleerde de aanwezigheid van fixatie op 3 verschillende tijdstippen in de loop van één dag en dit vóór randomisatie, alsook na 3 en 6 maanden follow-up. Alhoewel de hoofdverpleegster die op de hoogte was van het bezoek, geïnstrueerd werd om de rest van het personeel niet in te lichten, is het niet uitgesloten dat men toch op dit bezoek anticepeerde.

Voor de berekening van de steekproefgrootte hielden de auteurs op een correcte manier rekening met het clustereffect^{7,8}. De intraclusterrelatiecoëfficiënt werd berekend op basis van een eerdere studie³. Ook bij de intention to treat analyse van de resultaten van de primaire uitkomstmaat hield men rekening met het clustereffect.

Interpretatie van de resultaten

Na 6 maanden was het gebruik van fysieke fixatie significant meer gedaald in de interventie-versus de controlegroep. Dit gold voor alle vormen van fixatie, behalve voor fixatie in bed. De onderzoekers geven hier echter geen verklaring voor. Ondanks het succes van de interventie bleef men toch nog ruim 20% van de bewoners in de interventiegroep fixeren. Mogelijks is het tijdsperspectief van 6 maanden te kort om een definitieve cultuurverandering bij de verpleegkundigen te bewerkstelligen. We weten ook niet in hoeverre de effecten van de interventie verschillen afhankelijk van de zorgwaarde van een cluster.

Ook zijn er een aantal factoren van belang wanneer we de resultaten naar andere zorgregio's wensen te extrapoleren.

Zo rekruteerde men 29 woonzorgcentra op basis van deelname in een vorige studie. Mogelijk bestond er in deze rusthuizen reeds een andere attitude op het vlak van fysieke fixatie. Het is echter onduidelijk hoeveel van deze 29 instellingen in de uiteindelijke steekproef zaten. Ook had in overeenstemming met de Duitse wetgeving minstens 50% van het verplegend personeel de volledige beroepsopleiding van drie jaar doorlopen.

Op een kwalitatieve manier gingen de onderzoekers op zoek naar bevorderende en belemmerende factoren om de interventie toe te passen. Niet onverwachts bleek een positieve ondersteunende attitude van de hoofdverpleging een bevorderende factor te zijn.

Referenties

1. de Vries OJ, Ligthart GJ, Nikolaus T; European Academy of Medicine of Ageing-Course III. Differences in period prevalence of the use of physical restraints in elderly inpatients of European hospitals and nursing homes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:M922-3.
2. de Veer AJ, Francke AL, Buijse R, Friele RD. The use of physical restraints in home care in the Netherlands. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1881-6.
3. Meyer C, Köpke S, Haastert B, Mühlhauser I. Restraint use among nursing home residents: cross-sectional study and prospective cohort study. *J Clin Nurs* 2009;18:981-90.
4. Castle NC, Engberg J. The health consequences of using physical restraints in nursing homes. *Med Care* 2009;47:1164-73.
5. Engberg J, Castle NC, McCaffrey D. Physical restraint initiation in nursing homes and subsequent resident health. *Gerontologist* 2008;48:442-52.
6. Möhler R, Richter T, Köpke S, Meyer C. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2.
7. Chevalier P. Clusterrandomisatie. *Minerva* 2012;11(4):51.
8. Michiels B. Bias in geclusterde studies. *Minerva* 2013;12(2):25.
9. JBI, 2002 Physical Restraint - Pt 2: Minimisation in Acute and Residential Care Facilities, Best Practice Vol 6 Iss 4, Blackwell Publishing Asia, Australia.
10. JBI, 2002 Physical Restraint - Pt 1: Use in Acute and Residential Care Facilities, Best Practice Vol 6 Iss 3, Blackwell Publishing Asia, Australia.

Besluit van Minerva

Deze clustergerandomiseerde klinische studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat het gebruik van fysieke fixatie in woonzorgcentra afneemt door de toepassing van een wetenschappelijk onderbouwde, multicomponente interventie.

Voor de praktijk

In overeenstemming met eerdere richtlijnen^{9,10} bevelen de auteurs educatieve programma's aan om het gebruik van fysieke fixatie in woonzorgcentra te verminderen. Voor deze interventie blijft de kwaliteit van de evidentie echter laag. Ook voor andere interventies zoals aanpassingen van omgevingsfactoren kan men geen aanbevelingen formuleren.

Op basis van schaars vergelijkend onderzoek en van casusrapporten^{9,10} zou fysieke fixatie alleen als laatste redmiddel gebruikt mogen worden indien de potentiële voordelen groter zijn dan de nadelen. Wanneer fixatie onvermijdelijk is, moet deze zo minimaal mogelijk zijn en de veiligheid van de patiënt en de zorgverlener niet in gevaar brengen. De nood van fysieke fixatie moet vervolgens regelmatig opnieuw geëvalueerd worden.

Hoe een funnel plot interpreteren?

Tom Poelman,
Vakgroep Huisarts-
geneeskunde en
Eerstelijnsgezond-
heidszorg, UGent

Tekst onder de
verantwoorde-
lijkheid van de
Nederlandstalige
redactie

Wanneer de onderzoekers van een systematische review en meta-analyse niet alle relevante informatie rond een bepaalde onderzoeksvraag op het spoor komen, bestaat er een reële kans dat **rapporteringsbias** de resultaten van de meta-analyse vertekent. Het niet terugvinden van alle relevante studies kan het gevolg zijn van een - door de auteurs zelf ingevoerde - taalrestrictie (**taalbias**) of van het missen van weinig geciteerde studies tijdens een (aanvullende) manuele search in de literatuurlijsten van reeds gevonden studies (**citation bias**). In beide gevallen gaat het meestal om kleinere studies die minder frequent in Engelstalige tijdschriften gepubliceerd en geciteerd worden.

Rapporteringsbias kan echter ook te maken hebben met het feit dat bepaalde studies helemaal niet gepubliceerd zijn (publicatiebias). Studies die een gunstig effect van een nieuwe behandeling aantonen hebben veel meer kans op publicatie dan onderzoeken die geen verschil of zelfs ongunstige resultaten vinden^{1,2}. Een recent editoriaal over de tegenstrijdige conclusies van twee meta-analyses die het effect van neuraminidaseremmers op het voorkomen van lage luchtweginfecties bij influenza onderzochten³, illustreert hoe belangrijk het is om eventuele rapporteringsbias op te sporen alvorens conclusies te trekken. Een funnel plot, die de puntschattingen van individuele studies uitzet tegenover hun steekproefgrootte, kan ons hierbij helpen.

In elke studie geeft de gemiddelde waarde van alle metingen een puntschatting aan van het werkelijke effect van de interventie die we wensen te onderzoeken. De nauwkeurigheid van elke puntschatting wordt bepaald door de standaardfout, die evenredig is met de steekproefgrootte^{4,5}. Bij een grote steekproef zal de standaardfout dus klein zijn en zal de puntschatting van de steekproef de werkelijke waarde van de uitkomstmaat in de populatie nauwkeurig benaderen. Door alle studies rond een bepaalde onderzoeksvraag in

een systematische review samen te brengen, vergroten de steekproefgrootte en zal het gemiddelde van alle puntschattingen van de verschillende studies een meer nauwkeurige puntschatting van het werkelijke effect opleveren. Zo bleek het gemiddelde relatieve risico van alle studies die het effect van preventieve gezondheidscontroles op mortaliteit onderzochten 0,99 (95% BI van 0,95 tot 1,03) te zijn⁶. In tegenstelling tot wat sommige studies apart aantoonde bleek de interventie bij uitbreiding van de steekproef dus geen effect meer te hebben.

Het gemiddelde relatieve risico en de relatieve risico's van de verschillende studies kunnen we uitzetten op de x-as van een **scatter plot** (zie figuur A). Door kleine toevallige verschillen tussen de studies onderling (bijvoorbeeld kleine verschillen in basiskarakteristieken) zullen er zich statistisch gezien langs beide zijden van de stippellijn (het gemiddelde relatieve risico) ongeveer evenveel studies bevinden. Op de y-as kunnen we vervolgens de inversie van de standaardfout van elke studie weergeven. Omdat de standaardfout omgekeerd evenredig is met de steekproefgrootte zullen grotere studies het effect nauwkeuriger inschatten (zie hoger) en dus niet alleen hoger op de y-as maar ook dicht bij de gemiddelde waarde van de meta-analyse liggen. Omgekeerd zullen kleinere studies zich meer uitspreiden op de bodem van de scatter plot. Indien er voldoende studies beschikbaar zijn gekomen we zo de typische trechtervorm van de funnel plot⁷. Door het kleine aantal studies (N<10) komt deze trechtervorm in ons voorbeeld minder goed tot uiting. Omwille van de symmetrie kunnen we toch besluiten dat rapporteringsbias niet kan aangetoond worden, maar evenmin volledig uit te sluiten is.

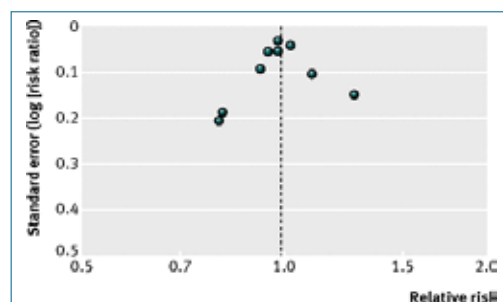
Stel nu dat de auteurs enkele kleinere studies met een toegenomen relatief risico op mortaliteit over het hoofd hadden gezien (zie figuur B). Dan zou het gemiddelde relatieve risico misschien 0,9 (=daling van de mortaliteit) geweest zijn in de plaats van 1. Een asymmetrische funnel plot zou ons in dergelijk geval voor één of andere vorm van rapporteringsbias gewaarschuwd hebben.

Een asymmetrische funnel plot kan echter ook veroorzaakt worden door andere factoren, zoals bijvoorbeeld heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies⁸. Als we voor de beneden- en bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het gemiddelde resultaat de respectievelijke standaardfouten berekenen en uitzetten op de funnel plot, bekomen we de helling van een diagonaal waaronder we 95% van de gevonden studies verwachten⁹. Stel dat er teveel studies buiten deze zone vallen (zie figuur C), dan zal de asymmetrie van de funnel plot waarschijnlijk veroorzaakt zijn door heterogeniteit tussen de gevonden studies.

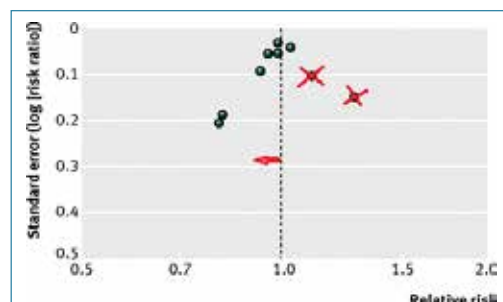
Besluit

In een funnel plot worden de puntschattingen van de verschillende studies na een systematische zoektocht in de literatuur op de x-as uitgezet, samen met de gemiddelde waarde van de meta-analyse. De standaardfouten van de verschillende studies worden uitgezet op de y-as. Bij een voldoende aantal studies (>10) is het mogelijk om op basis van de symmetrie van de funnel plot rapporteringsbias aan te tonen en/of uit te sluiten.

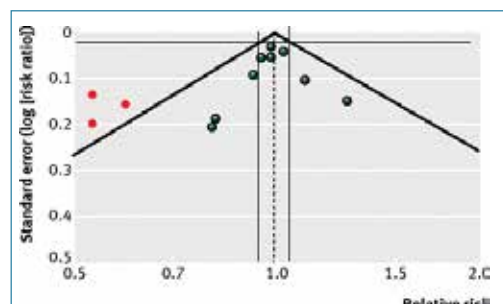
Referenties zie website



Figuur A. Funnel plot voor studies die het effect van gezondheidscheck-ups op totale mortaliteit onderzochten⁶.



Figuur B. Hypothetische funnel plot voor studies die het effect van gezondheidscheck-ups op totale mortaliteit onderzochten.



Figuur C. Hypothetische funnel plot voor studies die het effect van gezondheidscheck-ups op totale mortaliteit onderzochten.

Bron figuren: Krogsbøll LT, Jørgensen K, Larsen CC, Cøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e7191.

Attrition bias

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

Bias door selectieve vermelding van de resultaten

[Eng: selective reporting bias]

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

Citation bias

Er kan vertekening optreden in een meta-analyse door het feit dat de auteurs hun zoektocht in de literatuur beperken tot één enkele databank of tot een aantal studies, waardoor weinig geciteerde studies niet gevonden worden (bv. omdat de resultaten weinig indrukwekkend zijn).

Composite Abuse Scale

Deze vragenlijst bevat 30 items en peilt naar emotioneel, fysiek en seksueel misbruik. Voor elk item gebruikt men een 6-punten Likert schaal. De score varieert van 0 tot 150. Een score ≥ 7 wordt beschouwd als indicatief voor partnergeweld.

Gewogen gemiddelde verschil

[Eng: weighted mean difference – WMD]

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen, is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van een meta-analyse van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties).

Hospital Anxiety and Depression Scale

Een korte vragenlijst over gevoelens gedurende de voorafgaande week. De lijst bevat twee onderdelen met elk zeven items, over angst en over depressie. De vragen kunnen op een vierpuntschaal worden beantwoord. Voor zowel angst als depressie varieert de totale score van 0 tot 21. Hoe hoger de score, hoe meer angst- en depressieve symptomen.

Mental health score SF-12

Deze vragenlijst is een verkorte vorm van de SF-36 vragenlijst. Deze laatste peilt met behulp van 36 vragen naar acht aspecten van kwaliteit van leven: algemene en geestelijke gezondheid, lichamelijke en sociaal functioneren, fysieke en emotionele gezondheid, pijn en vitaliteit.

Rapporteringsbias

[Eng: reporting bias]

Rapporteringsbias is een vorm van vertekening bij de rapportage van de onderzoeken die opgenomen zijn in een meta-analyse en die kan leiden tot fouten in de resultaten van de meta-analyse.

Publicatiebias, citation bias en taalbias zijn voorbeelden van rapporteringsbias.

Respons bias

Vooraf bij zelfgerapporteerde uitkomstmaten kan er sprake zijn van respons bias: deelnemers antwoorden volgens sociale wenselijkheid, of hebben de neiging om akkoord te gaan met een stelling onafgezien van de inhoud, of verkiezen een neutraal antwoord of kunnen de vraag op een verschillende manier interpreteren.

Scatterplot

Een scatterplot is een grafische samenvatting van bivariate data (twee variabelen) die het mogelijk maakt om te zoeken naar een lineaire correlatie of om een regressielijn te construeren. Elke eenheid draagt één punt bij aan de scatterplot en punten worden onderling niet verbonden. Een scatterplot wordt gebruikt bij het 'screenen' van de data in de eerste fase van analyse. Op deze wijze krijgt men informatie over het gemiddelde, de vorm van de verdeling, de extreme waarden ('outliers') en de ontbrekende waarden ('missing values').

Selectiebias

[Eng: selection bias]

Men spreekt van selectiebias wanneer de groepen in een studie niet vergelijkbaar zijn, door bijvoorbeeld bij het includeren van personen in een studie systematisch deelnemers te selecteren bij wie de te onderzoeken interventie meer effect zal hebben.

Standaardfout

[Eng: standard error]

De standaardfout van een statistische parameter is de standaardafwijking (of standaarddeviatie) van een steekproefverdeling van deze parameter. De standaardfout hangt af van de grootte van de steekproef. Wanneer een gemiddelde wordt gemeten spreekt men van 'standaardfout van het gemiddelde' (E: standard error of the mean - SEM). Dat wil zeggen, wanneer we een onderzoek met verschillende steekproeven herhalen verkrijgen we van elke steekproef een eigen gemiddelde. Al deze puntschattingen van het werkelijke gemiddelde vormen zelf een normale verdeling. De standaarddeviatie van deze verdeling van gemiddelden is de standaardfout van het gemiddelde (SEM)

Taalbias

[Eng: language bias]

Studies met significante resultaten hebben een grotere kans om gepubliceerd te worden in Engelstalige tijdschriften. Er kan sprake zijn van vertekening wanneer auteurs van een meta-analyse zich bij het zoeken naar artikelen beperken tot de Engelse taal.

WHO Quality of Life-BREF

Deze door de patiënt in te vullen 26-item versie van de WHO-QOL-100 vragenlijst onderzoekt vier domeinen: fysiek functioneren, psychologisch functioneren, sociaal functioneren en omgevingsfactoren.

- **Heeft een intensieve leefstijl aanpassing een gunstig cardiovasculair effect bij type 2-diabetespatiënten?**

Referentie

The Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.

Duiding

Johan Wens, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze Amerikaanse multicenter RCT bij zwaarlijvige of obese type 2-diabetici kon geen lange termijn effect van een intensieve leefstijl aanpassing op het vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen.

- **Verhoogt digoxine de mortaliteit bij voorkamerfibrillatie?**

Referenties

~ Whitbeck MC, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:1481-8.

~ Cheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:1489-97.

Duiding

Marc Bogaert, Emeritus hoogleraar farmacotherapie, UGent

Besluit

Twee post-hoc analyses van de AFFIRM-studie die nagaan of digoxine bij patiënten met VKF de mortaliteit verhoogt, geven aanleiding tot uiteenlopende resultaten. De commentaar in de aanbevelingen dat de plaats van digoxine bij de behandeling van voorkamerfibrillatie beperkt is, blijft dus bestaan.

- **Doeltreffendheid van griepvaccinatie bij rusthuispersoneel**

Referentie

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 7.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

De huidige evidentie is van onvoldoende kwaliteit om de doeltreffendheid aan te tonen van griepvaccinatie bij rusthuispersoneel ter preventie van influenza, hospitali-

satie of sterfte door pneumonie bij rusthuisbewoners. Het is aangewezen om voldoende aandacht te schenken aan andere preventiemaatregelen.

- **Is een hypertensiebehandeling op basis van zelfmetingen van de patiënt beter dan op basis van metingen door de arts?**

Referentie

Uhlig K, Patel K, Ip S, et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:185-94.

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Besluit

Deze systematische review met sterk heterogene studies toonde op langere termijn geen meerwaarde aan van thuisbloeddrukmeting met of zonder bijkomende ondersteuning versus gebruikelijke zorg.

- **Screening naar borstkanker met mammografie**

Referentie

Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze systematische review van de Cochrane Collaboratie toont aan dat systematische screening van gezonde vrouwen tussen 39 en 74 jaar voor borstkanker meer nadelen dan voordelen oplevert. Een herziening van de screeningspolitiek dringt zich op.