



Minerva

2

maart 2015

| volume 14

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

www.minerva-ebm.be

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

EDITORIAAL

Van getal naar quote...

Kwalitatief onderzoek: onbekend is onbemind 13

Tom Poelman

MINERVA

Hoe helpen praktijkrichtlijnen de huisarts
in zijn medisch handelen? 14

Sibyl Anthierens, Tom Poelman

Vitamine B₁₂-deficiëntie door gebruik van
protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica? 16

Koen Boussey, Els Mehuys

Kan een smartphone-applicatie fysieke activiteit
bij volwassenen bevorderen? 18

Jolien Plaete, Maité Verloigne, Katrien De Cocker

Welk type lichamelijke oefening kiezen
voor knieartrose? 20

Stijn Van de Velde

Farmacotherapie voor volwassenen
met problematisch alcoholgebruik
in de ambulante zorg 22

Catharina Matheï

EBM-BEGRIPPEN

Aan welke criteria moet kwalitatief
onderzoek voldoen? 24

Tom Poelman

VERKLARENDE WOORDENLIJST 25



Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence Based Medicine (EBM)

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

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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

Hoe komt Minerva tot stand?

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

Redactie

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

Medewerkers aan dit nummer

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Gert Laekeman, Barbara Michiels

Belangenconflicten

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

Secretariaat

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

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

Electronisch abonnement

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

Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

Druk

HDD Graphics, 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.

Van getal naar quote...

Kwalitatief onderzoek: onbekend is onbemind

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

Sinds zijn ontstaan heeft Minerva zich uitsluitend toegelegd op het duiden van kwantitatief onderzoek en dan vooral van gerandomiseerde klinische studies (RCT's). Meermaals zijn we hierbij gebotst op de grenzen van deze vorm van wetenschappelijk onderzoek. Zo stelden we vast dat RCT's onvoldoende antwoord geven op complexe vragen. Hoe kunnen we er bijvoorbeeld voor zorgen dat patiënten met diabetes mellitus langer gespaard blijven van vaataandoeningen? Om hierop een antwoord te kunnen geven zal het niet volstaan om alleen met RCT's de effectiviteit van geneesmiddelen te onderzoeken. We zullen ook inzicht moeten krijgen in aspecten van therapietrouw en de implementatie van richtlijnen¹. Ook bij de zorg rond het levenseinde constateerden we dat de onderbouwing niet beperkt kan blijven tot de resultaten van kwantitatief onderzoek². Uiteraard zijn er nog tal van andere onderwerpen die we niet kunnen reduceren tot objectieve vragen zoals: *hoeveel*, *hoe frequent*...? Wanneer we inzicht willen krijgen in het *hoe* en het *waarom* van een bepaald verschijnsel binnen zijn natuurlijke (sociale, historische of individuele) context moeten we ons beroepen op een kwalitatieve onderzoeksmethode. Het is belangrijk om hierbij meteen te vermelden dat we kwalitatief onderzoek niet mogen beschouwen als inferieur aan kwantitatief onderzoek. In vele gevallen geeft kwalitatief onderzoek ons de noodzakelijke wetenschappelijke informatie die we nodig hebben om zinvol kwantitatief onderzoek uit te voeren.

Als we bijvoorbeeld willen weten in hoeverre huisartsen richtlijnen toepassen of als we de impact van de toepassing van deze richtlijnen willen kennen op morbiditeit, mortaliteit, genezing, niet-voorzien gebeurtenissen, complicaties, tevredenheid van patiënten is kwantitatief onderzoek een juiste keuze³. Recent observationeel onderzoek in Nederland toonde bijvoorbeeld aan dat huisartsen weinig geneigd zijn om richtlijnen te volgen wanneer ze moeten beslissen over de behandeling van patiënten met hartfalen⁴. Er is in dat verband ook al veel interventieel onderzoek geweest over het nut van strategieën om richtlijnen in de praktijk beter te implementeren⁵. Deze onderzoeksresultaten zijn zeker nuttig maar brengen ons geen stap dichterbij de vraag welke factoren bepalen waarom huisartsen richtlijnen gebruiken of niet gebruiken in hun dagelijkse praktijkvoering. Hiervoor moeten we dieper gaan graven in het denken en het handelen van praktiserende huisartsen. En dat kan alleen via gesprekken in een kwalitatief onderzoeksopzet⁶. Wanneer we op die manier meer te weten komen over wat er belangrijk is voor huisartsen bij de toepassing van richtlijnen in hun klinische besluitvorming, zouden we vervolgens richtlijnen kunnen aanpassen. Via interventieel of observationeel onderzoek zouden we dan opnieuw kunnen peilen naar de impact van deze aanpassingen op het gebruik van richtlijnen⁷. De cirkel is rond...

Bij experimenteel onderzoek bepaalt het studieprotocol de selectieprocedure van de studieop-

pulatie, wat en hoe men bepaalde uitkomstmaten zal meten en hoe men de resultaten zal analyseren om de hypothese te aanvaarden of te verwerpen. In tegenstelling tot deze gesloten methodologie volgt kwalitatief onderzoek een meer open manier om kennis te verwerven over de werkelijkheid⁷. Vertrekkend van een bepaalde werkhypothese kiest men in kwalitatief onderzoek voor een bepaalde waarnemingsmethode (zoals een gestructureerd interview) die toegepast wordt op een aantal personen met een bepaald kenmerk (zoals huisartsen uit een bepaalde regio)⁸. De steekproefgrootte ligt niet op voorhand vast. Men blijft zolang includeren tot er zich geen nieuwe inzichten meer voordoen, m.a.w. tot saturatie of verzadiging bereikt is^{9,9}. Op basis van de analyse van de eerste resultaten kan men de initiële hypothese bijsturen en opnieuw toetsen. De opzet en het verloop van een kwalitatief onderzoek is dus veel losser en vooraf niet te bepalen. Dat neemt uiteraard niet weg dat kwalitatief onderzoek ook kritisch beoordeeld moet worden op het vlak van geldigheid, betrouwbaarheid en validiteit^{10,11}. Deze aspecten bespreken we uitgebreid in het methodologische artikel van deze maand (*zie blz. 24*).

Het was wel even zoeken om de resultaten van kwalitatief onderzoek in het geijkte stramien van Minerva weer te geven. Met enkele belangrijke getallen kan je bijvoorbeeld een RCT op een bondige manier samenvatten. Maar, hoe verwerk je de rijkdom aan citaten, extrapolaties en interpretaties van een kwalitatief onderzoek zonder te vervallen in nietszeggende zinnen? We deden een poging om de resultaten van een kwalitatief onderzoek over het gebruik van richtlijnen bij huisartsen overzichtelijk weer te geven en te duiden (*zie blz. 14*). Lees zeker verder...

Referenties

1. Vermeire E. Geeft Evidence-Based Medicine ook een antwoord op complexe vragen? *Minerva* 2005;4(1):1.
2. Chevalier P, Soenen K, Sturtewagen J-P, Vanhalewyn M. Zorg bij het levenseinde: is er ook hier nood aan 'evidentie'? *Minerva* 2008;7(9):129.
3. Chevalier P. Betekent het toepassen van richtlijnen ook winst voor de gezondheid? *Minerva* 2010;9(3):25.
4. Swennen MH, Rutten FH, Kalkman CJ, et al. Do general practitioners follow treatment recommendations from guidelines in their decisions on heart failure management? A cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3(9):e002982.
5. Brusamento S, Legido-Quigley H, Panteli D, et al. Assessing the effectiveness of strategies to implement clinical guidelines for the management of chronic diseases at primary care level in EU Member States: a systematic review. *Health Policy* 2012;107:168-83.
6. Anthierens S, Poelman T. Hoe helpen praktijkrichtlijnen de huisarts in zijn medisch handelen? *Minerva* 2015;14(2):14-5.
7. Philipsen H, Vermooy-Dassen M. Kwalitatief onderzoek: nuttig, onmisbaar en uitdagend. *Huisarts Wet* 2004;47:454-7.
8. Hak T. Waarnemingsmethoden in kwalitatief onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47:502-8.
9. Wester F. Analyse van kwalitatief onderzoeksmateriaal. *Huisarts Wet* 2004;47:565-70.
10. van Zwieten M, Willems D. Waardering van kwalitatief onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47:631-5.
11. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.

Hoe helpen praktijkrichtlijnen de huisarts in zijn medisch handelen?

Achtergrond

Richtlijnen helpen artsen om hun medische kennis op een continue manier bij te schaven en deze in de praktijk toe te passen. Het blijft echter complex om richtlijnen in de huisartsenpraktijk te implementeren^{1,2}, omdat huisartsen vaak patiënten met complexe aandoeningen en multipale gezondheidsproblemen behandelen terwijl de beschikbare richtlijnen gericht zijn op de behandeling van duidelijk afgelynde diagnoses. Het is daarom niet verwonderlijk dat eerder onderzoek een aanzienlijk verschil heeft aangetoond tussen wat artsen in de klinische praktijk doen en wat de richtlijnen als behandeling en streefdoelen vooropstellen¹⁻⁵.

Klinische vraag

Hoe gaan huisartsen om met praktijkrichtlijnen, hoe leren ze ervan en hoe passen ze deze kennis toe in hun dagelijkse praktijkvoering?

Samenvatting

Duiding

Sibyl Anthierens,
Vakgroep Huisartsge-
neeskunde en Interdis-
ciplinair zorg, Univer-
siteit Antwerpen; Tom
Poelman, Vakgroep
Huisartsgeneeskunde
en Eerstelijnsgezond-

Referentie

Ingemansson M,
Bastholm-Rahmner P,
Kiessling A. Practice
guidelines in the
context of primary care,
learning and usability
in the physicians'
decision-making
process - a qualitative
study. BMC Family
Practice 2014;15:141.

Bestudeerde populatie

- uitnodiging via e-mail van 132 huisartsen werkzaam in 14 eerstelijnsgezondheidscentra in het noordwestelijk gedeelte van Stockholm (Zweden), die vroeger reeds interesse hadden getoond in de ontwikkeling van praktijkrichtlijnen
- inclusie van 22 huisartsen, waarvan 16 vrouwelijke, uit 7 centra, met mediaan 7 jaar (IQR 3-14 jaar) ervaring; 6 huisartsen waren in opleiding.

Onderzoekopzet

- kwalitatief onderzoekopzet
- 4 semi-gestructureerde interviews met telkens een groep van 3 tot 8 huisartsen waarbij onder begeleiding van telkens dezelfde 2 onderzoekers binnen een tijdspanne van anderhalf tot 2 uur 3 open-ended vragen werden aangebracht die op 3 belangrijke domeinen betrekking hadden:
 - ~ hoe praktijkrichtlijnen gebruiken in het beslissingsproces
 - ~ welke factoren beïnvloeden de beslissing om al dan niet een bepaalde richtlijn te gaan gebruiken
 - ~ hoe kunnen de richtlijnen het leerproces in de dagelijkse praktijk bevorderen
- verwerking van de gegevens met een kwalitatieve content analyse:
 - ~ eerste: identificeren van citaten met eenzelfde betekenis
 - ~ tweede: groeperen van citaten in categorieën
 - ~ derde: vormen van thema's na een abstracte en interpretatieve analyse van de inhoud van de categorieën.

Resultaten

De onderzoekers komen uiteindelijk tot 3 thema's die beschrijven hoe huisartsen richtlijnen in de eerstelijnspraktijk benaderen en gebruiken (zie ook tabel):

1. "richtlijnen gebruiken via interactieve gecontextualiseerde dialogen": benadrukt het belang van feedback van collega's tijdens herhaaldelijke gestructureerde groepsdialogen waarin over besluitvorming in de gezondheidszorg gereflecteerd wordt en benadrukt het belang van een goede dialoog in wederzijds respect tussen de eerste en de tweede lijn bij de ontwikkeling van richtlijnen
2. "richtlijnen geven vertrouwen om hoge kwaliteitszorg te leveren"; dat vertrouwen wordt bereikt via bevestiging van reeds aanwezige kennis, via het kunnen beroep doen op competente collega's die men persoonlijk kent, via het gebruik van richtlijnen die gekoppeld zijn aan de literatuur en via het evalueren van eigen resultaten
3. "relevante informatie voor het beslissingsproces gebruiken": kan alleen als richtlijnen kort en bondig zijn, een pedagogische layout hebben en toegankelijk zijn.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het nemen van beslissingen in eerstelijnsgezondheidszorg een duaal proces is met een gebalanceerd gebruik van zowel intuïtief als analytisch denken met als doel hoge kwaliteitszorg te leveren. Sleutelaspecten van effectief leren in dit beslissingsproces zijn: een gecontextualiseerde dialoog gebaseerd op eigen ervaringen van de huisarts, feedback op eigen resultaten en gemakkelijke toegang tot korte, betrouwbare richtlijnen.

Tabel. Citaten bij de categorieën en de thema's.

Thema	Categorie	Code en citaat
1. Het leren gebruiken van richtlijnen door interactieve gecontextualiseerde dialoog	<ul style="list-style-type: none">• Feedback door leren met collega's• Feedback door samenwerking, samen leren en gelijkheid tussen specialiteiten	Gestructureerde groepsmeetings stimuleren de artsen, mogelijkheid tot reflectie: "...op een gestructureerde manier geïntroduceerd in ons overleg: Wat moet ik doen wanneer ik een patiënt gediagnosticeerd heb met hypertensie?... we deden een rondje, en iedereen kon iets zeggen... Er was plots ook tijd om er samen over te reflecteren". <i>Vrouw</i> Samenwerking tussen eerste en tweedelijns betreffende ontwikkeling van nieuwe richtlijnen: "Wanneer de richtlijn upgedate moest worden waren alle huisartsen uitgenodigd voor een overleg... er was een korte presentatie gevolgd door een lange dialoog..." <i>Vrouw</i>
2. Proces dat vertrouwen geeft om hoge kwaliteitszorg af te leveren	<ul style="list-style-type: none">• Vertrouwen door bevestiging• Vertrouwen door betrouwbaarheid• Vertrouwen door evaluatie van de eigen resultaten	Bevestiging van kennis bevordert kwaliteit van zorg: "Na enkele jaren had ik het gevoel dat... Ik weet hoe ik dit moet doen en ik kan werken zonder de richtlijnen te raadplegen...tot er iets mis gaat...ik werd bang en dan begon ik ze terug te raadplegen" <i>Man</i> Vertrouwen door competente en vertrouwde collega's te raadplegen: "Ik werk al lang in Gotland, dus als er iets is bel ik naar het ziekenhuis, ik ken daar iedereen... ik ben altijd vertrouwd met de persoon waar ik tegen praat..." <i>Vrouw</i> evaluatie van een verbetering van de kwaliteit in zorg bevordert het zich houden aan de richtlijnen: "Ik zou graag de resultaten zien...ik wil follow-ups, persoonlijke follow-ups... ik krijg nooit feedback over wat ik doe... dus waarom zou ik daar mee inzitten?" <i>Vrouw</i>
3. Leren door gebruik te maken van relevante evidentie bij het beslissingsproces	<ul style="list-style-type: none">• Design en lay-out (de evidentie visualiseren)• Aanvaardbaarheid aangepast aan het klinische beslissingsproces	Pedagogische lay-out: "Het mag ook niet te compact zijn... op een manier geordend dat je snel dingen kan terugvinden" <i>Vrouw</i> Slechte zoekfuncties zijn tijdsintensief: "Het grootste probleem is de tijdsdruk... er is zoveel informatie, ik zou niet weten waar ik moet beginnen zoeken" <i>Vrouw</i>

Methodologische beschouwingen

Kwalitatief onderzoek via semi-structureerde interviews in focusgroepen met personen met dezelfde achtergrond is zeer geschikt om na te gaan welke factoren het gebruik van richtlijnen in de huisartsenpraktijk bevorderen of afremmen. Na het vierde interview bereikten de onderzoekers saturatie. De interviews werden allemaal binnen de 7 maanden uitgevoerd om de consistentie te behouden. Ze werden opgenomen, neergeschreven door één van de auteurs en aan de hand van de audio-opnames gecontroleerd op accuraatheid. Ook de kwalitatieve analyse is goed beschreven en gebeurde eveneens op een betrouwbare manier door 3 onderzoekers die samen via consensus zochten naar de juiste categorieën en thema's. Het is wel niet duidelijk of de citaten in alle of in slechts één of enkele focusgroepen aan bod kwamen. Een tabel maakt duidelijk hoe men meerdere citaten samenbracht in een categorie en hoe men deze categorieën abstraheerde in thema's. Deze thema's zijn echter zo abstract dat het voor de lezer niet meer duidelijk is wat ze op zichzelf betekenen.

Interpretatie van de resultaten

Om de gegevens te interpreteren gebruiken de onderzoekers een goed omschreven theoretisch kader, de duale proces theorie⁶. Volgens deze theorie wordt door het wel of niet meteen herkennen van een ziektepatroon een intuïtieve (vlug maar gevoelig voor bias) of analytische (trager en betrouwbaarder) manier van denken geactiveerd om een probleem in de huisartsenpraktijk (zoals een diagnostische vraag) op te lossen. Afhankelijk van de aard van de ziekte, de context waarin ze zich voordoet en de ervaring van de arts zal één van beide denksystemen de bovenhand halen. De auteurs koppelen de 3 thema's die bij de analyse naar voor komen aan deze theorie:

- het eerste thema benadrukt het belang van de dialoog in het klinische beslissingsproces. Zowel peer

learning als samenwerking tussen eerste en tweede lijn bevorderen herhaaldelijk het analytische denken wat zal helpen om nieuwe ziektepatronen te leren herkennen. Flowcharts die weinig persoonlijke reflectie toelaten wakkeren alleen het intuïtieve denken aan wat herkenning van nieuwe ziektepatronen in de weg staat. Het belang van deze dialoog voor het beslissingsproces van artsen wordt ondersteund door een studie die aantoonde dat de attitude van artsen jegens EBM sterk gecorreleerd is met professionele netwerken waarin ze betrokken zijn⁷. Rigide richtlijnen worden eerder als opdracht in plaats van deel van een continu leerproces beschouwd en zijn dus eerder een belemmering in plaats van een aanmoediging voor het beslissingsproces^{2,4,8}.

- het tweede thema wijst op het belang van vertrouwen krijgen in de eigen competentie. Dat kan op zich een positieve houding jegens richtlijnen bevorderen. Dat dit vertrouwen volgens de ondervraagde artsen even goed kan steunen op competente collega's als op betrouwbare richtlijnen is verrassend en vraagt om verder onderzoek.
- het derde thema wijst op het belang van een gemakkelijke toegankelijkheid en een duidelijke layout van richtlijnen om het cognitieve denken aan te wakkeren. Wanneer aan deze voorwaarde niet is voldaan zullen artsen (uit tijdsgebrek) hun beslissingen eerder maken op basis van intuïtie, wat tot meer diagnostische fouten zal leiden.

Referenties

1. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan C, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004;8:1-72.
2. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
3. Bero LA, Crilli R, Grimshaw JM, et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. BMJ* 1998;317:465-468.
4. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci* 2009;4:54.
5. Carlsen B, Glenton C, Pope C. Thou shalt versus thou shalt not: a meta-synthesis of GPs' attitudes to clinical practice guidelines. *Br J Gen Pract* 2007;57:971-8.
6. Croskerry P. Clinical cognition and diagnostic error: applications of a dual process model of reasoning. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009;14(Suppl 1):27-35.
7. Mascia D, Cicchetti A, Damiani C. "Us and Them": a social network analysis of physicians' professional networks and their attitudes towards EBM. *BMC Health Serv Res* 2013;13:429.
8. Carlsen B, Kjellberg PK. Guidelines: from foe to friend? Comparative interviews with GPs in Norway and Denmark. *BMC Health Serv Res* 2010;10:17.
9. Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

Financiering van de studie niet vermeld

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

Besluit van Minerva

De resultaten van deze kwalitatieve studie tonen aan dat praktijkrichtlijnen moeten starten vanuit de eigen ervaringen van de arts en de specifieke omstandigheden van de eerstelijnspraktijk. Richtlijnen moeten ook activerende leermethoden bevatten die de dialoog en de reflectie bevorderen. Een gemakkelijke toegang tot korte richtlijnen en de mogelijkheid om feedback op eigen resultaten te krijgen zijn bevorderende factoren.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen zijn meestal niet interactief en bestaan uit een geschreven tekst waarvan verwacht wordt dat huisartsen die lezen, ervan leren en vertalen in praktijkprotocollen om te gebruiken in de dagelijkse praktijk. In de literatuur is echter aangetoond dat interactieve methodes kennis en vaardigheden verbeteren en de praktijkvoering ten goede komen⁹. Wanneer er samen met collega's geleerd wordt, creëert men ook een opportuniteit om over specifieke lokale organisatorische problemen te spreken die bepalen of men bijvoorbeeld richtlijnen kan toepassen. De resultaten van deze kwalitatieve studie benadrukken het belang van het gebruik van praktijkrichtlijnen in het beslissingsproces van huisartsen. Voor huisartsen is het zinvol dat richtlijnen gebaseerd zijn op hun eigen ervaringen en op de specifieke context van de huisartsenpraktijk. Huisartsen leren graag door gebruik te maken van activerende leertechnieken die aanzetten tot dialoog en reflectie. Gemakkelijke toegang tot korte betrouwbare richtlijnen en ook de mogelijkheid om feedback te krijgen op het eigen voorschrijven, zijn elementen die aanzetten tot kwaliteitsbevordering.

Vitamine B₁₂-deficiëntie door gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica?

Achtergrond

Zowel het maagzuur als de intrinsieke factor, beide geproduceerd door de pariëtale cellen van de maagwand, spelen een belangrijke rol bij de vrijzetting en de absorptie van vitamine B₁₂¹. Vandaar dat men vermoedt dat geneesmiddelen die de maagzuursecretie remmen (H₂-antihistaminica en protonpompinhibitoren (PPI)) het risico van vitamine B₁₂-deficiëntie verhogen. Onbehandelde vitamine B₁₂-deficiëntie kan dementie, neurologische schade, anemie en andere complicaties veroorzaken¹⁻⁴. Kleinschalige studies die het verband tussen PPI-gebruik en vitamine B₁₂-tekort onderzochten leverden tegenstrijdige resultaten op.

Samenvatting

Duiding

Koen Boussey en
Els Mehuys, Eenheid
Farmaceutische Zorg,
Universiteit Gent

Referentie

Lam JR, Schneider JL,
Zhao W, Corley DA.
Proton pump inhibitor
and histamine 2 receptor
antagonist use and
vitamin B₁₂ deficiency.
JAMA 2013;310:2435-
42.

Bestudeerde populatie

- 3,3 miljoen patiënten ingeschreven in het gezondheidszorgsysteem van de Kaiser Permanente Northern California (KPNC) dat beschikt over elektronische gegevensbanken die het medicatiegebruik (soort, dosis, gebruiksduur) en de medische informatie van de leden bijhouden.

Onderzoekopzet

- **nested case-control studie**
- selectie van cases: patiënten van minstens 18 jaar oud met een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie gedefinieerd als de vermelding in het medische dossier van vitamine B₁₂-deficiëntie als ICD-code of als vrije tekst, een abnormaal lage vitamine B₁₂-serumspiegel of een nieuwe en minstens 6 maanden lange toediening van injecteerbare vitamine B₁₂
- ad random matching van elke case met 10 controles: patiënten met hetzelfde geslacht, leeftijd, etniciteit, woonregio en duur van lidmaatschap bij KPNC, zonder diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie
- opsporing van een minstens 2 jaar durende blootstelling aan PPI's of H₂-antihistaminica zowel voor de cases als voor de controles
- correctie voor potentiële **confounders**: aandoeningen en geneesmiddelen die geassocieerd zijn met vitamine B₁₂-deficiëntie (zoals dementie, diabetes mellitus, schildklierlijden, HP-infectie, alcoholmisbruik, roken, atrofische gastritis, achloorhydrie, schildklier substitutie, metformine), aanwezigheid van refluxziekte, mate van gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

Uitkomstmeting

- verband tussen het gebruik van PPI's of H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie, uitgedrukt in **odds ratio** met 95% BI
- verband tussen de gemiddelde dagelijkse dosis PPI's of H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie, uitgedrukt in odds ratio met 95% BI.

Resultaten

- men vergeleek 25 956 patiënten met een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie (cases) met 184 199 patiënten zonder diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie (controles)

Klinische vraag

Verhoogt het gebruik van protonpompinhibitoren en H₂-antihistaminica het risico van vitamine B₁₂-deficiëntie bij niet-gehospitaliseerde volwassenen?

- bij de cases (57,4% vrouwen en 67,2% ouder dan 60 jaar) nam 12% PPI's en 4,2% H₂-antihistaminica en nam 83,8% geen zuurremmende medicatie
- bij de controles (56,9% vrouwen en 63,6% ouder dan 60 jaar) nam 7,2% PPI's en 3,2% H₂-antihistaminica en nam 89,6% geen zuurremmende medicatie
- een nieuwe diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie kwam significant vaker voor bij patiënten die gedurende minstens 2 jaar een H₂-antihistaminicum (OR 1,25; 95% BI van 1,17 tot 1,34) of een PPI hadden gebruikt (OR 1,65; 95% BI van 1,58 tot 1,73)
- voor PPI's was een dagelijkse dosis van $\geq 1,5$ pillen per dag significant ($p=0,007$) sterker geassocieerd met nieuw gediagnosticeerde vitamine B₁₂-deficiëntie (OR 1,95; 95% BI van 1,77 tot 2,15) dan een dagelijkse dosis van $< 0,75$ pillen per dag (OR 1,63; 95% BI van 1,48 tot 1,78)
- voor PPI's was de associatie met nieuw gediagnosticeerde vitamine B₁₂-deficiëntie significant ($p=0,007$) sterker voor recente (laatste voorschrift binnen het jaar vóór de diagnose) gebruikers (OR 1,80; 95% BI van 1,51 tot 2,14) dan voor vroegere (laatste voorschrift ≥ 3 jaar vóór de diagnose) gebruikers (OR 1,38; 95% BI van 1,14 tot 1,66).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel recent als vroeger gebruik van maagzuurremmers significant geassocieerd is met de aanwezigheid van vitamine B₁₂-deficiëntie. Deze bevinding zou moeten meespelen wanneer men voor deze geneesmiddelen de voordelen tegenover de nadelen afweegt.

Financiering van de studie Kaiser Permanente Community Benefit, zonder tussenkomst in opzet, verloop, analyse of publicatie van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur kreeg een beurs van Wyeth/Pfizer; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Dit is een goed uitgevoerde nested case-control studie. De gebruikte gegevensbank liet echter niet toe om van alle geregistreerde patiënten de vitamine B₁₂-bloedspiegel te kennen. Daarom werd de definitie van vitamine B₁₂-deficiëntie uitgebreid naar een vermelding van vitamine B₁₂-deficiëntie of van vitamine B₁₂-substitutie in het medische dossier. Bij de analyse van de gegevens konden de auteurs voor deze verschillende definities van vitamine B₁₂-deficiëntie een associatie tussen maagzuurremmers en vitamine B₁₂-deficiëntie vaststellen. Waarom men koos voor een gebruik van minstens 2 jaar voorafgaand aan de diagnose van vitamine B₁₂-deficiëntie is niet duidelijk.

De onderzoekers corrigeerden voor verschillende confounders zoals de invloed van andere aandoeningen en van medicatie geassocieerd met vitamine B₁₂-deficiëntie. Ook werd de invloed van de mate van gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen in rekening gebracht. Men ging er immers van uit dat patiënten die op consultatie kwamen meer kans hadden om zowel gediagnosticeerd te worden met vitamine B₁₂-deficiëntie als om een voorschrift voor maagzuurremmers te krijgen (los van het feit of er tussen beide een verband zou bestaan). Zoals voor elk observationeel onderzoek kan men ook hier niet uitsluiten dat er nog andere mogelijke confounders bestaan die niet geregistreerd en dus niet in rekening gebracht zijn. Vitamine B₁₂ is alleen aanwezig in voeding van dierlijke oorsprong (vlees, vis, eieren, zuivel). Omdat er geen gegevens over het voedingspatroon van de patiënten beschikbaar waren kunnen we de invloed hiervan op de resultaten niet onderzoeken. Ook werd in deze studie geen rekening gehouden met het gebruik van over-the-counter H₂-antihistaminica en PPI's, waardoor de sterkte van de associatie met vitamine B₁₂-deficiëntie mogelijk onderschat is.

Resultaten in perspectief

Dit is tot op heden de grootste studie die het verband onderzocht tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds. Een eerdere case-control studie met 53 oudere patiënten vond een associatie tussen huidig gebruik van PPI's/H₂-antihistaminica en vitamine B₁₂-deficiëntie (OR 4,45 met 95% BI van 1,47 tot 13,34), maar vond geen verband met eerder of kortdurend gebruik⁴. Een

cross-sectionele studie bij 542 oudere patiënten stelde vast dat langdurig gebruik van PPI's geassocieerd was met vitamine B₁₂-deficiëntie, maar vond geen verband voor langdurig gebruik van H₂-antihistaminica⁵. Een studie met 125 patiënten van 65 jaar of ouder vond geen verband tussen PPI-gebruik en vitamine B₁₂-tekort⁶. Ook in 2 studies met kinderen vond men geen verband^{7,8}. Deze tegenstrijdige bevindingen zijn mogelijk te wijten aan kleinere patiëntenaantallen en verschillen in studiepopulaties.

Alhoewel we de causaliteit met de huidige observationele studie niet onomstotelijk kunnen aantonen, voldoen een aantal bevindingen wel aan de criteria die reeds in 1965 door Sir Bradford-Hill werden opgesteld als leidraad om een bestaande associatie te toetsen op haar causaliteit^{9,10}: de associatie is sterk (voor patiënten die een hoge dosis PPI's gebruikten werd een odds ratio van bijna 2 vastgesteld), reversibel (na het stoppen van de maagzuurremmende medicatie werd de associatie zwakker), dosisafhankelijk (de associatie was sterker bij patiënten die een hogere dosis PPI's gebruikten), biologisch verklaarbaar (PPI's en H₂-antihistaminica remmen de maagzuurproductie en vitamine B₁₂ heeft maagzuur nodig om geabsorbeerd te kunnen worden) en consistent (er was een verband zowel voor H₂-antihistaminica als voor PPI's).

Op basis van een prevalentie van 2,3% vitamine B₁₂-tekort in deze studiepopulatie en een odds ratio van 1,65 zouden we 67 personen gedurende 2 jaar met PPI's moeten behandelen om bij één persoon vitamine B₁₂-deficiëntie te veroorzaken. De medische consequenties van dit verhoogde risico zijn op basis van deze studie echter niet duidelijk. In welke mate het bijvoorbeeld nuttig is om bij patiënten onder PPI's regelmatig een vitamine B₁₂-serumspiegel te bepalen of macrocytaire anemie op te sporen is nog onduidelijk.

Referenties

- Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
- O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B₁₂ status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012;108:1948-61.
- den Elzen WP, van der Weele GM, Cussekloo J, et al. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2010;10:42.
- Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B₁₂ status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:162-7.
- den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-497.
- ter Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B(12) deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:342-5.
- Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93.
- Bradford-Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.
- Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacoepidemiology and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf* 2002;25:467-71.
- Gastro-oesofageale refluxziekte. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 16.12.2009.
- Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHC Standaard Maagklachten (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700.

Besluit van Minerva

Deze nested case control studie met mogelijk residuele confounders toont aan dat een associatie tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds waarschijnlijk is. We weten echter nog niet wat hiervan de medische consequenties zijn.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om in het geval van refluxziekte maagzuurremmers alleen te gebruiken om patiënten klachtenvrij te houden. Dat betekent dat artsen de laagst mogelijke effectieve dosis PPI's of H₂-antihistaminica voorschrijven en chronisch gebruik vermijden^{11,12}. Het aantonen van een associatie tussen het gebruik van H₂-antihistaminica en PPI's enerzijds en het optreden van vitamine B₁₂-tekort anderzijds onderbouwt dit advies.

Kan een smartphone-applicatie fysieke activiteit bij volwassenen bevorderen?

Achtergrond

Zelfs een geringe toename in fysieke activiteit is geassocieerd met een daling van cardiovasculaire¹ en globale mortaliteit². Toch blijkt uit bevolkingsonderzoek dat de graad van fysieke activiteit blijft dalen³. Het onderzoeken van de effectiviteit van interventies die beweging promoten is dus zeker relevant. Omwille van de mogelijkheid om op regelmatige basis feedback te geven zouden smartphone-applicaties effectiever kunnen zijn dan gewone stappentellers.

Samenvatting

Duiding

Jolien Plaete,
Maïté Verloigne en
Katrien De Cocker,
Vakgroep Bewegings- en
Sportwetenschappen,
UGent

Referentie

Glynn LC, Hayes PS, Casey M, et al. Effectiveness of a smartphone application to promote physical activity in primary care: the SMART MOVE randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2014;64:e384-91.

Bestudeerde populatie

- 90 volwassen personen ouder dan 16 jaar (gemiddelde leeftijd 44,1 (SD 11,5) jaar); 64% vrouwen; met een gemiddelde BMI van 28,2 (SD 5,5) kg/m²; in het bezit van een Android smartphone; woonachtig in een landelijk gebied in West-Ierland; tussen augustus 2012 en juni 2013 gerekruteerd via 3 eerstelijnscentra
- exclusiecriteria: niet in het bezit zijn van een Android smartphone, lijden aan een acute psychiatrische ziekte, zwanger zijn, geen matige fysieke activiteiten kunnen uitvoeren.

Onderzoekopzet

- open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 2 studiegroepen
- tijdens de randomisatieperiode (gedurende 1 week) kregen alle deelnemers de opdracht om de applicatie (app) op hun smartphone te downloaden en de stappenteller teijken
- beide groepen kregen na randomisatie dezelfde informatie over de voordelen en de streefwaarden van fysieke activiteit; ze ontvingen ook via post of e-mail een brochure die fysieke activiteit aanmoedigde
- aan de interventiegroep (n=45) legde men uit hoe de display van de app te openen en de informatie (aantal stappen, calorieverbruik, feedback) te raadplegen; men werd ook aangemoedigd om de app op een interactieve manier te gebruiken; als doelstelling werden 10 000 stappen per dag vooropgesteld
- de controlegroep (n=45) kreeg als taak om naast de normale activiteiten nog 30 minuten per dag te wandelen
- op het einde van week 1 (einde van de randomisatie), 2 en 8 stuurden de deelnemers de gegevens van hun stappenteller via e-mail door naar de onderzoekers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in gemiddelde verandering in het aantal stappen per dag tussen week 1 en week 8 tussen de interventie- en de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten: verschil in gemiddelde verandering in systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie in rust, lichaamsgewicht en

Klinische vraag

Wat is het effect van aanmoediging via smartphone-applicatie in vergelijking met mondeling advies op fysieke activiteit bij volwassenen in de eerstelijnsgezondheidszorg?

BMI, mentale gezondheid en levenskwaliteit tussen de interventie- en de controlegroep

• per protocol analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 8 patiënten in de interventiegroep en 5 in de controlegroep; vooral tijdens de eerste week
- tussen week 1 en week 8 was er een daling van -386 (SD 3 281) stappen/dag in de controlegroep en een stijging van +1 631 (SD 3 842) stappen/dag in de interventiegroep, wat neerkomt op een gemiddeld verschil van 2 017 (95% BI van 265 tot 3 768) stappen per dag in het voordeel van de interventiegroep
- geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen voor wijzigingen in secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een eenvoudige smartphone-app na acht weken de fysieke activiteit significant doet toenemen in een eerstelijns populatie.

Financiering van de studie European Union's Northern Periphery Programme 2007-2013, zonder tussenkomst in opzet, verloop, analyse of publicatie van de studie.

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

Methodologische beschouwingen

De randomisatieprocedure in deze RCT verliep op een correcte en geblindeerde manier. De aard van de interventie liet echter niet toe om de studie dubbelblind uit te voeren. Alleen de proefpersonen in de interventiegroep kregen van de onderzoekers informatie over hoe men de applicatie op een interactieve manier kon gebruiken. Maar, de applicatie was ook 'onzichtbaar' aanwezig op de mobiele telefoons van de proefpersonen in de controlegroep. Ervaren mobiele telefoongebruikers waren daarom misschien toch in staat om de applicatie te gebruiken waardoor ze ook feedback kregen en doelen konden vooropstellen. Dat kan het effect van de interventie verdund hebben.

Een andere belangrijke kanttekening is dat er geen info wordt gegeven over de betrouwbaarheid en de validiteit van de applicatie die men als interventietool én als meetinstrument van de primaire uitkomst gebruikt heeft. De onderzoekers zouden deze applicatie gekozen hebben omdat ze de hoogste score had tijdens een selectieproces, gekoppeld aan de noden en de wensen van de gebruikers zelf, maar niet gebaseerd op methodologische criteria. Niettegenstaande dat de stappenteller individueel geijkt werd, dient nog onderzocht te worden of de applicatie op een betrouwbare en valide manier het juiste aantal stappen telt, alsook op een correcte manier feedback geeft en doelen vooropstelt. Is er bijvoorbeeld enkel interactie op vraag van de gebruiker of stuurt de applicatie automatisch feedback? Zeker positief is wel dat deze applicatie gebruik maakte van gedragsveranderingstechnieken, zoals persoonlijke feedback, het stellen van doelen en opnieuw feedback geven op deze doelen⁴. Bij de analyse werd rekening gehouden met de mogelijke storende invloed van bepaalde parameters die niet gelijk verdeeld waren tussen beide groepen (geslacht en levenskwaliteit). Ook hield men rekening met het effect van ontbrekende waarden. Beide tekortkomingen hadden geen invloed op de resultaten.

Besluit van Minerva

Uit deze open-label RCT kunnen we besluiten dat een interactieve smartphone-applicatie met pedometer bij volwassenen ouder dan 16 jaar het dagelijkse aantal stappen statistisch significant verhoogt. Door een tekort aan power is het nog onduidelijk of de interventie ook andere gezondheidsparameters zoals BMI, bloeddruk en levenskwaliteit verbetert.

Voor de praktijk

Beweging aanmoedigen tijdens dagelijkse activiteiten wordt door verschillende richtlijnen aanbevolen. Bij het gebruik van een stappenteller zou het doel minstens 10 000 stappen per dag moeten zijn⁶. Onderzoek heeft aangetoond dat interventies om fysieke activiteit te promoten effectief zijn als men de persoon in kwestie motiveert om zijn/haar gedrag te veranderen⁷, als er realistische doelen worden gesteld⁸ (eventueel in samenspraak met gezondheidswerkers) en als er regelmatig feedback wordt voorzien⁹. De resultaten van deze studie suggereren dat gebruiksvriendelijke applicaties op smartphones, die feedback geven en helpen bij het opstellen van persoonlijke doelen, een belangrijke rol kunnen spelen om fysieke activiteit bij volwassenen te bevorderen.

Interpretatie van de resultaten

Het gebruik van een specifieke smartphone-applicatie gedurende 8 weken bleek in deze studie de fysieke activiteit bij een volwassen populatie te verhogen. Een toename van meer dan 2000 stappen per dag zou op lange termijn voor gezondheidsvoordelen kunnen zorgen. Verder onderzoek in een grotere groep naar het effect op lange termijn is echter aangewezen om de duurzaamheid van de resultaten, alsook het effect op klinisch relevante uitkomstmaten zoals BMI en levenskwaliteit te meten. Ook zou het interessant zijn om via een procesevaluatie te achterhalen wie vooral de applicatie gebruikt, hoeveel en op welke manier. Mogelijks zijn er verschillen in effect tussen intensieve en niet-intensieve applicatie-gebruikers. Aan de hand van bijkomende analyses zou dan kunnen worden achterhaald wat de optimale dosis-respons is (bijvoorbeeld: hoeveel meldingen moeten er gegeven worden, aan welke frequentie, e.d.?).

Een gemiste kans is ook dat de gezondheidswerkers uit de eerstelijnszorg niet actief betrokken waren bij de eigenlijke interventie. De eerstelijnsgezondheidszorg werd eerder alleen gebruikt als rekruteringskanaal. Eventueel kan verder onderzocht worden of het meer intensief betrekken van gezondheidswerkers (bv. het bespreken van de gestelde doelstellingen van patiënten met een gezondheidswerker) kan leiden tot betere resultaten⁵.

Referenties

1. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
2. Martinson BC, O'Connor PJ, Pronk NP. Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease. *Arch Intern Med* 2001;161:1173-80. Erratum in: *Arch Intern Med* 2001;161:1848.
3. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health* 2005;26:421-43.
4. Middelweerd A, Mollee JS, van der Wal NC, et al. Apps to promote physical activity among adults: a review and content analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014; 11:97.
5. Plaete J, Crombez C, DeSmet A, et al. What do general practitioners think about an online self-regulation programme for health promotion? Two qualitative studies. *BMC Family Practice*, Under review, 2015.
6. De behandeling van obesitas. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 02.12.2010.
7. Ogilvie D, Foster CE, Rothnie H, et al; Scottish Physical Activity Research Collaboration. Interventions to promote walking: systematic review. *BMJ* 2007;334:1204-7.
8. Tudor-Locke C, Lutes L. Why do pedometers work?: a reflection upon the factors related to successfully increasing physical activity. *Sports Med* 2009;39:981-93.
9. Dishman RK. *Advances in exercise adherence*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1994.

Welk type lichamelijke oefening kiezen voor knieartrose?

Achtergrond

Meerdere systematische reviews en meta-analyses van heterogene studies toonden aan dat sommige vormen van oefentherapie in vergelijking met een controlegroep zonder oefentherapie de pijn reduceren en het lichamenlijk functioneren verbeteren bij patiënten met knieartrose¹⁻³. Ondanks het grote aantal studies blijft het echter nog onduidelijk welk type oefenprogramma het meest effectief is op het vlak van functieverbetering en pijnverlichting⁴.

Samenvatting

Duiding

Stijn Van de Velde, EBMPPracticeNet, CEBAM, kinesitherapeut

Referentie

Juhl C, Christensen R, Roos EM, et al. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:622-36.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse met **meta-regressie**

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PEDro, Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), tot mei 2012
- handmatig zoeken in literatuurlijsten van gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- 48 RCT's die in het totaal 59 interventiegroepen met een oefenprogramma vergeleken met een controlegroep zonder oefeningen.

Bestudeerde populatie

- meer dan 4000 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 64,3 (variërend van 52,2 tot 73,8) jaar, die lijden aan unilaterale of bilaterale knieartrose volgens de ACR-criteria⁵; de studiepogaties bestonden gemiddeld voor 75% (variërend van 26 tot 100%) uit vrouwen; de gemiddelde BMI bedroeg 29,1 (variërend van 24,0 tot 34,8); de pijnscore bij het begin van de studie bedroeg gemiddeld 46,3 (variërend van 23,7 tot 75,2) op een VAS-schaal van 0 tot 100 (N=45 studies).

Uitkomstmeting

- **gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD)** tussen de oefengroep en de controlegroep voor verandering in pijn en functioneren ten opzichte van de beginwaarde
- **random effects model**
- meta-regressie voor verschillende oefenkenarakteristieken: type en intensiteit van oefenen, duur van het oefenprogramma, duur van de verschillende sessies, aantal sessies per week.

Resultaten

- een oefenprogramma reduceert in vergelijking met een controlegroep de pijn (SMD=0,50; 95% BI van 0,39 tot 0,62; I²=62%) en verbetert het fysieke functioneren (SMD=0,49; 95% BI van 0,35 tot 0,63; I²=68,8%)
- er is geen verschil in effect tussen aërobe oefeningen, weerstandsoefeningen en proprioceptieve oefeningen
- er is significant meer effect van programma's met focus op één type oefening in vergelijking met programma's die 2 of meer types van oefeningen

Klinische vraag

Welk type oefenprogramma is het meest effectief om de pijn te verlichten en het lichamenlijk functioneren te verbeteren bij patiënten met knieartrose?

combineren (SMD=0,45; 95% BI van 0,20 tot 0,69 voor pijn en SMD=0,36; 95% BI van 0,13 tot 0,58 voor fysiek functioneren)

- programma's met focus op één type oefening hebben significant meer effect op pijnvermindering en functieverbetering wanneer ze bestaan uit minstens 3 sessies per week in plaats van 2 of minder sessies per week
- voor aërobe oefeningen is er significant meer pijnreductie wanneer het aantal oefensessies toeneemt
- voor weerstandsoefeningen is er significant meer pijnreductie en functieverbetering wanneer het programma focust op de quadricepsspier in de plaats van op het ganse been
- de ernst van de knieartrose heeft geen significant invloed op het behandelingseffect voor pijn en functie.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een optimaal oefenprogramma voor knieartrose slechts één focus voor verbetering mag hebben: ofwel de aërobe capaciteit, ofwel de kracht in de quadricepsspier ofwel de proprioceptie in de onderste ledematen. Het beste resultaat wordt behaald wanneer men het programma driemaal per week onder supervisie uitvoert. Het effect is onafhankelijk van verschillende patiëntkenarakteristieken met inbegrip van radiografische ernst en pijn bij het begin van de studie.

Financiering van de studie: Health Insurance Foundation, Danish Physiotherapy Association, the Oak Foundation

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review en meta-analyse is correct opgezet en uitgevoerd. De auteurs zochten uitgebreid in meerdere databanken en screenden de literatuurlijsten van relevante artikels. Het risico van publicatiebias is door de auteurs echter niet beoordeeld. Op basis van vooraf bepaalde criteria selecteerden 2 auteurs onafhankelijk van elkaar de geïncludeerde studies. De methodologische kwaliteit van de studies werd globaal als matig tot laag beoordeeld. Zo waren randomisering en **concealment of allocation** correct uitgevoerd in resp. 62,5% en 64,6% van de studies. Verwerking van onvolledige gegevens en vermindering van selectieve rapportering waren adequaat in respectievelijk 27,1% en 20,21% van de studies. Slechts 2 studies publiceerden vooraf het protocol. Gezien de aard van de interventie was blinding van patiënten en therapeuten uiteraard niet mogelijk. Omdat pijn en functie door de patiënten zelf gerapporteerd werden, is het niet relevant om blinding van de effectbeoordelaars te beoordelen. Informatie over de eventuele rol van sponsors was niet beschikbaar in de studies. Een sensitiviteitsanalyse toonde aan dat studies met een hoog risico van bias geen invloed hadden op de effectgrootte van oefentherapie.

Men stelde een grote statistische heterogeniteit vast wanneer de resultaten van alle oefenprogramma's samengeteld werden. Een gestratificeerde meta-analyse volgens het type oefenprogramma loste het probleem van de statistische heterogeniteit niet helemaal op. Uit een samenvattende tabel van de geïncludeerde studies kunnen we opmaken dat de klinische heterogeniteit zeer groot was, zowel voor de interventie- als voor de controlegroepen. Zo werden oefenprogramma's bijvoorbeeld

uitgevoerd zowel op het droge als in het water en bestonden de controlegroepen zowel uit geen interventie als standaard medische zorg, thuisoefeningen, rekoefeningen of educatie.

Resultaten in perspectief

Eerder verscheen in Minerva een bespreking van een netwerk meta-analyse over oefentherapie voor artrose van de onderste ledematen^{3,4}. Door een sterke heterogeniteit tussen de studies en door een tekort aan studies die verschillende oefenprogramma's met elkaar vergeleken, konden we geen definitieve conclusies trekken over welke vorm van oefentherapie het meeste effect heeft op pijnverlichting en functieverbetering. De auteurs van de huidige studie bevestigen het effect van oefentherapie bij knieartrose. Na omzetting van de SMD's⁶ in VAS-schalen van 0 tot 100 mm gaf oefentherapie een pijnreductie van 8,5 mm (95% BI van 6,5 tot 10,5) en een verbetering in functioneren van 8,3 mm (95% BI van 5,9 tot 10,7). In welke mate deze cijfers klinisch merkbaar zullen zijn voor patiënten blijft echter onduidelijk. Hoe vertaalt deze winst zich bijvoorbeeld in gebruik van pijnmedicatie, levenskwaliteit,...? Ook over de duurzaamheid van het effect kan deze studie geen uitspraak doen.

Uthman et al. besloten dat een gecombineerd oefenprogramma van kracht-, lenigheids- en aërobe oefeningen wellicht het meest effectief is voor de aanpak van artrose in de onderste ledematen. In tegenstelling daarmee zouden we op basis van de meta-regressie in de hier besproken meta-analyse eerder aanraden om te focussen op slechts één type oefeningen. De resultaten van de meta-regressie analyse moeten we echter eerder als hypothesevormend beschouwen. Deze inconsistente bevinding illustreert wel het belang van nieuwe RCT's met directe vergelijkingen tussen types oefenprogramma's om in de toekomst een antwoord te kunnen geven op de vraag welk type oefeningen en welke dosering optimaal zijn voor patiënten met knieartrose.

Referenties

- Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 10.
- Bartels EM, Lund H, Hagen KB, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 8.
- Uthman OA, van der Windt DA, Jordan JL, et al. Exercise for lower limb osteoarthritis: systematic review incorporating trial sequential analysis and network meta-analysis. *BMJ* 2013 20;347:f5555.
- Van de Velde S. Oefenprogramma's voor artrose van de onderste ledematen. *Minerva* 2014;13(4):43-4.
- Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Poelman T. Hoe een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) interpreteren? *Minerva* 2014;13(4):51.
- Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie. KNGF-richtlijn Artrose heup-knie. KNGF 2010.
- Artrose. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 23.03.2011.
- Belo JN, Bierma-Zeinstra SM, Raaijmakers AJ. NHC-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:229-40.

Besluit van Minerva

Op basis van deze meta-analyse van heterogene studies kunnen we bevestigen dat de verschillende types van oefentherapie in vergelijking met een controlegroep zonder oefeningen op een statistisch significante manier de pijn verlichten en het functioneren verbeteren. Op basis van de meta-regressie lijkt het erop dat men hierbij beter focust op één type van oefeningen, alhoewel de superioriteit van één specifiek oefenprogramma nog niet bewezen is.

Voor de praktijk

Het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie beveelt oefentherapie aan voor de verbetering van pijn en fysiek functioneren⁷. De Duodecim richtlijn gepubliceerd door EBMPPracticeNet beveelt lichamelijke activiteit aan met verwijzingen naar aërobe activiteiten en kinesitherapie voor kracht en lenigheid. Het is in deze richtlijn echter niet duidelijk of deze al dan niet gecombineerd moeten worden⁸. In dezelfde lijn adviseert de NHC-Standaard 'Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen' een actieve levensstijl aan, met minstens een half uur intensief bewegen per dag, zo nodig onder begeleiding van een kinesitherapeut⁹. De huidige meta-analyse bevestigt nogmaals dat oefentherapie aangewezen is bij knieartrose. Op basis van de meta-regressie kunnen we echter nog steeds niet besluiten welke vorm en dosis het meest effectief zijn.

Farmacotherapie voor volwassenen met problematisch alcoholgebruik in de ambulante zorg

Achtergrond

Vanaf een alcoholconsumptie van meer dan 14 of 21 glazen per week spreken we respectievelijk voor vrouwen en mannen van problematisch alcoholgebruik¹. Dit gebruik gaat gepaard met een toename van sociale, psychologische en lichamelijke aandoeningen, alsook met een hogere mortaliteit². Occasioneel problematisch alcoholgebruik kan via langdurig problematisch alcoholgebruik evolueren naar alcoholafhankelijkheid³. Naar schatting is minder dan een derde van de patiënten met een alcoholprobleem in behandeling en daarvan krijgt een kleine minderheid farmacotherapie^{4,5}.

Klinische vraag

Wat is het effect op alcoholconsumptie en gezondheidsparameters en wat zijn de schadelijke effecten van de verschillende medicijnen die gebruikt worden voor de behandeling van volwassenen met een problematisch alcoholgebruik?

Samenvatting

Duiding

Catharina Matheï, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven

Referentie

Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889-900.

Merkmamen

acamprosaat: Campral®
disulfiram: Antabuse®
naltrexon: Nalorex®
nalmefeen: Selincro®
topiramaat: Topamax®

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Ceraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL, EMBASE van 1 januari 1970 tot 1 maart 2014
- handmatig zoeken in referentielijsten van relevante reviews en studies
- zoeken naar ongepubliceerde studies via ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, FDA-website, farmaceutische bedrijven.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies die gedurende minstens 12 weken bij volwassenen met problematisch alcoholgebruik in de ambulante zorg het effect van een geneesmiddel nagaan op alcoholconsumptie en/of gezondheidsparameters (ongevallen, verwondingen, levenskwaliteit, functioneren en mortaliteit) en/of ongewenste effecten
- uiteindelijke inclusie van 122 RCT's die een geneesmiddel vergelijken met placebo of een ander geneesmiddel en van één prospectieve cohortstudie die het effect van twee geneesmiddelen vergelijkt op minstens één gezondheidsparameter.

Bestudeerde populatie

- 22803 patiënten (21 tot 1383 per studie) van gemiddeld ongeveer 40 jaar oud met problematisch alcoholgebruik (meestal met alcoholafhankelijkheid), die na detoxificatie of minstens 3 dagen abstinentie werden behandeld met een geneesmiddel als aanvulling op een psychosociale behandeling gedurende 12 tot 52 weken.

Uitkomstmeting

- effect op alcoholconsumptie: vermindering van het risico van herval in overmatig drinken en in buitensporig drinken (uitgedrukt in risicoverschil en **NNT**); vermindering van het aantal drinkdagen en zware drinkdagen en van het aantal consumpties per drinkdag (uitgedrukt in **gewogen gemiddeld verschil**)
- effect op gezondheidsparameters
- ongewenste effecten
- opsporen van publicatiebias met onder andere **funnel plots**.

Resultaten

- zowel met acamprosaat als met 50 mg oraal naltrexon daalde versus placebo het risico van herval

- in overmatig drinken (risicoverschil van resp. -0,09 (95% BI van -0,14 tot -0,04) (N=16, n=4847) en -0,05 (95% BI van -0,10 tot -0,00) (N=16, n=42347)) met een NNT van resp. 12 (95% BI van 8 tot 26) en 20 (95% BI van 11 tot 500)); alleen met 50 mg oraal naltrexon daalde versus placebo het risico van herval in buitensporig drinken (risicoverschil van -0,09 (95% BI van -0,13 tot -0,04) (N=19 studies, n=2875)) met een NNT van 12 (95% BI van 8 tot 26)
- zowel met acamprosaat, 50 mg oraal naltrexon, naltrexoninjecties als met topiramaat was er versus placebo een significante daling in het aantal drinkdagen (gewogen gemiddeld verschil van resp. -8,8 (95% BI van -12,8 tot -4,8) (N=13, n=4485), -5,4 (95% BI van -7,5 tot -3,2) (N=15, n=1992), -8,6 (95% BI van -16,0 tot -1,2) (N=1, n=315), -6,5 (95% BI van -12 tot -1) (N=2, n=541))
- zowel met 50 mg oraal naltrexon, 100 mg oraal naltrexon, naltrexoninjecties als met topiramaat en nalmefeen was er versus placebo een significante daling in het aantal zware drinkdagen (gewogen gemiddeld verschil van resp. -4,1 (95% BI van -7,6 tot -0,61) (N=6, n=521), -3,1 (95% BI van -5,8 tot -0,3) (N=2, n=423), -4,6 (95% BI van -8,5 tot -0,56) (N=2, n=926), -9 (95% BI van -15,3 tot -2,7) (N=3, n=691), -2 (95% BI van -3 tot -1) (N=2, n=806))
- zowel met 50 mg oraal naltrexon als met topiramaat en nalmefeen was er versus placebo een significante daling in het aantal consumpties per drinkdag (gewogen gemiddeld verschil van -0,49 (95% BI van -0,92 tot -0,06) (N=9, n=1018), -1 (95% BI van -1,6 tot -0,48) (N=3, n=691), -1,02 (95% BI van -1,77 tot -0,28) (N=3, n=608))
- meerstudie-uitvaldoorongewenste effecten met naltrexon en nalmefeen versus placebo (**NNH** van resp. 48 (95% BI van 30 tot 112) en 12 (95% BI van 7 tot 50)).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel oraal naltrexon als acamprosaat het risico van herval in overmatig drinken verminderen. Een rechtstreekse vergelijking van beide producten toonde geen significant verschil aan in de controle van alcoholconsumptie. Factoren zoals dosisfrequentie, potentiële ongewenste effecten en beschikbaarheid kunnen de keuze voor een bepaald geneesmiddel helpen bepalen.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze systematische review en meta-analyse hebben uitgebreid gezocht in 8 databanken en in de referentielijsten van relevante artikelen. Daarnaast deden ze een poging om ongepubliceerde data op te sporen, onder andere via het contacteren van farmaceutische firma's. De auteurs vonden geen aanwijzingen voor publicatiebias op basis van funnel plots en andere statistische toetsen. De selectie van de artikelen op basis van de in- en exclusiecriteria, de inschatting van het risico van bias en de extractie van gegevens gebeurde door 2 personen onafhankelijk van elkaar. Studies met een onduidelijk of hoog risico van bias werden niet in de meta-analyse opgenomen. Inclusie van deze studies in een sensitiviteitsanalyse leverde geen andere resultaten op.

De auteurs evalueerden de statistische heterogeniteit met behulp van de **I²-test**. Een deel van deze heterogeniteit kon verklaard worden door verschillen in aanwezigheid van bias. De studies verschilden onderling ook sterk op vlak van de duur van de behandeling (12 tot 52 weken) en de follow-up periode (12 tot 108 weken). In Europese studies gebeurde de rekrutering meestal in hospitalen of via behandelprogramma's terwijl Amerikaanse studies meestal via advertenties en verwijzingen rekruteerden. Deze verschillen in rekrutering kunnen geleid hebben tot populaties met een verschillende ernst van problematisch alcoholgebruik en dus ook een verschil in effect van de gebruikte medicijnen. Zo bleek dat acamprosaat niet effectief was in 4 Amerikaanse maar wel in 16 Europese studies.

Omwille van de heterogeniteit in follow-up periode en klinische setting moeten de gepoolde NNT's en NNH's dan ook voorzichtig geïnterpreteerd worden⁶.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs besluiten dat oraal acamprosaat en 50 mg oraal naltrexon in vergelijking met placebo het herval in overmatig drinken statistisch significant verminderen.

Een subgroepanalyse in functie van het risico van bias toonde echter aan dat het effect van acamprosaat versus placebo het grootst was in studies met hoog en onduidelijk risico, minder in studies met matig risico en niet langer statistisch significant in studies met laag risico. Alleen met 50 mg oraal naltrexon toonde men versus placebo een statistisch significante daling aan van het herval in buitensporig drinken.

Het is niet duidelijk in hoeverre deze resultaten ook klinisch relevant zijn voor de huisarts. Slechts 2 studies vonden immers plaats in de eerste lijn. Het effect op gezondheidsparameters werd onvoldoende onderzocht. Ook moeten we ermee rekening houden dat het meestal ging om veertigers die beantwoordden aan de DSM III- en DSM IV-criteria van alcoholafhankelijkheid. Voor deelname aan de studies was bovendien een abstinentieperiode van 3 dagen vereist. Het is dus onduidelijk of de resultaten extrapolatiebaar zijn naar mensen met een minder ernstige stoornis in het gebruik van alcohol, jongere of oudere populaties en personen met problematisch alcoholgebruik die voorlopig blijven drinken. Daarnaast werd in de meeste studies de medicamenteuze therapie gecombineerd met een brede waaier van psychosociale interventies die van studie tot studie konden verschillen. De resultaten van de huidige studies reflecteren dus eerder een gecumuleerd effect van farmacotherapie en psychotherapie. Het netto-effect van medicatie blijft dus onduidelijk.

Uit de analyse blijkt dat ook topiramaat en nalmeleen in vergelijking met placebo een aantal drinkgerelateerde uitkomstmaten statistisch significant verbeteren. De auteurs vermelden deze producten echter niet in hun besluit. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit dat alleen acamprosaat, disulfiram en naltrexon door de Food and Drug Administration erkend zijn voor de behandeling van alcoholafhankelijkheid. De niet zo zorgvuldige lezer zou hier echter verkeerdelijk kunnen uit afleiden dat er een hogere bewijskracht bestaat voor de effecten van acamprosaat en naltrexon wat echter zeker niet het geval is.

Referenties: zie website

Merknamen

- acamprosaat: Campral®
- disulfiram: Antabuse®
- naltrexon: Nalorex®
- nalmeleen: Selincro®
- topiramaat: Topamax®

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), US Dept of Health and Human Services

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

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse suggereert dat sommige medicijnen met name acamprosaat, naltrexon, topiramaat en nalmeleen in combinatie met psychotherapeutische interventies een herval in overmatig alcoholgebruik helpen voorkomen en een positieve invloed hebben op het drinkpatroon bij patiënten met alcoholafhankelijkheid die minstens drie dagen abtinent zijn. Slechts een klein aantal studies vond plaats in de eerste lijn. Er is geen evidentie om aan te nemen dat één of meerdere medicijnen superieur zijn.

Voor de praktijk

Het gebruik van farmacotherapie bij de behandeling van problematisch alcoholgebruik in de eerste lijn wordt niet aanbevolen^{3,7}. Internationale richtlijnen bevelen aan om na een succesvolle ontwenning in een gespecialiseerde dienst, een farmacologische behandeling te overwegen in combinatie met een psychologische interventie specifiek gericht op alcoholmisbruik⁸⁻¹⁰. De hier besproken systematische review onderbouwt deze aanbeveling. Bij de keuze voor een specifiek geneesmiddel kunnen een aantal factoren in beschouwing genomen worden waaronder de therapeutische werking, de posologie en het optreden van ongewenste effecten.

Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen?

Zoals we in het editoriaal bij dit nummer reeds aanhaalden moet ook een kwalitatieve studie voldoen aan methodologische criteria om tot de juiste conclusies te kunnen komen. De belangrijkste criteria zetten we hierbij even op een rijtje^{1,2}.

1. Is de gekozen steekproef geschikt voor de onderzoeksvraag?

Het gaat hier niet om hoeveel personen we nodig hebben om de nulhypothese te verwerpen. Het rekruteren bij kwalitatieve studies houdt immers pas op wanneer interviews of observaties van nieuwe deelnemers niet langer nieuwe trends of thema's aan het licht brengen. Dit eindpunt noemen we saturatie. Deze manier van rekruteren impliceert wel dat er al gegevensverwerking bezig is terwijl nog niet alle gegevens verzameld zijn. Naast het formuleren van een heldere en eenduidige vraagstelling is het bij kwalitatief onderzoek belangrijk dat de onderzoekspopulatie duidelijk afgebakend is: "Wie moeten we interviewen? Wie moeten we observeren? Welke teksten moeten we analyseren?" Als we bijvoorbeeld willen onderzoeken waarom praktijkrichtlijnen in de eerste lijn wel en niet gebruikt worden is het belangrijk dat men een representatieve groep van huisartsen interviewt³.

2. Worden de gegevens op een adequate manier verzameld?

Om de externe betrouwbaarheid te kunnen beoordelen is het belangrijk dat men in een kwalitatieve studie de methode om gegevens te verzamelen zorgvuldig beschrijft en verantwoordt, liefst met een referentie naar de literatuur. De methode van waarnemen moet bovendien zijn aangepast aan het onderwerp dat men wil onderzoeken⁴. Als we bijvoorbeeld willen onderzoeken hoe mensen zich in bepaalde situaties gedragen is participerende observatie de meest valabele onderzoeksmethode. Bij deze methode volgt de onderzoeker bijvoorbeeld de huisarts terwijl hij aan het consulteren is. Als men de verschillende meningen over een onderwerp wil ontdekken, gebruikt men best het individuele interview. Als men de opinies van een ganse groep wil nagaan, is een focusgroep-interview aangewezen. Om de interne betrouwbaarheid te vergroten maakt men vaak gebruik van meerdere waarnemingsmethoden. Dit noemt men triangulatie, een term afkomstig uit het landmeten waarbij de exacte plaats van een punt wordt vastgelegd vanuit drie verschillende gezichtspunten⁵. Zo kan men zowel patiënten thuis als in het ziekenhuis interviewen of kan men tegelijk gebruik maken van interviews, focusgroepen of observaties.

De kwaliteit van de verzamelde gegevens kan vertekend worden door een potentiële band tussen de onderzoeker (bijvoorbeeld een gezondheidswerker) en de onderzoekspopulatie. (bijvoorbeeld de patiënt). Zo kan het zijn dat door een te nauwe betrokkenheid de onderzoeker tegensprekende waarnemingen negeert (selectiebias). Ook het geslacht, de etnische achtergrond, het beroep en de sociale status van de onderzoeker kunnen de interne validiteit van de gegevensverzameling beïnvloeden.

3. Worden de gegevens op een adequate manier geanalyseerd?

Kwalitatieve studies moeten op een duidelijke manier beschrijven welke vorm van gegevensanalyse ze gebruiken en wie de analyse uitvoert. Er bestaan verschillende analytische benaderingen. Zo gebruikte men in de kwalitatieve studie over het gebruik van richtlijnen in de eerste lijn een specifieke manier van analyseren: de kwalitatieve content analyse, waarbij men na het coderen van de citaten deze tracht te groeperen in categorieën en thema's³. Wanneer meer dan één onderzoeker bij de gegevensanalyse betrokken is, moet het tevens duidelijk zijn hoe men verschillen in coderen en analyseren heeft aangepakt. Om de externe betrouwbaarheid of repliceerbaarheid te kunnen beoordelen moeten ook de originele gegevens voor derden toegankelijk zijn. De kritische lezer moet zijn eigen interpretatie van de citaten kunnen vergelijken met deze van de onderzoekers⁵.

4. Kan ik de resultaten van deze studie extrapoleren naar mijn eigen context?

Omwille van de contextuele aard van kwalitatief onderzoek moet er na de verwerking van de resultaten voldoende aandacht besteed worden aan de mogelijke extrapoleerbaarheid of externe validiteit van de resultaten. Bij de bespreking van de resultaten kunnen de onderzoekers de bevindingen toetsen aan de vroeger gepubliceerde literatuur. De resultaten van een kwalitatieve studie kunnen vaak algemenere theoretische concepten ondersteunen. Zo droeg een kwalitatieve studie over het gebruik van richtlijnen bij huisartsen bij om het beslissingsproces bij artsen beter te begrijpen³.

Uiteindelijk is het echter toch de lezer zelf die zal moeten uitmaken of de setting van de studie voldoende vergelijkbaar is met zijn eigen praktijksituatie.

5. Houden de onderzoekers voldoende rekening met potentiële ethische aspecten?

Zoals voor kwantitatieve studies bestaan er voor kwalitatieve studies ook richtlijnen en ethische comités om het onderzoek in goede banen te leiden. Bij kwalitatieve studies moeten we daarnaast ook rekening houden met de ethische consequenties van het verzamelen en het voor het brede publiek openstellen van persoonlijke ervaringen. Naast extern toezicht kan het daarom ook nodig zijn om mechanismen in te bouwen die deelnemers moeten beschermen wanneer ze hun persoonlijke verhalen delen.

Referenties

1. Kuper A, Lingard L, Levinson W. Critically appraising qualitative research. *BMJ* 2008;337:a1035.
2. Kuper A, Reeves S, Levinson W. An introduction to reading and appraising qualitative research. *BMJ* 2008;337:a288.
3. Anthierens S, Poelman T. Hoe helpen praktijkrichtlijnen de huisarts in zijn medisch handelen? *Minerva* 2015;14(2):14-5.
4. Hak T. Waarnemingsmethoden in kwalitatief onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47:502-8.
5. van Zwieten M, Willems D. Waardering van kwalitatief onderzoek. *Huisarts Wet* 2004;47:631-5.

Confounders

[Eng: Confounding factor]

Een confounder is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en ook aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe 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 te vertonen (*E: funnel*), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Geheimhouding van de toewijzing

[Eng: 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. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

Gestandaardiseerd gemiddeld verschil

[Eng: Standardised Mean Difference - SMD]

Een gestandaardiseerd gemiddeld verschil is het verschil tussen twee gemiddelden gedeeld door een schatting van de standaarddeviatie binnen de 2 groepen. In een meta-analyse wordt een gestandaardiseerd effect berekend voor elke studie door het vastgestelde verschil tussen de 2 behandelingsgroepen te delen door de variantie van de resultaten. De gevonden waarde heeft geen dimensie en kan over het algemeen vergeleken worden met deze van andere studies.

Gewogen gemiddeld 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).

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. Bij benadering is bij een I² van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

Meta-regressie

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekenmerken (bijvoorbeeld 'concealment of allocation', uitgangrisico, timing van de interventie) en de studieresultaten (de grootte van het effect in elke studie).

Nested case-control onderzoek

In een nested case-control onderzoek worden de 'cases' en de 'controls' uit de populatie van een cohortonderzoek gerekruet. Wanneer men in de loop van het onderzoek voldoende patiënten met een bepaalde ziekte ('cases') heeft geïdentificeerd zoekt men daarbij personen zonder de ziekte ('controls') uit dezelfde cohort. Aangezien sommige gegevens van 'cases' en 'controls' bekend zijn (door gegevensverzameling in het cohortonderzoek) kan hiervoor worden gecontroleerd, waardoor de kans op vertekening door bekende versturende variabelen in deze opzet kleiner is.

Number Needed to Harm - NNH

De number needed to harm geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie.

Number Needed to Treat - NNT

De number needed to treat geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

Odds ratio - OR

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Per protocolanalyse

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de in het protocol vastgelegde criteria. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens 'intention to treat' waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

Random effects model

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

Ambulante behandeling van pneumonie bij kinderen: 5 of 10 dagen antibiotica?

Referentie

Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, et al. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Infect Dis J* 2014;33:136-42.

Duiding

Jan Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Besluit

Op basis van deze RCT kunnen we besluiten dat er geen significant verschil is in klinische en biochemische uitkomstmaten tussen een ambulante antibioticakuur met amoxicilline van 5 dagen en een kuur van 10 dagen voor kinderen met een bacteriële pneumonie opgelopen buiten het ziekenhuis.

Duur van de bescherming van een acellair kinkhoestvaccin bij kinderen

Referentie

Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014;133:e513-9.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze studie toont aan dat bij de primovaccinatie van pasgeborenen de immuniteit progressief toeneemt na elke dosis, maar dat na een interval van 2 tot 3 jaar de werkzaamheid terug gaat afnemen. De adviezen van de Hoge Gezondheidsraad blijven gehandhaafd.

Influenzavaccinatie bij gezonde volwassenen

Referentie

Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze systematische review toont aan dat het geïnactiveerd influenzavaccin een beperkte klinische doeltreffendheid vertoont bij gezonde volwassenen. Een systematische vaccinatie van deze doelgroep is dus niet aanbevolen.

Influenzavaccinatie bij zwangere vrouwen

Referentie

Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371:918-31.

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Besluit

Deze RCT uitgevoerd bij Zuid-Afrikaanse zwangere vrouwen toont aan dat het vaccineren met een geïnactiveerd vaccin het risico van het doormaken van influenza halveert voor moeder en kind.

Varenicline combineren met nicotinesubstitutie?

Referentie

Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation. *JAMA* 2014;312:155-61.

Duiding

Hedwig Boudrez, psycholoog-tabakoloog, hartcentrum, anti-rookconsultaties, Universitair Ziekenhuis Gent

Besluit

Deze studie toont aan dat een combinatietherapie van varenicline en een nicotinepleister leidt tot een hogere abstinentiëgraad dan een rookstopbehandeling met alleen varenicline. De tegenstrijdigheid van deze resultaten met de gegevens van andere studies vraagt evenwel om verder onderzoek.