

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Farmaceutische industrie: er is informatie en informatie... 40  
P. Chevalier, P. Semaille

### MINERVA

- Verlaagt tweejaarlijkse screeningsmammografie  
de mortaliteit door borstkanker? 41  
B. Garmyn
- Levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor menorrhagieën 43  
C. Vandevelde
- Amoxicilline/clavulaanzuur voor OMA bij kinderen  
van 6 tot 23 maanden en van 6 tot 35 maanden? 45  
P. Chevalier
- Diagnose van het lumbaal spinale-stenose-syndroom 49  
S. Heytens

### EBM-BEGRIPPEN

- Is de precisie van een diagnostische test  
afhankelijk van de prevalentie? 51  
P. Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 52

# 4

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](http://www.isdbweb.org)




#### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere 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.

#### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)
- Vertaling: Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Belangenconflict

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

#### Financiering

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



#### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be))

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

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

## 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, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

## Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschijnen in één of 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.

## Belgische cijfers

In 2007 evalueerde het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg zeer grondig de kwaliteit van de geschreven informatie die de industrie verspreidt onder de Belgische artsen<sup>1</sup>. Men ging bovendien na wat de artsen zelf vinden van deze informatie. Uit de resultaten blijkt dat geschreven informatie voor artsen in belangrijke mate fragmentarisch is: men vermeldt alleen de naam van het geneesmiddel en voegt hier slogans of beelden aan toe die inwerken op de emoties. Slechts 17% van de informatie is wetenschappelijk onderbouwd of gebaseerd op de officiële samenvatting van de productkenmerken. Alle overige informatie is vaag en niet wetenschappelijk onderbouwd. Sommige uitspraken zijn pertinent onjuist (2%) en tegenstrijdig met de actuele wetenschappelijke gegevens. Bij de presentatie van de informatie is het niet duidelijk of deze bedoeld is als promotie of gebaseerd is op wetenschappelijke, niet-commerciële argumenten. Tijdens interviews in focusgroepen in samenwerking met Domus Medica en de Société Scientifique de Médecine Générale, constateerden de onderzoekers weerstanden bij huisartsen tegenover dergelijke informatie die vaak in een EBM-kleedje is gestoken. De hier ondervraagde huisartsen beklemtoonden de noodzaak aan wetenschappelijke en onafhankelijke informatie. Is het bredere artsencorps ook zo wantrouwig zodat deze informatie uiteindelijk de kans niet krijgt om het voorschrijfgedrag van de 'geïnformeerde' arts te beïnvloeden?

## Wat zegt de literatuur?

Spurling et al. verzamelden systematisch alle literatuur over dit onderwerp<sup>2</sup>. Ze brachten uiteindelijk veel meer gegevens bijeen dan het bovenvermelde KCE-onderzoek. Ze evalueerden het effect van bezoeken van artsvertegenwoordigers, aankondigingen in tijdschriften, deelname aan door de farmaceutische industrie gefinancierde bijeenkomsten, elektronische informatie via e-mail en via software voor het voorschrijven van geneesmiddelen en deelname aan gesponsord klinisch onderzoek. De auteurs zochten zeer grondig in de literatuur naar verschillende soorten onderzoek: RCT's, pre-poststudies, cohortstudies, case-controlstudies, ecologische en cross-sectionele studies (41% van de gevonden studies). Ze vonden slechts 2 RCT's (met parallelgroepenrandomisatie). De auteurs selecteerden 58 studies en onderzochten het effect van rechtstreekse informatie door de farmaceutische industrie (verder in de tekst 'informatie' genoemd) op de kwaliteit, de kwantiteit en de kost van het voorschrijven bij de deelnemende artsen. Omdat de studies die deze uitkomstmaten evalueerden te heterogeen waren, was alleen een narratieve review mogelijk. Alleen voor 'kwantiteit van voorschrijven' tonen de auteurs een forest plot zonder de resultaten op te tellen, maar wel met een analyse volgens het random effects model van zeven studies die het effect van 'informatie' op het aantal voorschriften voor het gepromote geneesmiddel onderzochten.

### • Invloed op kwaliteit

Tien studies evalueerden de kwaliteit van het voorschrift. In vijf studies verminderde de kwaliteit na ontvangst van de 'informatie', in vier studies had de 'informatie' geen invloed en in één laatste studie was de kwaliteit van het voorschrijven op sommige punten verbeterd en op andere verslechterd.

# Farmaceutische industrie: er is informatie en informatie...

### • Invloed op kost

In vijf studies was de kost hoger, in vier studies leek er geen effect te zijn en in één studie was de kost lager na de 'informatie'.

### • Invloed op kwantiteit

29 studies onderzochten het effect van het bezoek van medische vertegenwoordigers op de voorschrijffrequentie. In 17 studies schreven de artsen duidelijk meer het gepromote geneesmiddel voor en schreven ze ook minder een concurrerend product voor.

## Partnership?

Kan samenwerking tussen de farmaceutische industrie en andere instanties de uitkomstmaten verbeteren? In twee RCT's gaan de overheid of een academisch centrum een samenwerking aan met de farmaceutische industrie. Deze vorm van partnership had echter geen positieve invloed op de kwaliteit of kost van het voorschrijven.

## Informatie of eerder promotie?

Globaal gezien was er in 66% van de studies een negatief verband tussen het ontvangen van 'informatie' vanwege de farmaceutische firma's en een verandering van de kwaliteit, de kwantiteit en de kost van het voorschrijven. Alle studies en reviews hebben echter methodologische beperkingen, zodat het niet mogelijk is om definitieve conclusies te trekken, wat de auteurs ook zelf toegeven. Eén uitspraak blijft wel overeind: het is niet bewezen dat de 'informatie' vanwege de farmaceutische industrie een positieve invloed heeft op het voorschrijven van geneesmiddelen. Het aandeel van promotie in de kostprijs van een geneesmiddel is zeer groot. In de V.S. spendeerde men in 2004 57,5 miljard dollar aan de promotie van geneesmiddelen<sup>2</sup>. In Frankrijk is 23% van het mondiale zakencijfer bestemd voor de promotie van geneesmiddelen (tegenover 17% voor onderzoek en ontwikkeling)<sup>3</sup>. We moeten ook rekening houden met de tijd die het verwerken van deze informatie opsloort binnen de grote werkbelasting van artsen. Op basis van bovenvermelde studies lijkt het bilan weinig gunstig. Maar er zijn ook alternatieven in de vorm van informatie die verspreid wordt door onafhankelijke en wetenschappelijk gevalideerde bronnen.

De invloed van de farmaceutische industrie kwam reeds aan bod in Minerva<sup>4</sup>. Verschillende Belgische organisaties zijn, net zoals Minerva, lid van de International Society of Drugs Bulletins (ISDB) en verspreiden onafhankelijke farmacotherapeutische informatie: het Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie (BCFI), project Farmaka (Geneesmiddelenbrief en Formularium voor Woon- en Zorgcentra) en de Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé (GRAS)<sup>5</sup>. Project Farmaka heeft bovendien onafhankelijke artsenbezoekers in dienst, een interventie die in 2010 eveneens werd geëvalueerd door het KCE<sup>6</sup>.

Deze verschillende Belgische informatiebronnen zijn complementair aan elkaar en bieden in hun geheel voldoende en volledige informatie, onafhankelijk van commerciële belangen. Een dergelijke vorm van informatiewerving vraagt van gezondheidswerkers en artsen echter wel een actievere aanpak.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Verlaagt tweejaarlijkse screeningsmammografie de mortaliteit door borstkanker?

**Duiding:** B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

**Referentie:** Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10.

## Klinische vraag

Wat is het effect van tweejaarlijkse screeningsmammografie op de mortaliteit door borstkanker bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar?

## Achtergrond

Het is niet eenvoudig het effect van borstkankerscreening met mammografie in cijfers uit te drukken. Als we het effect willen bepalen op basis van observationeel onderzoek, vormt het vinden van vergelijkbare groepen vrouwen een belangrijke uitdaging. Bovendien veranderen de omgevingsfactoren in de loop van de jaren als we een bepaald cohort opvolgen. Zo worden vrouwen meer 'borst-bewust' en de technieken voor diagnose en behandeling verbeteren zowel in de screenings- als in de controlegroep<sup>1</sup>. Dit zijn belangrijke confounders als we de effecten in de interventiegroep willen kwantificeren.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 40 075 vrouwen tussen 50 en 69 jaar, die tussen 1986 en 2005 de diagnose van borstkanker kregen (19 provincies in Noorwegen).

### Onderzoekopzet

- prospectief cohortonderzoek
- per provincie werd tussen 1996 en 2005 een programma voor borstkankerscreening ingevoerd (tweejaarlijks aanbieden van een screeningsmammografie bij alle vrouwen tussen 50 en 69 jaar); uiteindelijk waren er zes regio's waarin het screeningsprogramma op ongeveer hetzelfde tijdstip werd ingevoerd
- aan elke regio koppelde men een historische cohort van tien jaar vóór de invoering van het screeningsprogramma (1986 tot 1996)
- uiteindelijk waren er vier groepen:
  - ~ vrouwen in een regio waarin het programma in de periode 1996-2005 is ingevoerd (screeningsgroep)
  - ~ vrouwen in een regio waarin het programma in de periode 1996-2005 nog niet is ingevoerd (controlegroep)
  - ~ vrouwen uit de screeningsgroep tijdens de periode 1986-1995
  - ~ vrouwen uit de controlegroep tijdens de periode 1986-1995
- zowel in de controlegroep als in de screeningsgroep werd het verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de periode 1986-1995 en de periode 1996-2005 berekend.

### Uitkomstmeting

- verschil in mortaliteit door borstkanker tussen de periode 1986-1995 en de periode 1996-2005 in de screeningsgroep, vergeleken met hetzelfde verschil in de controlegroep.

### Resultaten

- daling van de mortaliteit in de screeningsgroep: van 25,3 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1986-1995 naar 18,1 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1996-2005 = daling van 7,2 overlijdens per 100 000 persoonsjaren = mortaliteitsreductie van 28%
- daling van de mortaliteit in de controlegroep: van 26 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1986-1995 naar 21,2 per 100 000 persoonsjaren in de periode 1996-2005 = daling van 4,8 overlijdens per 100 000 persoonsjaren = mortaliteitsreductie van 18%
- als gevolg van screening was er dus een daling van 2,4 overlijdens per 100 000 persoonsjaren of een mortaliteitsreductie van 10%.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het invoeren van een screeningsprogramma de mortaliteit door borstkanker doet dalen, maar screening op zich zorgde slechts voor een derde van de mortaliteitsreductie.

**Financiering van de studie:** het Noorse kankerregister en de Noorse Research Council

**Belangenconflicten van de auteurs:** geen belangenvermenging door centra die zelf screening uitvoeren.

### Methodologische beschouwingen

Omdat in Noorwegen het screeningsprogramma niet in alle provincies tegelijkertijd werd ingevoerd was het mogelijk om gelijktijdig een screeningsgroep te vergelijken met een controlegroep. Enerzijds kon worden gecorrigeerd voor confounders zoals verbetering van de behandeling en verbetering van de achtzaamheid voor borstkanker gedurende de observatieperiode. Anderzijds was een rechtstreekse vergelijking tussen beide groepen echter niet mogelijk omdat er vóór de invoering van het programma verschillen bestonden tussen de provincies in tijdsinterval tussen diagnose en sterfte door borstkanker en in sterftecijfers door borstkanker. Deze verschillen werden weggewerkt door per regio te vergelijken met historische cohorten.

Belangrijk is wel te melden dat, net zoals in alle eerder uitgevoerde RCT's, ook in deze studie niet werd gecontroleerd of vrouwen die waren uitgenodigd voor het screeningsprogramma ook daadwerkelijk werden gescreend. Men vergeleek alleen vrouwen die werden opgeroepen voor een screening en vrouwen die niet werden opgeroepen. Wat we wel weten is dat de participatiecijfers aan de hoge kant lagen (77%). Ook weten we niet hoeveel vrouwen in de regio's zonder screeningsprogramma 'opportunistisch' werden gescreend. Dit zou tot een onderschatting van het effect kunnen leiden, alhoewel dit volgens de auteurs te verwaarlozen is.

### Resultaten in perspectief

Deze studie komt tot een sterftereductie van 28% in de gescreende groep. Deze effectgrootte bevindt zich binnen de range van 16% tot 36%, aangetoond in een systematische review van langlopende borstkankerscreeningsprogramma's in Australië, Canada, Denemarken, Finland, IJsland, Italië, Nederland, Spanje, Zweden en het V.K.<sup>1</sup>. De auteurs van deze review vonden ook dat de mortaliteitsreductie bij vrouwen die zich minstens één keer effectief hadden laten screenen varieerde van 24% tot 48% (na controle voor selectiebias). Een derde van deze mortaliteitsreductie zou volgens hen toe te schrijven zijn aan de vooruitgang in adjuverende chemotherapie. Uit de hier besproken studie van Kalager et al. blijkt echter dat twee derde van de mortaliteitsreductie toe te schrijven is aan confounders zoals de toename van 'borst-bewustzijn', de betere diagnostische technieken, een betere staging, een betere behandeling in multidisciplinaire teams en betere chemotherapie. Ook werd het screeningsprogramma in Noorwegen aangevuld met een verbetering van de kwaliteit van zorg bij borstkanker. Hiertoe werden borstklinieken opgericht met ervaren multidisciplinaire teams. In tegenstelling hiermee werd er in Vlaanderen een screeningsprogramma opgestart zonder aan deze randvoorwaarden te voldoen. De resultaten van de studie van Kalager et al. kunnen dus niet zomaar naar de Belgische situatie geëxtrapoleerd worden.

Naast observationele onderzoeken zijn er ook heel wat gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd waarbij gerandomiseerd werd tussen uitnodiging en geen uitnodiging voor screeningsmammografie. Een systematische review van zeven RCT's<sup>2</sup> toonde aan dat een uitnodiging van vrouwen voor een screeningsmammografie in de leeftijdsgroep 50-70 jaar de sterfte aan borstkanker doet afnemen met 15% tot 20%. Deze relatieve mortaliteitsreductie vertaalt zich echter in een geringe absolute mortaliteitsreductie van slechts 0,05% voor de individuele vrouw. De auteurs maken

echter geen onderscheid tussen studies uitgevoerd bij vrouwen in de leeftijdsgroep 40-50 jaar en studies uitgevoerd in de leeftijdsgroep 50-70 jaar. Volgens een recente systematische review van Nelson et al<sup>3</sup> vermindert de absolute sterfte bij vrouwen tussen 50 en 59 jaar met 0,075% en bij vrouwen tussen 60 en 69 jaar met 0,2%.

### Besluit Minerva

Deze cohortstudie van goede methodologische kwaliteit met correctie voor belangrijke confounders toont aan dat het invoeren van een screeningsprogramma met tweejaarlijkse mammografie de mortaliteit door borstkanker doet dalen bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar. Slechts een derde van het effect is toe te schrijven aan de screening zelf.

### Voor de praktijk

De meeste richtlijnen bevelen algemene screening naar borstkanker aan bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar<sup>4,5</sup>. Het aantal vrouwen dat moet gescreend worden om één overlijden te vermijden (NNS) ligt echter hoog<sup>5</sup>. Het voordeel van borstkankerscreening moet daarom afgewogen worden tegen het risico van vals-positieve testresultaten met bijkomende (nutteloze en dure) onderzoeken en ernstige ongerustheid als gevolg, het risico van vals-negatieve testresultaten (intervalkankers!) en de stralingsgebonden risico's van screeningsmammografie<sup>4,5</sup>. De studie van Kalager et al. bevestigt het nut van screeningsmammografie bij vrouwen tussen 50 en 69 jaar, maar suggereert dat het ook belangrijk is om vrouwen voor diagnostiek en behandeling van borstkanker door te verwijzen naar een ervaren team in een erkende borstkliniek.

### Referenties

- Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009;45:1916-23.
- Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- Garmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.
- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Borstkankerscreening. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2005 April. KCE Reports vol. 11A.

# Levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor menorrhagieën

**Duiding:** C. Vandevelde, médecin familiale, Willancourt-Musson

**Referentie:** Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:625-32.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje in vergelijking met medroxyprogesteron voor de behandeling van idiopathische menorrhagieën?

## Achtergrond

Bij menstrueel bloedverlies van meer dan 80 ml spreken we over menorrhagie. Uit bevolkingsonderzoek blijkt dat menorrhagieën optreden bij 10 tot 35% van de vrouwen<sup>1,2</sup>. Vijf procent van de vrouwen tussen 30 en 49 jaar raadpleegt hiervoor een arts<sup>3</sup>. Bij 21 tot 67% leidt het bloedverlies tot ferriprievie anemie<sup>4</sup>. Menorrhagieën kunnen een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven en de seksualiteitsbeleving en kunnen leiden tot school- of werkverzuim. Vooral chirurgisch te behandelen stelt men vaak een hormonale therapie voor (bv. hormonale anticonceptie). Is een levonorgestrel-bevattend spiraaltje een goed alternatief?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 165 op 807 gescreende uni- of multipare vrouwen van minstens 18 jaar, met idiopathische menorrhagie, die intra-uteriene anticonceptie wensten en indien nodig bereid waren anticonceptie met mechanische barrière te gebruiken
- rekrutering in 55 centra (Canada, V.S. en Brazilië), gemiddelde leeftijd 38-39 jaar (19,5% tussen 18 en 35 jaar, 80,5% >35 jaar), 71,5% blank, 18% zwart en 7% hispanic, gemiddelde BMI 27,3 kg/m<sup>2</sup>, gemiddelde cyclusduur 27,2 dagen, gemiddeld aantal geboortes 2,5 (van 1 tot 7)
- documenteren van menstrueel bloedverlies over 2 tot 3 cycli door onderzoek van alle verzamelde hygiënische beschermingsmiddelen
- exclusiecriteria: o.a. vermoeden van anovulatoire cycli, structurele afwijkingen van de uterus, stollingsstoornissen, gevoeligheid voor de ongewenste effecten van progestagenen, BMI >35 kg/m<sup>2</sup>.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, **open-label**, multicenter, **parallelgroepen** studie
- interventie: intra-uterien device met levonorgestrel (LNG-IUS) geplaatst binnen de zeven dagen volgend op de aanvang van de menstruatie (n=82) of behandeling met oraal medroxyprogesteronacetaat (MPA) 10 mg per dag gedurende tien opeenvolgende dagen vanaf de 16<sup>e</sup> dag van elke cyclus (n=83)
- dagboek voor het bijhouden van menstrueel bloedverlies en van medicatie-inname (MPC-groep)
- inzameling van alle hygiënische beschermingsmiddelen tijdens de cycli 3 en 6.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: absolute verandering in menstrueel bloedverlies tussen de screeningsfase en het einde van de studie (cyclus 6); aantal vrouwen met succesvolle behandeling (=menstrueel bloedverlies <80 ml op het einde van de studie en een vermindering in menstrueel bloedverlies van ≥50% vergeleken met het bloedverlies vóór de interventie)

- uitkomstmaat voor veiligheid: klinisch onderzoek (fysisch en gynaecologisch), registratie van ongewenste effecten en van laboratoriumwaarden (hematologisch, serumwaarden, urine-analyse)
- **intention to treat analyse** voor de werkzaamheid en per protocol analyse voor de veiligheid.

### Resultaten

- studie-uitval: 11% LNG-IUS, 16% MPA
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ absolute vermindering van het gemiddelde menstrueel bloedverlies tussen de screeningsfase en het einde van de studie (cyclus 6): -128,8 ml (variërend van -393,6 tot +1242,2) met LNG-IUS en -17,8 ml (-271,5 tot +78,6) met MPA, p<0,001 voor het verschil
  - ~ aantal vrouwen met succesvolle behandeling: 84,8% (LNG-IUS) en 22,2% (MPA), p<0,001 voor het verschil
- ongewenste effecten: geen ernstige gerapporteerd; zes vrouwen stopten vroegtijdig de behandeling wegens ongewenste effecten (twee in de MPA-groep en vier in de LNG-IUS-groep), twee vrouwen verloren het device volledig en twee gedeeltelijk.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij vrouwen met idiopathische menorrhagieën een levonorgestrel-bevattend spiraaltje het menstrueel bloedverlies effectiever vermindert en een grotere kans heeft op een succesvolle behandeling dan oraal medroxyprogesteron.

**Financiering van de studie:** Bayer Schering Pharma AG

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee auteurs zijn tewerkgesteld bij Bayer Schering Pharma; twee auteurs ontvangen vergoedingen van deze firma voor verschillende redenen; Bayer Schering Pharma AG geeft financiële steun aan één van de deelnemende centra voor het uitvoeren van onderzoek en de firma financierde ook het communicatiebedrijf dat hielp bij het schrijven van het artikel.

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is goed uitgewerkt en is geregistreerd op [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), wat toelaat om nadien eventuele publicatiebias op te sporen. De studie vond niet plaats in de huisartspraktijk, maar op een gynaecologisch-verloskundige dienst. Verschillende centra namen deel aan de studie, maar includeerden elk gemiddeld slechts drie vrouwen. Dat kan een invloed gehad hebben op de motivatie van de onderzoekers, kan de reproduceerbaarheid van de studie in het gedrang brengen en wekt bij ons het vermoeden van een 'seeding trial'<sup>5</sup>.

De beoordeling van de primaire uitkomstmaat berustte op meting van het bloedverlies. Een subjectieve evaluatie van het bloedverlies door patiënten en artsen zou weinig betrouwbaar geweest zijn. Een centraal laboratorium onderzocht het bloedverlies met de alkalisch hematine methode op alle hygiënische beschermingsmiddelen die verzameld werden in gesloten plasticverpakking.

Merkwaardig genoeg kozen de auteurs medroxyprogesteron als vergelijking, aan een dosis van 10 mg gedurende tien dagen. Deze lage dosis en korte toedieningsduur worden niet vermeld door de aanbevelingen van NCCWCH<sup>6</sup> en van het NHG<sup>7</sup>. De keuze van de onderzoekers voor een vergelijkende behandeling zonder bewezen werkzaamheid lijkt ons niet adequaat. De auteurs verantwoorden hun keuze door te verwijzen naar de hoogste dosis en de langste behandelingsduur voor deze indicatie ('abnormale uteriene bloedingen te wijten aan een hormonaal onevenwicht en niet gekoppeld aan een orgaanziekte') in de bijsluiters van het geneesmiddel (bijsluiters in de V.S. op het ogenblik dat de studie plaatsvond).

### Interpretatie van de resultaten

Menorragie is een goedaardige aandoening, maar kan een negatieve impact hebben op het vlak van gezondheid (ferriprive anemie) en levenskwaliteit. Vooraleer menorrhagieën te behandelen moet men er zeker van zijn dat ze van idiopathische aard zijn. Structurele gynaecologische of histologische afwijkingen moeten uitgesloten worden, evenals kanker bij vrouwen ouder dan 40 jaar. We moeten het hemoglobinegehalte bepalen en in het geval van ferriprive anemie geassocieerd aan andere hematologische afwijkingen, een stollingsstoornis uitsluiten. Voor menorrhagie beschikken we over enkele klinische herkenningspunten: indien men de hygiënische bescherming vaker moet verversen dan om de drie uur, indien men méér dan 21 verbanden gebruikt per cyclus, indien de bloedproppen groter zijn dan 2,5 cm, indien men dikwijls moet verversen 's nachts en in het geval van anemie.

De selectie van de vrouwen in deze studie was gebaseerd op het objectieve criterium 'meer dan 80 ml menstrueel bloedverlies' (een gebruikelijk criterium). Het merendeel van de vrouwen met klachten van menorrhagie haalt deze drempel niet. De aanbeveling van het NCCWCH omschrijft menorrhagie klinisch als 'hevig menstrueel bloedverlies dat gevolgen heeft voor de fysieke, emotionele, sociale en materiële kwaliteit van leven'. Elke interventie heeft als doel de levenskwaliteit van deze vrouwen te verbeteren. Deze studie includeerde slechts 20% van de vrouwen met klachten van menorrhagieën. De studiepopulatie is dus ver verwijderd van onze patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk.

### Resultaten in perspectief

In een systematische review van de Cochrane Collaboration (update in 2005<sup>8</sup>) was LNG-IUS superieur aan 21 dagen norethisteron, een krachtig progestageen. LNG-IUS heeft heel wat voordelen: het is het goedkoopste middel over vijf jaar tijd<sup>9</sup>, het werkt als anticonceptief middel waardoor de dagelijkse inname van de pil niet nodig is. Daartegenover kan LNG-IUS leiden tot amenorroe die vrouwen kunnen ervaren als een gunstig of als een ongunstig effect van de behandeling. In een andere studie met LNG-IUS<sup>10</sup> had 16 maanden na de plaatsing 44% van de vrouwen amenorroe, 25% oligomenorroe en 25% spotting. Na 24 maanden vond men amenorroe bij 50%, oligomenorroe bij 25% en onregelmatige spotting bij 11%. Slechts 66,2% van de vrouwen gebruikte het hormonale spiraaltje verder.

Andere behandelingen (wel minder werkzaam) kunnen echter een snellere respons geven (en zijn voor de meerderheid van de huisartsen toegankelijker dan het plaatsen van een spiraaltje). Bij nood aan anticonceptie kan men een tweedegeneratie-oestroprogestageen gebruiken. Indien er geen anticonceptie nodig is, kan men tranexaminezuur of een NSAID voorschrijven, dat overigens een effect zal hebben op de dysmenorroe<sup>7,11</sup>. De keuze van medroxyprogesteron als vergelijkingsmiddel in de hier besproken studie is dus zeker niet opportuun (zie ook 'Methodologische beschouwingen'); het NCCWCH raadt deze keuze zelfs af.

Kaunitz, één van de mede-auteurs van de hier besproken studie, publiceerde in 2009 een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse<sup>12</sup>. Hij vergeleek het effect van LNG-IUS met het effect van endometriumchirurgie bij vrouwen met menorrhagie. Het volume menstrueel bloed daalde na 6, 12 en 24 maanden in beide groepen evenveel en de kwaliteit van leven verbeterde in dezelfde mate.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze studie bevestigen het nut van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor de behandeling van idiopathische menorrhagie in vergelijking met oraal medroxyprogesteron, maar dit vergelijkingsproduct behoort niet meer tot de actueel aanbevolen behandelingen.

### Voor de praktijk

De aanbeveling van het NCCWCH<sup>6</sup> gesteund door NICE, kiest voor verschillende behandelingen van menorrhagie in de volgende rangorde: LNG-IUS (aanbeveling klasse A), NSAID (klasse A), tranexaminezuur als antifibrinolyticum (klasse A), een oraal oestroprogestageen (klasse B), norethisteron (niet beschikbaar in België, 15 mg per dag van de 5e tot de 26e dag van de cyclus) of een langwerkend progestageen in injectievorm (klasse A); orale progestagenen in de luteale fase worden afgeraden (klasse A). De hier besproken studie van Kaunitz et al. versterkt de aanbeveling voor het plaatsen van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Amoxicilline/clavulaanzuur voor OMA bij kinderen van 6 tot 23 of

**Achtergrond** Acute otitis media (OMA) is de belangrijkste reden waarom artsen antibiotica voorschrijven bij kinderen (zeker in de V.S.). In 78% van de gevallen geneest OMA spontaan binnen de 3 dagen. Men moet ongeveer 16 kinderen (van elke leeftijd) met een antibioticum behandelen om bij één kind de pijn sneller te milderen. Ongewenste effecten komen voor bij 1 op 24 kinderen<sup>1</sup>. Voor een klinische genezing op dag 14 bedraagt de NNT 9 (95% BI van 6 tot 20) met

## Samenvatting studie 1

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364:105-15.

### Klinische vraag

Wat is het voordeel van 10 dagen amoxicilline/clavulaanzuur op de symptomatische en otoscopische genezing vergeleken met placebo bij kinderen van 6 tot 23 maanden, met otoscopisch bevestigde acute otitis media en gevaccineerd tegen pneumokokken?

### Bestudeerde populatie

- 291 kinderen met bevestigde OMA, gevaccineerd (minstens 2 doses) met het geconjugeerd pneumokokkenvaccin, gerekruteerd in een kinderziekenhuis en een pediatrisch centrum in Pennsylvanië (V.S.)
- criteria voor OMA: symptomen in de voorbij 48 u met een score van minstens 3 op de 'Acute Otitis Media Severity of Symptoms – AOM-SOS'-schaal (score van 0 tot 14, hoogste symptoomscore wijst op de meeste ernst) (geëvalueerd door de ouders), aanwezigheid van effusie in het middenoor, matig tot ernstig gebombeerd trommelvlies of licht gebombeerd trommelvlies met oorpijn of met duidelijk erytheem; onderzoek door ervaren otoscopist
- exclusie: andere acute infectie (bv. pneumonie), chronische aandoening (bv. mucoviscidose), allergie voor amoxicilline, gebruik van andere antibiotica in de voorbij 96 u, oorpijn gedurende meer dan 48 u, perforatie van het trommelvlies
- stratificatie in functie van wel of geen voorgeschiedenis van recidieven van OMA of van wel of geen contact met minstens 3 kinderen gedurende meer dan 10 u per week.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **parallelgroepen** studie
- interventie: amoxicilline 90 mg/kg/dag en clavulaanzuur 6,45 mg/kg/dag in 2 giften per dag (n=144) versus placebo (n=147) gedurende 10 dagen
- paracetamol toegelaten indien nodig omwille van pijn of koorts
- bij therapiefalen: toediening van amoxicilline (90 mg/kg/dag) + cefixime (8 mg/kg/dag)
- symptomen: dagelijkse telefonische rapportering tot aan het eerste bezoek en bij elk volgend bezoek (D4 of 5, D10 tot 12, D21 tot 25), eveneens rapportering door ouders in dagboek
- laatste opvolgbezoek: tussen D21 en D25.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen (=tijd tot de eerste AOM-SOS-score van 0 of 1 en tijd tot de tweede van 2 opeenvolgende AOM-SOS-scores van 0 of 1)
  - ~ symptomen: gemiddelde AOM-SOS-score gedurende eerste 7 dagen van de follow-up (in het oorspronkelijke protocol was dit een secundaire uitkomstmaat)
- secundaire uitkomstmaten: algemene klinische werkzaamheid, nood aan paracetamol, ongewenste effecten, nasofaryngeale kolonisatiegraad, gebruik van gezondheidszorg

- therapiefalen op en vóór D4 of D5: geen merkbare verbetering van de symptomen, verergering van otoscopische letsels, of beiden
- therapiefalen op en vóór D10 tot D12: geen volledig of bijna volledig verdwijnen van de symptomen en otoscopische letsels, onafgezien van een persisterende of genezen middenoor-effusie
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- 96% van de kinderen voltooide de studie en 85% kreeg minstens 80% van de doses
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen bij 1 meting van de AOM-SOS-score voor amoxicilline/clavulaanzuur (AC) versus placebo: 35% vs 28% op D2, 61% vs 54% op D4, 80% vs 74% op D7, geen significant verschil voor het totaal
  - ~ tijd tot verdwijnen van de symptomen bij 2 opeenvolgende metingen van de AOM-SOS-score voor AC versus placebo: 20% vs 14% op D2, 41% vs 36% op D4, 67% vs 53% op D7, p=0,04 voor het verschil van het totaal
  - ~ gemiddelde AOM-SOS-score: lager met AC gedurende de eerste 7 dagen op elk meetmoment (p=0,02); op D10 of D12 verschil van 0,87 met 95% BI van 0,29 tot 1,45, p=0,003; **gemiddeld gewogen verschil** 0,63 (95% BI van 0,15 tot 1,10; p=0,01); bij stratificatie in functie van de aanvankelijke ernst was er bij een AOM-SOS-score ≤8 geen significant verschil en bij een score van >8 wel een significant verschil (p=0,02)
- secundaire uitkomstmaten met significante verschillen: significant minder therapiefalen met AC op en vóór D4-5 (4% versus 23%, p<0,001) en op en vóór D10-12 (16% versus 51%, p<0,001).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen van 6 tot 23 maanden met acute otitis media een behandeling van 10 dagen AC de tijd tot het verdwijnen van de symptomen neigt te verminderen, evenals de globale symptoombelasting en de aanwezigheid van persisterende tekenen van acute infectie bij otoscopisch onderzoek.

**Financiering van de studie:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases

**Belangenconflicten:** twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van GlaxoSmithKline en één auteur van GlaxoSmithKline en Merck.



ongewenste effecten bij 4 tot 10% van de kinderen<sup>2</sup>. De aanbevelingen raden aan om 48 tot 72 u te wachten vooraleer eventueel antibiotica te starten, behalve in bepaalde duidelijk omschreven omstandigheden<sup>3</sup>. Sommige experten menen dat vroegere studies die geen duidelijk klinisch nut konden aantonen van antibiotica, teveel methodologische beperkingen hadden om betrouwbare conclusies te kunnen formuleren over de omstandigheden waarin men best onmiddellijk een antibioticum start<sup>4</sup>.

## Klinische vraag

Wat is het voordeel van 7 dagen amoxicilline/clavulaanzuur op het symptomatische en otoscopische vlak in vergelijking met placebo bij kinderen van 6 tot 35 maanden met acute otitis media?

## Bestudeerde populatie

- 319 kinderen van 6 tot 35 maanden (gemiddeld 16) met acute otitis media op basis van 3 inclusiecriteria:
  - ~ bij pneumatische otoscopie minstens 2 van volgende tekenen: bomberend trommelvlies, beperkte of geen mobiliteit van het trommelvlies, abnormale kleur of niet-doorschijnend (niet door littekenvorming), lucht/vochtniveau
  - ~ minstens 1 teken van acute ontsteking: erythemateuze vlekken of strepen of toegenomen vascularisatie op gebombeerd of geel trommelvlies
  - ~ acute symptomen (koorts, oorpijn of respiratoire symptomen)
- exclusiecriteria (vermeld op website): o.a. noodzakelijke of lopende antibioticatherapie, trommelvliesperforatie of trommelvliesbuisje, behandeling met systemische of nasale corticosteroïden of antihistaminica, oseltamivir, infectie met het EBV-virus in de voorbije 7 dagen, Down-syndroom of andere faciliterende factor voor OMA, veelvuldig braken, twijfelachtige therapietrouw bij de ouders.

## Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **parallelgroepen** studie
- interventie: amoxicilline 40 mg/kg/dag en clavulaanzuur 5,7 mg/kg/dag in 2 giften per dag (n=162) versus placebo (n=160) gedurende 7 dagen
- op dag 1: nasofaryngeale kweek
- toegelaten geneesmiddelen: pijnstillers en koortswerende middelen, pijnstillende oordruppels en decongestieve neusdruppels
- controlebezoeken op D2 en D8: controle van dagboek en van therapietrouw en klinisch onderzoek (indien mogelijk door dezelfde arts)
- laatste opvolging: D8.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot therapiefalen
- therapiefalen gedefinieerd op basis van één van de volgende (onafhankelijke) criteria (de eerste 2 criteria op basis van het oordeel van de ouders): geen algemene verbetering op D3, verergering van de toestand van het kind op elk mogelijk tijdstip, geen verbetering van de otoscopische letsels op D8, trommelvliesperforatie, ernstige infectie met nood aan systemische antibiotica (o.a. mastoïditis, pneumonie), iedere aanleiding om te stoppen met de studie (ongewenste effecten, geen therapietrouw voor het onderzochte geneesmiddel)

## Samenvatting studie 2

Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116-26.

- secundaire uitkomstmaten (geëvalueerd door de arts): tijd tot het noodzakelijk instellen van een andere behandeling, contralaterale otitis media
- symptomen, gebruikte geneesmiddelen, afwezigheid in kinderopvang of op het werk, ongewenste effecten vermeld in het dagboek van de ouders
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: therapiefalen op D8 bij 18,6% van de kinderen met AC en bij 44,9% in de placebogroep (p<0,001), het verschil was reeds merkbaar op D3; risicoreductie voor therapiefalen van 62%: **HR 0,38** (95% BI van 0,25 tot 0,59, p<0,001)
- secundaire uitkomstmaten: AC leidde tot significant minder nood aan een andere behandeling (p<0,001) en tot minder contralaterale otitis (p=0,007); geen verschil tussen beide interventies voor analgetica en koortswerende middelen
- ongewenste effecten: 52,8% met AC en 36,1% met placebo: verschil van 16,7% (95% BI van 5,8 tot 27,6, p=0,003); geen kinderen met mastoïditis; in de placebogroep 1 kind met pneumokokkenbacteriëmie en 1 kind met pneumonie; AC gaf significant frequenter diarree (21,2% meer, 95% BI van 10,6 tot 31,9), exantheem en luierdermatitis.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica een voordeel hebben bij kinderen met acute otitis media in vergelijking met placebo maar tot meer ongewenste effecten kunnen leiden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke kinderen het meeste baat hebben bij antibiotica om de kans op onnodig antibioticagebruik en op de ontwikkeling van bacteriële resistentie te vermijden.

**Financiering van de studie:** European Society for Paediatric Infectious Diseases en verschillende particuliere en openbare fondsen.

**Belangenconflicten (op website N Eng J Med):** verschillende auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van universiteiten en verschillende instellingen; 1 auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen voor 'consultancy' bij 2 firma's die niet bij de hier besproken studie betrokken waren.

## Bespreking studie 1 (kinderen van 6 tot 23 maanden)

### Methodologische beschouwingen

De oorspronkelijke methodologie van deze studie is correct en strikter dan bij vroegere studies, die methodologisch een onvoldoende kregen<sup>4</sup>. Op de website van de N Engl J Med merkt een lezer op dat het originele protocol (gepubliceerd op Clinicaltrials.gov) niet volledig overeenkomt met de publicatie van de studie. Een belangrijke discrepantie situeert zich op het vlak van de uitkomstmaten. Ziekte last, een secundaire uitkomstmaat in het initiële protocol, wijzigde in de gepubliceerde versie naar een primaire uitkomstmaat. Voor deze uitkomstmaat werd een significant verschil aangetoond. In tegenstelling tot de initieel primaire uitkomstmaat waar er voor het eerste luik (tijd tot normaliseren van symptoomscore) geen significant verschil was, terwijl er wel een verschil was voor het tweede luik (tijd tot de tweede normale symptoomscore). Op Clinicaltrials.gov staan trouwens 73 wijzigingen vermeld ten opzichte van het oorspronkelijke protocol. De auteurs berekenden de power van de studie op de originele primaire uitkomstmaat en ze vermelden geen aanpassingen volgend op een wijziging van de eindpunten. De auteurs verklaren nergens in hun publicatie waarom ze voor de inclusie van de kinderen 3 punten kozen als afkappunt op de AOM-SOS-schaal en ze zeggen evenmin iets over de klinische relevantie om voor de uitkomstmeting een score van 1 (of 0) te gebruiken. Een ervaren otoscopist stelde de diagnose, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten van deze studie bemoeilijkt. Het is immers niet gemakkelijk om een otoscopie uit te voeren bij (zeer) jonge kinderen. We willen er op wijzen dat de referentiecriteriën voor OMA niet gewijzigd zijn: de auteurs van een meta-analyse (2010<sup>2</sup>) nemen een analyse van gevoeligheid en specificiteit uit 1989 over (ook opgenomen in de Belgische aanbeveling over acute otitis<sup>3</sup>). De auteurs berekenden een power van 80% om in de placebogroep een daling van de symptomen te kunnen vaststellen van <66%. De hierboven vermelde resultaten konden een dergelijk verschil echter niet aantonen.

### Interpretatie van de resultaten

Alle kinderen in deze Amerikaanse studie waren gevaccineerd tegen pneumokokken. De pathogene stammen die verantwoordelijk zijn voor OMA kunnen dus verschillen van de stammen die men vindt bij een (over het algemeen) niet-gevacceerde populatie, met mogelijk een verschil in virulentie. Door de toename van pneumokokkenvaccinatie bij pasgeborenen in België ligt de populatie van deze Amerikaanse studie waarschijnlijk dicht bij deze van de Belgische. Uit een meta-analyse van 2010<sup>2</sup> bleek dat in de weinige studies die de evolutie van de kiemen tussen pre- en postpneumokokkenvaccinatie onderzochten, de frequentie van pneumokokken daalde en deze van H. influenzae steeg. De dosis amoxicilline in deze Amerikaanse studie was hoog (90 mg/kg/dag) waardoor het risico van ongewenste effecten sterk toenam. De auteurs geven zelf toe dat de verschillen in symptoomscores matig zijn. We kunnen de klinische relevantie van deze verschillen in vraag stellen. Therapiefalen berust nooit louter op symptomen. Deze symptomen vormen nochtans meestal de basis voor de beoordeling van therapiefalen in de eerste lijn waar men niet altijd systematisch een otoscopie uitvoert. Een initiële stratificatie in functie van de ernst van de symptomen toont aan dat het verschil zich vooral voordeed bij kinderen die aanvankelijk ook ernstiger symptomen hadden. Dat brengt ons weer terug bij de vraag welke kinderen de arts het beste kan helpen met antibiotica (zie ook de bespreking van de studie van Tähtinen et al. hieronder). Er waren geen significante verschillen na de behandeling tussen beide groepen op het vlak van faryngeale kolonisatie met resistente pneumokokken (onvoldoende power van de studie). Deze vraag blijft dus onbeantwoord.

## Bespreking studie 2 (kinderen van 6 tot 35 maanden)

### Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is over het algemeen correct en goed beschreven. Toch is de selectie van de kinderen merkwaardig: op verwijzing van een verpleegkundige of een arts, waren het vaak de ouders die telefonisch contact namen met het eerstelijnsziekenhuis om de inclusievoorwaarden van de studie te kennen. Deze inclusiemethode kan leiden tot selectiebias. De auteurs berekenden dat de studie 90% power had om 15% minder therapiefalen te bekomen met AC dan met placebo. Daarbij veronderstelden ze dat er 25% therapiefalen zou optreden met placebo (in de realiteit was het meer). De kenmerken van deze Finse studiepoblakie verschillen met deze van de Amerikaanse studie: slechts 1,9 tot 2,5% van de Finse kinderen was gevaccineerd tegen pneumokokken ten opzichte van alle kinderen in de Amerikaanse studie. Dat verschil leidde zeer waarschijnlijk ook tot een verschil in pneumokokkenstammen die de infectie veroorzaakten (ongeveer 60% van de kinderen had pneumokokken bij afname van een nasofaryngeale kweek), met geen enkele initiële resistentie tegen AC.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs berekenden voor de primaire uitkomstmaat dat men, om bij één extra kind therapiefalen te vermijden, 3,8 kinderen moest behandelen met AC (95% van 2,7 tot 6,2). Voor therapiefalen waren echter verschillende argumenten mogelijk waaronder alleen nog otoscopische tekenen op D8. Dit beantwoordt niet aan de realiteit op het terrein en is evenmin gebaseerd op een we-

tenschappelijk onderbouwd eindpunt (minder goede gezondheid voor deze kinderen op korte of lange termijn?). De analyse van de resultaten voor de verschillende uitkomstmaten toont aan dat er geen significant verschil was voor de algemene toestand op D3, maar wel een significant verschil voor de algemene toestand van het kind tijdens de volledige observatieperiode (beperkt tot 8 dagen), een eindpunt dat verantwoordelijk was voor de meeste gevallen van therapiefalen (15/30 in de AC-groep versus 32/71 in de placebogroep). Het feit dat er geen verschil was in nood aan analgetica en antipyretica lijkt in tegenstelling tot het verschil dat men vaststelde op het vlak van de algemene toestand van het kind: zouden meer klachten (koorts, huilen) niet moeten leiden tot meer gebruik van analgetica of antipyretica? AC doet de koorts sneller dalen (vanaf 6 u na de eerste dosis), de eetlust en activiteit sneller verbeteren en de geïrriteerdheid sneller afnemen (vanaf de tweede dag). De auteurs merken op dat ze dergelijke resultaten niet hadden voorzien. Vermits de studie onvoldoende power had om de verschillende elementen van de primaire uitkomstmaat te evalueren, vragen deze resultaten om bevestiging. Antibiotica hadden echter geen effect op oorspijn. Bij 1 kind in de antibioticagroep stelde men bij een nasofaryngeaal uitstrijkje een pneumokok vast die aanvankelijk intermediair en nadien volledig resistent was tegen penicilline. Ook hieruit kunnen we echter geen betrouwbare conclusie trekken. De lage dosis amoxicilline (40 mg/kg/dag) is geschikt in het kader van een studie, maar in de praktijk kan men deze alleen aanbevelen in regio's waar men pneumokokken met intermediaire resistentie tegen penicilline moet dekken.

Damoiseaux et al. includeerden in hun RCT (2000) alleen kinderen van 6 tot 24 maanden<sup>5</sup>. Amoxicilline had een positief effect op de verbetering van de symptomen (oorpijn, koorts  $\geq 38^\circ$ , huilen, geïrriteerdheid) met een NNT van 7-8 op D4. In de amoxicillinegroep trad 1 geval van meningitis op en geen enkel geval van mastoïditis. In de studie van Hoberman et al. deed zich bij 1 kind mastoïditis voor in de placebogroep. In de placebogroep van Tähtinen et al. had 1 kind pneumokokkenbacteriëmie en 1 kind een pneumonie. Omdat deze complicaties zo zeldzaam zijn, kunnen we nog steeds geen betrouwbare conclusie trekken over het nut van antibiotica om deze complicaties te vermijden. Het voorschrijven van AC ontslaat de arts niet om attent te blijven. Complicaties van OMA komen ook voor bij kinderen die antibiotica nemen. De symptomen zijn soms minder ernstig. Dat kan een doeltreffende diagnostiek verhinderen<sup>6</sup>.

In vergelijking met andere studies die het effect van antibiotica evalueerden voor de behandeling van OMA, was het belangrijkste verschil dat Hoberman et al. vaststelden meer therapiefalen in de placebogroep. Dat heeft vooral te maken met de gekozen parameters die therapiefalen bepaalden. Het zijn de otoscopische criteria die het verschil maakten. Volgens de auteurs waren symptomen alleen nooit verantwoordelijk voor therapeutisch falen. Een verschil dat alleen gebaseerd is op otoscopische criteria roept echter vragen op: de prognose van kinderen die asymptomatisch zijn geworden, maar nog otoscopische tekenen vertonen met vermoeden van infectie, is onbekend. Hebben deze kinderen meer kans om later ziek te worden? Dat is niet bewezen.

De auteurs motiveren onvoldoende waarom ze kozen voor AC. Zoals vermeld in de Belgische aanbeveling<sup>3</sup> en in de antibioticagids van BAPCOC<sup>7</sup>, is de pneumokok de potentieel gevaarlijkste kiem. AC heeft geen enkel voordeel ten opzichte van amoxicilline voor de eradicatie van een resistent geworden pneumokok (intrinsieke resistentie tegen penicilline). In theorie kan er een voordeel zijn bij betalactamaseproducerende H. influenzae, maar H. influenzae is zeker niet de meest frequente kiem (de relatieve frequentie stijgt echter bij kinderen die gevaccineerd zijn tegen pneumokokken (cfr. de studie van Hoberman et al.)). H. influenzae is echter zelden resistent tegen amoxicilline, behalve na herhaalde en/of langdurige antibioticabehandelingen (bv. bij COPD). In de studie van Hoberman et al. wijzigde AC het nasofaryngeale dragerschap van betalactamase-producerende H. influenzae niet (12% bij aanvang en 12% na 21-25 dagen). Het verschil tussen de door onszelf berekende NNT voor symptomatische verbetering op D4 in de studie van Hoberman et al. en de NNT in de bovenvermelde studie van Damoiseaux et al. met amoxicilline bij dezelfde leeftijdsgroep, is zo klein dat een voorkeur voor AC niet te verdedigen is: NNT van 14 met amoxicilline/clavulaanzuur en NNT van 7-8 met amoxicilline, beide versus placebo. We moeten echter voorzichtig zijn bij het interpreteren van dergelijke indirecte vergelijkingen.

De resultaten van Tähtinen et al. zijn voor de globale leeftijdsgroep duidelijk meer in het voordeel van antibiotica dan de resultaten van vroegere studies en systematische reviews<sup>1,2</sup>. De auteurs geven zelf aan dat het grotere verschil te maken heeft met de stringenter inclusiecriteria die ze hanteerden (diagnostiek) en met de inclusie van kinderen met ernstiger symptomen of otoscopische tekenen. Het grotere verschil is ook te wijten aan de hogere graad van therapiefalen in de placebogroep van Tähtinen et al., wat zeer waarschijnlijk verband houdt met bovenvermelde inclusiecriteria. De algemene toestand in de placebogroep is op D8 niet verbeterd of zelfs verergerd bij 29,7% van de

kinderen. De vraag blijft: hoe kunnen we de kinderen opsporen die het meeste baat zullen hebben van een antibioticum (werkzaamheid in verhouding tot de ongewenste effecten waaronder microbiële resistentie op het individuele en/of het collectieve vlak)? Rovers<sup>8</sup> onderzocht voor deze vraag in 2006 reeds de literatuur in een meta-analyse met individuele patiëntgegevens. De resultaten van deze meta-analyse toonden aan dat antibiotica bij OMA een positief effect hebben op pijn en koorts bij kinderen jonger dan twee jaar met bilaterale OMA of bij kinderen met otoree<sup>9</sup>. Men moet minder kinderen met deze karakteristieken behandelen om bij één kind de symptomen te doen verdwijnen (NNT 3-4).

### Besluit van Minerva

De Amerikaanse studie van Hoberman et al. bij kinderen van 6 tot 23 maanden toont aan dat er een significant voordeel is van AC versus placebo voor de behandeling van acute otitis media gediagnosticeerd door een ervaren otoscopist. Men stelde een gunstige evolutie vast van het otoscopische beeld maar niet van de symptomen.

De Finse studie van Tähtinen et al. bij kinderen van 6 tot 35 maanden toont een significant voordeel aan van AC voor de behandeling van acute otitis media, op basis van een strikte diagnose. De winst bestaat uit minder therapiefalen zowel symptomatisch als otoscopisch.

### Voor de praktijk

De auteurs van de Belgische aanbeveling<sup>3</sup> en van de BAPCOC-antibioticagids<sup>7</sup> besluiten dat antibiotica over het algemeen niet onmiddellijk aangewezen zijn bij OMA, behalve in sommige omstandigheden:

- kinderen jonger dan 6 maanden (minder immuunweerstand, frequenter agressieve kiemen)
- kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar als hun algemene toestand sterk verslechtert

Bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar zijn antibiotica aangewezen bij een ongunstige evolutie na 48 u en wanneer de diagnose bevestigd is.

Bij kinderen ouder dan 2 jaar zijn antibiotica aangewezen als hun algemene toestand sterk achteruitgaat, er geen verbetering optreedt na 72 u of bij recidief binnen de 12 maanden.

De voorkeur gaat naar amoxicilline aan een dosis van 75-100 mg/kg/dag in 3 of 4 giften gedurende 5 tot 7 dagen.

De twee hier besproken RCT's met AC (90 mg of 40 mg amoxicilline/kg/dag gedurende 10 of 7 dagen twee maal per dag), stellen deze aanbevelingen niet in vraag.

Referenties: zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

# Diagnose van het lumbaal spinale-stenose-syndroom

Duiding: S. Heytens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Suri P, Rainville J, Kalichman L, Katz JN. Does this older adult with lower extremity pain have the clinical syndrome of lumbar spinal stenosis? JAMA 2010;304:2628-36.

## Klinische vraag

Wat is de waarde van anamnese en klinisch onderzoek voor de diagnose van het lumbaal spinale-stenose (LSS)-syndroom bij ouderen met pijn in de onderste ledematen al dan niet in combinatie met lagerugpijn?

## Achtergrond

Bij oudere patiënten kan pijn in de onderste ledematen met sensorimotorische klachten al dan niet in combinatie met lagerugpijn passen bij het lumbaal spinale-stenose (LSS)-syndroom. Enerzijds kunnen ook andere oorzaken verantwoordelijk zijn voor dit klachtenpatroon. Anderzijds is LSS vaak een toevallige vondst bij beeldvorming of peroperatoir zonder dat het klinische syndroom aanwezig is. Om die reden vereist de diagnose van LSS-syndroom zowel de aanwezigheid van karakteristieke symptomen zoals neurogene claudicatio en/of radicaire pijn als van typische radiologische tekens<sup>1</sup>. Omdat het LSS-syndroom een specifieke aanpak vereist<sup>2</sup>, is het belangrijk om een accurate diagnose te stellen. Deze studie wil de waarde nagaan van anamnese en klinisch onderzoek voor de diagnose van het LSS-syndroom.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL van januari 1966 tot september 2010.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: Engelstalige studies over de accurate van anamnese, klinisch onderzoek of beide voor de diagnose van het LSS-syndroom, met of zonder spondylolisthesis; rapportering van sensitiviteit, specificiteit, accurate, voorspellende waarde, **likelighoed ratio**, prevalentie; duidelijk gedefinieerde indextesten die geen gespecialiseerd onderzoeksmateriaal vereisen; duidelijk gedefinieerde referentietest
- exclusiecriteria: studies die ook patiënten met stenose in niet-lumbale regio's of met red flags includeerden; studies met alleen patiënten met scoliose of congenitale stenose; case series
- uiteindelijke inclusie van vier studies (twee van hoge en twee van lagere kwaliteit) met 741 patiënten en met gedocumenteerd (radiografie, peroperatoire informatie) oordeel van een klinisch expert als referentietest voor de diagnose van het LSS-syndroom.

### Bestudeerde populatie

- gemiddelde leeftijd 65 jaar (SD 14), 54% vrouwen
- slechts één derde patiënten uit de eerste lijn met als aanmeldingsklacht pijn of gevoelloosheid in de benen, aanmeldingsklacht in de andere studies: lumbosacraal radicaire syndroom en/of sciatica.

### Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: prevalentie van LSS-syndroom; sensitiviteit, specificiteit, likelighoedratio (LR+ en LR-) van leeftijd, co-morbiditeit, symptomen, pijnlokalisatie, symptomen die uitgelokt worden door bewegen, resultaten van klinisch onderzoek (provocatie- en neuromusculaire testen), predictieregels.

### Resultaten

- prevalentie van LSS-syndroom: 44 tot 49%; 47% in een studie met hoge methodologische kwaliteit en met één derde patiënten uit de eerste lijn met pijn of gevoelloosheid in de onderste ledematen
- kans op LSS-syndroom neemt toe met de leeftijd (LR 2 (95% BI van 1,6 tot 2,5) voor patiënten >70 jaar en LR 0,40 (95% BI 0,29 tot 0,57) voor patiënten < 60 jaar) (N=1) en met ortho-

pedische co-morbiditeit zoals artrose, inflammatoire artritis en breuken (LR 2,0 (95% BI 1,2 tot 3,5)) (N=1)

- LR+ en LR- van individuele symptomen en resultaten van klinisch onderzoek met LR+ >2 en LR- <0,5: zie tabel
- één predictieregel<sup>3</sup> met score  $\geq 7$  had een LR+ 3,3 (95% BI 2,7 tot 4,0) en een LR- 0,10 (95% BI 0,06 tot 0,16) (zie website [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)).

Tabel. LR+ en LR- van individuele symptomen en resultaten van klinisch onderzoek met LR+ >2 en LR- <0,5.

	LR+ (95% BI)	LR- (95% BI)
Geen pijn bij zitten	7,4 (1,9-30)	
Onverklaarde urinaire stoornis	6,9 (2,7-17)	
Verbetering bij vooroverbuigen	6,4 (4,1-9,9)	
Bilaterale gluteale pijn/pijn in benen	6,3 (3,1-13)	
Neurogene claudicatio	3,7 (2,9-4,8)	0,23 (0,17-0,31)
Wijd gangpatroon	13 (1,9-95)	
Afwijkende Romberg	4,2 (1,4-13)	

### Besluit van de auteurs

De diagnose van LSS-syndroom kan maar gesteld worden op basis van een typisch klinisch beeld en radiografische bevindingen. De afwezigheid van pijn bij zitten en de verbetering van symptomen bij vooroverbuigen zijn de meest bruikbare individuele bevindingen om LSS-syndroom aan te tonen. Predictieregels zijn vooral bruikbaar om de diagnose van LSS-syndroom uit te sluiten.

**Financiering van de studie:** National Institutes of Health and the Rehabilitation Medicine Scientist Training Program en the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, die niet betrokken waren bij de opzet en het verloop van de studie.  
**Belangenconflicten van de auteurs:** geen vermeld.

### Methodologische beschouwingen

De in- en exclusiecriteria van deze systematische review zijn uitvoerig beschreven. Twee onderzoekers zochten in een voldoende aantal databanken maar beperkten zich tot Engelstalige studies. Uiteindelijk vonden de auteurs een beperkt aantal studies over de diagnostische accuraatheid van de anamnese en het klinische onderzoek voor de diagnose van het LSS-syndroom. Gezien het geringe aantal gevonden studies zou opsporing van publicatiebias weinig zinvol geweest zijn. De auteurs gebruikten een gevalideerde lijst om de methodologische kwaliteit van alle studies te bepalen. Vanwege de methodologische verschillen en de klinische heterogeniteit tussen de studies konden de gegevens volgens hen niet gepoold worden in een meta-analyse. In geen enkele studie werd gestratificeerd naar verschillen in ernst van de radiologisch vastgestelde stenose. In drie van de vier geïncludeerde studies deed men een multivariate analyse waardoor de waarde van individuele symptomen correcter kan ingeschat worden.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs definiëren arbitrair een LR+ >2 of LR- <0,50 als klinisch relevant. Een beperkt aantal individuele symptomen en klinische tekens bereiken deze klinische drempel.

De auteurs wijzen op het feit dat de prevalentie van het LSS-syndroom in de geïncludeerde studies vrij hoog is. Deze hoge prevalentie is waarschijnlijk te wijten aan het feit dat ongeveer 80% van het totale aantal patiënten gerekruteerd is in de tweede lijn. De auteurs illustreren de bruikbaarheid van de test 'naar voor buigen mildert de symptomen' aan de hand van veronderstelde prevalenties in de eerste lijn (15% en 30%; de gevonden prevalentie van 47% in de kwalitatief beste studie komt waarschijnlijk niet overeen met de realiteit in de eerste lijn). Bij een prevalentie van 15% of 30% zou men na het uitvoeren van de test met een aantoonende kracht (**positieve likelihood ratio**) van 6,4 uitkomen op een post-test probabiliteit van respectievelijk 53% en 73%. Het klinisch relevante belang van een test wordt echter ook bepaald door de actiedrempel: vanaf welke kans op ziekte zal de huisarts overgaan tot verwijzen of heeft hij/zij klinisch voldoende elementen om technisch onderzoek te starten. In het licht van de ernst van de aandoening is een voorkans van 15% (1 kans op 6 dat de diagnose zal bevestigd worden) wellicht een aanvaardbare drempel om over te gaan tot het starten van technisch onderzoek. Dit geldt zeker wanneer er geen informatie voorhanden is over de uitsluitende kracht (**negatieve likelihood ratio**) van de test 'naar voor buigen mildert de symptomen'. Twee van de geselecteerde studies<sup>3,5</sup> ontwierpen een klinische risicoscore voor LSS-syndroom gebaseerd op anamnestiche en klinische gegevens. Het is wel niet duidelijk waarom sommige individuele symptomen of ziekte tekens met een hoge likelihoodratio niet aan bod komen in de predictieregels. Zo zijn urinaire stoornissen, bilaterale pijn gluteaal of in de benen en afwijkende rombergproef niet opgenomen terwijl ze individueel een grote LR+ hebben. De auteurs illustreren eveneens de bruikbaarheid van een scorelijst bestaande uit verschillende testen in een huisartsenpopulatie. Een score lager dan 7 had een negatieve likelihood ratio van 0,10 of een uitsluitende kracht van 10. Bij een voorkans van 15% (eerste lijn) zal de nakans gedaald zijn tot 1,5% en wellicht is hiermee de uitsluitingsdrempel bereikt. We moeten hierbij echter ook opmerken dat de gevonden likelihoodratio's (aantonende of uitsluitende kracht) niet zomaar geëxtrapoleerd kunnen worden naar een populatie met een ander ziekteprofiel<sup>6</sup>. Van patiënten die zich aanmelden in de eerste lijn met het LSS-syndroom kunnen

we wellicht minder ernstige symptomen en minder voorafgaande rugoperaties verwachten. Hierdoor hebben deze patiënten een ander profiel vergeleken met deze in de tweede of derde lijn<sup>4</sup>. Daar hielden de auteurs uiteindelijk geen rekening mee.

### Andere studies

De prevalentie van het LSS-syndroom in de eerste lijn kon met deze studie niet bepaald worden. Er zijn trouwens nagenoeg geen literatuurgegevens over de prevalentie van het klinisch syndroom van LSS in de eerste lijn. Ook diagnostische studies naar de waarde van klinische symptomen voor de diagnose van het LSS-syndroom zijn schaars. Katz et al. vonden in een vroegere studie een hoge sensitiviteit (88%) en een lage specificiteit (34%) voor lagerugpijn met bilaterale uitstraling naar de gluteale regio of meer distaal<sup>1,6</sup>. Dat is in tegenspraak met gegevens uit de hoger beschreven studie, maar het verschil kan te wijten zijn aan verschillen in bestudeerde populatie en gebruikte referentietest. Voor andere symptomen zoals 'geen pijn bij zitten' (sensitiviteit van 46% en specificiteit van 93%), wijd gangpatroon en sensorimotorisch defect (hoge specificiteit) liggen de bevindingen wel in de lijn van de resultaten van de hoger besproken studie. In een systematische review uit 2006 stellen de Graaf et al.<sup>7</sup> dat er omwille van de heterogeniteit en de onvoldoende kwaliteit van de individuele studies, geen besluiten kunnen getrokken worden in verband met de accuraatheid van de verschillende testen. In de American Family Physician komen Ebell et al.<sup>8</sup> tot een gelijkaardige conclusie als de auteurs van de hoger besproken literatuurstudie. Ze rapporteren een hoge LR+ voor urinaire symptomen, verbetering van symptomen bij vooroverbuigen en neurogene claudicatio en vermelden een lichtjes gewijzigde klinische beslissingsregel met goede uitsluitende kracht (aantonende kracht van 3,3 en uitsluitende kracht van 10).

### Besluit Minerva

Deze studie besluit dat bij oudere patiënten die zich aanmelden met pijn in de onderste ledematen (met of zonder lagerugpijn) afwezigheid van pijn bij zitten, verbetering van symptomen bij vooroverbuigen en een wijd gangpatroon kunnen bijdragen tot de diagnose van LSS-syndroom. Een predictieregel zoals voorgesteld in sommige studies kan nuttig zijn om het klinische syndroom van lumbaal spinaal stenose uit te sluiten. De meerderheid van de patiënten was echter gerekruteerd in een tweedelijns populatie. Extrapolatie kan daarom problematisch zijn.

### Voor de praktijk

Een richtlijn (2007) vermeldt aanwezigheid van ernstige pijn in de onderste ledematen die verbetert of verdwijnt bij zitten, een wijd gangpatroon, een abnormale Romberg, beenpijn bij extensie en neuromusculaire afwijkingen als belangrijke argumenten om te denken aan de diagnose van LSS-syndroom<sup>9</sup>. Patiënten waarvan de pijn niet toeneemt tijdens het wandelen, hebben een lage kans op LSS-syndroom. De auteurs leggen wel de nadruk op het feit dat de onderbouwing van hun aanbeveling onvoldoende is. Het hier besproken literatuuronderzoek komt ongeveer tot dezelfde argumenten, maar toont aan dat de onderbouwing in de eerste lijn zwak blijft.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

## Is de precisie van een diagnostische tekst afhankelijk van de prevalentie?

P. Chevalier

### Prevalentie en bronnen van variatie

De prevalentie is het aantal zieken (of ziekten) in een populatie op een gegeven ogenblik (de puntprevalentie, doorsnede zonder tijdsdimensie). Deze drukt men over het algemeen uit als het aantal zieke personen gedeeld door het aantal onderzochte personen dat kans loopt op de ziekte (uitgedrukt per 1000 of 10000 personen). In bepaalde omstandigheden kunnen sommige klinische variaties of variaties gerelateerd aan het uitvoeren van de test (artefacten) de geschatte prevalentie wijzigen en op die manier de gevoeligheid en de specificiteit van een test beïnvloeden<sup>1</sup>.

### Klinische bronnen van variaties

- **Het spectrum van de ziekte**

De patiëntenpopulatie die de test ondergaat heeft bepaalde demografische kenmerken, is in mindere of meerdere mate ziek, heeft bepaalde symptomen en co-morbiditeiten en bevindt zich in een bepaalde zorgcontext<sup>2</sup>. Naargelang het zorgniveau waarop men de test uitvoert, kunnen de gevoeligheid en de specificiteit verschillen wanneer deze populatiekenmerken verschillen. Omdat ook de prevalentie van de aandoening verschilt, lijkt er een verband te bestaan tussen een verschil in prevalentie en een verschil in precisie van de test. Dat verschil is eigenlijk gerelateerd aan de verschillen in spectrum van ziekte tekens (lichamelijk, biochemisch, anatomisch) van de aandoening bij de betrokken patiënten. Bij eenzelfde spectrum blijft de precisie van de test dezelfde (behalve indien er sprake is van een andere vorm van bias). De vraag is dus: is dat spectrum van ziekte tekens bij de patiënten in deze diagnostische studie hetzelfde als het spectrum bij de patiënten bij wie ik de test wil uitvoeren?

- **De filter van een voorafgaande test**

Als patiënten reeds geselecteerd zijn op basis van een voorafgaande test, verandert het spectrum van de te testen patiënten. Patiënten die zijn doorverwezen naar de tweede en de derde lijn zijn eveneens 'gefilterd' met als gevolg dat de prevalentie van de aandoening is beïnvloed. Verder zullen de sensitiviteit en de specificiteit van deze test onterecht afnemen, indien men een behandeling start vooraleer de referentietest uit te voeren (vertekening door 'treatment paradox').

- **Voorkennis en voorafgaandelijke inschatting van de onderzoeker**

Op basis van de diagnostische hypothese en van de zekerheidsgraad, kan men bij sommige diagnostische testen een variabel afkappunt gebruiken (vertekening door voorafgaandelijk oordeel). De voorkennis over de resultaten van andere testen (en van de referentietest) speelt hier ook een belangrijke rol. De prevalentie beïnvloedt de voorkennis en het voorafgaandelijke oordeel van de onderzoeker.

### Variaties door artefacten van de test

- **Selectieve inclusie van patiënten**

De gevoeligheid berekenen van een test voor de diagnose van glaucoom bij een groep patiënten met ernstig glaucoom en de specificiteit van dezelfde tekst berekenen bij gezonde vrijwil-

Voor het stellen van een correcte diagnose kunnen we, naargelang de omstandigheden, beroep doen op verschillende testen. Testen laten toe om met een bepaalde zekerheid onze diagnostische hypothese te bevestigen als het resultaat van de test positief is (aantonende kracht) of uit te sluiten als de test negatief is (uitsluitende kracht). De aantonende en de uitsluitende kracht zijn in feite gebaseerd op de gevoeligheid (sensitiviteit) en de specificiteit van een test (zie Verklarende Woordenlijst van Minerva voor de formules).

De gevoeligheid en de specificiteit worden meestal niet in de context van de huisartspraktijk onderzocht. Op dit zorgniveau is de prevalentie van een pathologie immers minder groot dan bij een referentiepopulatie met geselecteerde patiënten, waarbij de prevalentie dus (meestal) hoger zal zijn. Heeft de prevalentie van de te onderzoeken pathologie invloed op de sensitiviteit en de specificiteit van een test? Op basis van de wiskundige definitie van beide begrippen, is het antwoord negatief. Geldt dit ook in de realiteit van studies?

ligers houdt zeker een artefact in die eveneens met de prevalentie verbonden is.

- **Verificatiebias**

Bij de evaluatie van een diagnostische test moeten alle patiënten de indextest en de referentietest ondergaan. De referentietest bij sommige patiënten alleen uitvoeren afhankelijk van het resultaat van de indextest of het pretestvermoeden (in functie van de prevalentie), kan leiden tot (partiële) verificatiebias. Een andere mogelijke vorm van bias is het uitvoeren van bijkomende testen bij een selectie van patiënten.

- **Onvolmaakte referentietest**

De precisie van een test berust op de veronderstelling dat de referentietest een precisie (gevoeligheid en specificiteit) heeft van 100%, wat in realiteit nooit mogelijk is. Hoe minder performant de referentietest is, hoe onnauwkeuriger de evaluatie van de prevalentie van de aandoening zal zijn en hoe lager de precisie van de waarde van de indextest. Daarbij zal voor de indextest de gevoeligheid verhogen en de specificiteit dalen in functie van een hogere prevalentie, zoals vastgesteld is in verschillende studies<sup>1</sup>.

Bij deze bemerkings gaat het alleen over het verband tussen bias, prevalentie en precisie van een test. Er zijn nog veel andere vormen van vertekening in diagnostische studies die hier niet beschreven zijn. Meer hierover is te vinden in het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy<sup>2</sup>.

Men moet nog verder onderzoeken in hoeverre het verschil in prevalentie via verschillende vormen van bias, een klinisch relevante invloed heeft op de precisie, de aantonende en de uitsluitende kracht van een test.

### Referenties

1. Leeflang M, Bossuyt P, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62:5-12.
2. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, et al. Chapter 9: Assessing methodological quality. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* Version 1.0.0. The Cochrane Collaboration, 2009. [http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/ch09\\_Oct09.pdf](http://srdta.cochrane.org/sites/srdta.cochrane.org/files/uploads/ch09_Oct09.pdf) (geraadpleegd 11 maart 2011).

**AOM-SOS-score (Acute Otitis Media Severity of Symptoms)**

De AOM-SOS-score laat toe om de ernst van de symptomen gerelateerd aan acute otitis media in kaart te brengen. De scoorlijst bevat 7 items: trekken aan de oren, huilen, geïrriteerdheid, slaapproblemen, verminderen van de activiteiten, verminderen van de eetlust, koorts. Voor elk item wordt een score toegekend ten opzichte van de gewone toestand: niet aanwezig (0), een beetje (=1) of veel (=2).

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

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

**HR - Hazard Ratio**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel. Het is het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip van het onderzoek.

**Intention to treat analyse**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

**Negatieve likelihood ratio (LR-)**

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

$$LR- = (1 - \text{sensitiviteit}) / \text{specificiteit}$$

**NNS - Number needed to screen**

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden gescreend om één extra geval van een bepaalde ziekte op te sporen.

**NNT - Number needed to treat**

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende een bepaalde periode om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen of te genezen.

$$NNT = 1 / ARR(\%) * 100$$

**Open (label) onderzoek**

Bij een open onderzoeksofzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

**Ontkennende kracht**

De ontkennende kracht is de inverse van de negatieve likelihood ratio ( $1/LR-$ ). Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert.

**Parallelgroepenstudie**

De meeste RCT's hebben een parallelgroepenopzet. Dit wil zeggen dat elk van de onderzoeksgroepen slechts één van de onderzochte behandelingen krijgt (bijvoorbeeld een nieuw geneesmiddel versus placebo).

**Positieve likelihood ratio (LR+) (Syn: aantonende kracht)**

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

$$LR+ = \text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$$

**Power**

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen).

**Publicatiebias**

Er is sprake van publicatiebias indien de publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten. Men kan de aanwezigheid van publicatiebias onderzoeken door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncludeerd.

**SD - Standaarddeviatie (Eng: standard deviation (SD))**

De standaarddeviatie is de gemiddelde afwijking van de observaties ten opzichte van het gemiddelde van alle observaties.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Antihypertensiva: invloed van therapietrouw op morbiditeit** I. Laurys, P. De Cort

**Bespreking van:** Mazzaglia C, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-1605.

**Besluit van Minerva:** beperkte therapietrouw aan medicatie heeft een negatieve impact op het klinische resultaat van een behandeling. Bij de gekende determinanten ervan suggereert deze studie om ook leeftijd (ouderen) en geslacht (vrouwen) toe te voegen. Complexe strategieën tot verbetering van de therapietrouw zijn niet consistent succesvol.

- **Niet-chirurgische behandeling van stressincontinentie bij vrouwen** P. Chevalier

**Bespreking van:** Imamura M, Abrams P, Bain C, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technology Assess* 2010;14:1-118.

**Besluit van Minerva:** bekkenbodemspieroefeningen eventueel gecombineerd met biofeedback blijven de eerste keuze voor de behandeling van stressincontinentie bij vrouwen. De balans evalueren tussen kostprijs en werkzaamheid is nog steeds moeilijk.

- **Cardiovasculaire preventie: geen foliumzuursupplementen** P. Chevalier

**Bespreking van:** Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.

**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze meta-analyse op individuele patiëntgegevens tonen aan dat gedurende vijf jaar hoge doses foliumzuur toedienen (over het algemeen in combinatie met vitamine B6 en B12) geen effect heeft bij patiënten met (sterk) verhoogd cardiovasculair risico, zelfs indien er sprake is van verhoogde homocysteïne (en wanneer deze vermindert door de behandeling).

- **Endarterectomie bij symptomatische carotisstenose: tien jaar later** P. Chevalier

**Bespreking van:** Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.

**Besluit van Minerva:** deze studie bevestigt het nut op langere termijn van carotisendarterectomie bij asymptotische patiënten jonger dan 75 jaar en een stenose van 60%. De winst situeert zich op het vlak van ischemisch CVA voor zoverre hun risico van CVA (dat kan verminderd worden door medicamenteuze behandeling) groter is dan het operatieve risico en hun levensverwachting groter is dan tien jaar. Het voordeel van het systematisch opsporen van asymptotische stenosen is nog niet duidelijk.

## Continue Medische Navorming online april 2011: nieuwe leestest (nr. 7) beschikbaar !

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist.

De nieuwe leestest behandelt de Minervanummers van april en mei 2011.  
Het afwerken van de leestest geeft recht op 1,5 CP accreditering.

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)