



Minerva

4

mei 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

Chronische pijn: opiaten voorschrijven? 39
Paul De Cort

MINERVA

**Verminderen palliatieve thuiszorgequipes
de kans op een ziekenhuis- of spoedopname?** 40
Peter Pype

Op weg naar de elektronische sigaret? 42
Gert Laekeman

**Intranasale corticosteroiden voor
acute rhinosinusitis?** 44
An De Sutter, Marc De Meyere

**Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift
bij luchtweginfecties een plaats
in de eerste lijn?** 46
Jan Matthys, Marc De Meyere

**Invasieve behandelingen van varices
in de benen: verschil in levenskwaliteit
na 6 maanden?** 48
Tom Poelman

EBM-BEGRIPPEN

**Handvaten om evidentie te vertalen
naar een specifieke klinische casus** 50
Barbara Michiels

VERKLARENDE WOORDENLIJST 51



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

Maandelijkse 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.

Paul De Cort,
Academisch
Centrum voor Huis-
artsgeneeskunde,
KU Leuven

Referenties: zie
website

Simonne, een vrouw van 79 jaar, gebruikt sinds enkele weken een morfinepleister omwille van langdurige invaliderende lage rugpijn. Op basis van een bevinding op MRI werd even de diagnose van de ziekte van Kahler vooropgesteld, maar uiteindelijk bleek het om een 'klassiek' lumbaal degeneratief letsel te gaan. Sinds het gebruik van de pleister ondervindt ze constipatie en een 'eigenaardig' gevoel in het hoofd, terwijl de pijn wel draaglijker maar niet volledig verdwenen is. Intussen is ook duidelijk geworden dat ze omwille van de toenemende karaktermoeilijkheden van haar dementerende man sterk gestresseerd is. We besluiten om de pleister geleidelijk af te bouwen en benoemen het pijnprobleem in zijn bredere, complexe context. Meer aandacht voor de organisatie van de mantelzorg en sociale contacten maakt de rugpijn uiteindelijk op een duurzame manier beter.

Onder chronische pijn verstaat men gewoonlijk een pijn die langer dan 3 maanden aanhoudt en/of niet in verhouding staat tot de initiële nociceptieve prikkel, daarnaast het functioneren beperkt en ernstig genoeg is om medische hulp in te roepen. Ook pijn waarvan de intensiteit en de duur onvoldoende door een somatische aandoening kan verklaard worden, rekent men tot deze pijnstoornis¹. In de huisartspraktijk schat men de prevalentie van deze aandoening op 2%² en is het de oorzaak van veel verlies in levenskwaliteit. Voor deze indicatie worden er momenteel veel opiumderivaten (pleisters) voorgeschreven³. Dat gaat echter gepaard met een toename van overdosering, misbruik, verslaving en vermindering van een niet-medicamenteuze aanpak⁴. In vergelijking met placebo verlichten opiaten op korte termijn de pijn⁵.

In een recente systematische review van 39 studies onderzochten Chou et al. op lange termijn (minstens 3 maanden) het effect van opiumderivaten bij chronische pijn van heterogene oorsprong (nociceptief, neuropathisch, bij artrose, fibromyalgie, lage rugpijn)⁶. De onderzoekers vonden geen gecontroleerde effectiviteitsstudies met een follow-up van langer dan 16 weken. Een retrospectieve cohortstudie met 9940 patiënten toonde wel een verhoogd risico voor overdosering (HR 5,2 met 95% BI van 2,1 tot 12,5). Een recente cohortstudie voegt hier nog aan toe dat het vooral opiaten met een verlengde werking zijn die accidenten met overdosering veroorzaken⁷. Uit observationeel onderzoek in de eerste lijn bleek ook dat de prevalentie van misbruik (0,6 tot 8%) en van afhankelijkheid (3 tot 6%) toeneemt. Verder stellen Chou et al. nog vast: een verhoogd fractuurrisico bij 60-plussers (n=2341) die gemiddeld 33 maanden opiaten hadden gebruikt (OR 1,28 met 95% BI van 0,99 tot 1,64); een verhoogd risico van myocardinfarct (OR 2,66 met

95% BI van 2,30 tot 3,08 in een cohortonderzoek met 297 314 patiënten die minstens 180 dagen opiaten hadden gebruikt en een OR 1,28 met 95% BI van 1,19 tot 1,37 in een case-control studie met 11 693 cases); een verhoogd risico van erectiestoornissen die een medische behandeling vereisen (OR 1,45 met 95% BI van 1,12 tot 1,87). Uit deze recente systematische review kunnen we dus besluiten dat er door een tekort aan onderzoek geen uitspraken mogelijk zijn over de werkzaamheid van morfinederivaten op lange termijn. Er is echter wel evidentie over belangrijke ongewenste effecten bij langdurig gebruik.

Uit een andere recente systematische review en meta-analyse⁸ van goede methodologische kwaliteit over nieuwe behandelingen bij neuropathische pijn (zenuwpijn), waaronder 13 studies met opioïden (oxycodon 10-120 mg en morfine 90-240 mg) blijkt de evidentie over de werkzaamheid van opiaten eveneens ondermaats te zijn. Omwille van veiligheidsredenen wordt het gebruik dan ook alleen als derde keuze aanbevolen. Dat staat in tegenstelling tot eerdere aanbevelingen, waarin opiaten nog tweede of zelfs eerste keuze producten waren⁹. Ook hier is het risico van misbruik (vooral met de hogere doses) en mortaliteit door overdosis met de voorgeschreven opiaten bewezen.

Minerva signaleerde al dat in het geval van chronische diffuse pijn (fibromyalgie) een cognitieve gedragstherapeutische aanpak en oefeningen in de eerste lijn effectief zijn, ook al zijn de resultaten uit systematische reviews en meta-analyses tegenstrijdig¹⁰. Dat advies wordt nog beter uitgewerkt in de recente NHC standaard SOLK¹, die handelt over alle 'functionele klachtensyndromen', waaronder dus ook het chronisch pijnsyndroom. Niet-farmacologische behandelingen die de actieve participatie van de patiënt vragen, zoals oefeningen en psychotherapie zijn effectiever dan passieve fysieke behandelingen, inclusief injecties en operaties. Exclusief somatische interventies zorgen er voor dat de aanpak zich niet richt op de complexe aspecten van pijn, wat correcte pijnbehandeling in de weg staat.

Besluit

Bij de behandeling van chronische niet-kankerpijn moet de huisarts geen meerwaarde verwachten van een langdurige behandeling met opiaten. Hij moet integendeel rekening houden met ernstige ongewenste effecten. Exclusief somatische interventies voor chronische pijn houden geen rekening met de complexe aspecten van pijn, wat een correcte pijnbehandeling in de weg staat. Een duurzamere aanpak is dan ook gericht op eenvoudige pijnstillers, communicatie met de patiënt over een ruime probleemdefinitie en een planmatige niet-medicamenteuze aanpak.

Verminderen palliatieve thuiszorgequipes de kans op een ziekenhuis- of spoedopname?

Achtergrond

De meeste palliatieve patiënten verkiezen om thuis te sterven¹. Om de thuiszorg zo goed mogelijk te laten verlopen en om overbodige ziekenhuisopnames te vermijden worden dikwijls palliatieve thuiszorgequipes ingeschakeld. Niettegenstaande de meeste studies een betere symptoomcontrole, patiënttevredenheid en levenskwaliteit op een consistente manier konden aantonen²⁻⁸ is het nog niet duidelijk of deze teams ook leiden tot een daling van het aantal ziekenhuisopnames en bezoeken aan de spoedgevallendienst.

Samenvatting

Duiding

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Referentie

Seow H, Brazil K, Sussman J, et al. Impact of community based, specialist palliative care teams on hospitalisations and emergency department visits late in life and hospital deaths: a pooled analysis. *BMJ* 2014;348:g3496.

Bestudeerde populatie

- 3912 personen die tussen 2009 en 2012 stierven na de tussenkomst van 11 verschillende interdisciplinaire palliatieve thuiszorgequipes; thuiszorgequipes ontplooiden zich onafhankelijk van elkaar in verschillende zorgregio's van Ontario (Canada) en ondersteunden elk jaarlijks meer dan 50 palliatieve patiënten ouder dan 18 jaar met uiteenlopende ziektes; ondersteuning gebeurde 24 uur op 24 en 7 dagen op 7
- 41 133 personen die tussen 2009 en 2012 stierven in dezelfde zorgregio vóór de ontwikkeling van de palliatieve thuiszorgequipe (historische cohort) of in een naburige zorgregio met vergelijkbare grootte en toegang tot gezondheidszorgen maar zonder beschikbare palliatieve thuiszorgequipe (geografische cohort).

Onderzoekopzet

- retrospectieve cohortstudie
- link van elke patiënt (via een uniek, geëncrypteerd, provinciaal gezondheidszorgverzekeringnummer) met verschillende officiële gegevensbanken met de volgende parameters: overlijdensdatum, leeftijd bij overlijden en geslacht; hospitaalopnames en overlijdens in het hospitaal; mate van co-morbiditeit en aanwezigheid van kanker; bezoeken aan de spoeddienst; gebruik van thuiszorgdiensten
- matching van 3 109 personen die stierven na interventie van een interdisciplinaire palliatieve thuiszorgequipe (n= 90 tot 830) met 3 109 personen die stierven na interventie met usual care; mediane leeftijd van 74 tot 75 jaar (IQR van 63 tot 84 jaar); 52% vrouwen; 79% met kanker
- matching gebeurde op basis van de propensity score, de zorgregio en het tijdstip waarop de zorg startte, het type en de duur van de ingeschakelde thuiszorgdiensten; de **propensity score** bestond uit leeftijd op het moment van overlijden, geslacht, mate van co-morbiditeit, kankerdiagnose, ziekenhuis- en spoedgevalleengebruik vóór de interventie.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: ziekenhuisopname in de laatste 2 levensweken; spoedgevallenbezoek in de laatste 2 levensweken; overlijden in het ziekenhuis
- sensitiviteitsanalyse voor verschil in samenstelling van de controlegroep.

Klinische vraag

Kan men in de laatste levensfase de kans op een spoed- of ziekenhuisopname beperken of de kans op overlijden in het ziekenhuis verkleinen door het inschakelen van een palliatieve thuiszorgequipe?

Resultaten

- ziekenhuisopname in de laatste 2 levensweken: 31,2% van de patiënten in de thuiszorgequipe-interventie versus 39,3% van de patiënten in de usual care groep (RR 0,68 met 95% BI van 0,61 tot 0,76)
- behandeling op spoeddienst in de laatste 2 levensweken: 28,9% van de patiënten in de thuiszorgequipe-interventie versus 34,5% van de patiënten in de usual care groep (RR 0,77 met 95% BI van 0,69 tot 0,86)
- overlijden in het ziekenhuis: 16,2% van de patiënten in de thuiszorgequipe-interventie versus 28,6% van de patiënten in de usual care groep (RR 0,46 met 95% BI van 0,40 tot 0,52).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat gespecialiseerde palliatieve thuiszorgequipes effectief zijn om het gebruik van acute zorg en overlijdens in het ziekenhuis tijdens het leven te beperken, ondanks variatie in samenstelling en geografische ligging van het team.

Financiering van de studie Canadian Institutes of Health Research (No 115112); de gebruikte databases werden beheerd door het Institute for Clinical Evaluative Sciences, gefinancierd door de Ontario Ministry of Health and Long term Care.

Belangenconflicten van de auteurs 3 van de 9 auteurs zijn werkzaam als arts in 3 van de palliatieve thuiszorgequipes en verschaften toegang tot de gegevens, maar waren niet betrokken bij de analyse; de andere auteurs verklaren geen relatie te hebben met de teams of met de financierende organisaties.

Methodologische beschouwingen

De inclusiecriteria voor de palliatieve thuiszorgequipes zijn duidelijk weergegeven. Ook de selectie van de controlegroep is zorgvuldig uitgevoerd. Om een cohorte patiënten onder begeleiding van palliatieve thuiszorgequipes op een retrospectieve manier te kunnen vergelijken met een cohorte patiënten die usual care kregen, gebruikten de auteurs propensity score matching. Met deze methode konden ze meteen voor een hele reeks confounders controleren zonder teveel observationele gegevens te verliezen⁹. De keuze van deze confounders is gebaseerd op eerder onderzoek over het gebruik van acute zorg in de laatste levensfase^{10,11}. Toch zijn er een aantal factoren niet opgenomen in de analyse. Ten eerste, de expertise en de attitude van artsen in de thuiszorg: 'hoe bereid zijn de artsen om palliatieve patiënten thuis te verzorgen?' en 'hoe deskundig zijn de artsen, zijn ze voldoende opgeleid?'. Deze twee variabelen zijn relevant, want veel urgente ziekenhuisopnames zijn het gevolg van relatief beperkte problemen die met eenvoudige medische interventies op te lossen zijn¹². Anderzijds zijn deze variabelen (expertise en attitude) moeilijk te kwantificeren en helemaal niet beschikbaar in administratieve databanken. Een tweede belangrijke factor die we niet als co-variabele terugvinden, is de aanwezigheid en de draagkracht van de mantelzorgers. De literatuur geeft immers aan dat decompensatie van mantelzorgers een frequente reden is van ziekenhuisopname¹³. Aanwezigheid (maar niet de draagkracht) is een factor die wel beschikbaar is in databanken, en dus ook in de propensity score had kunnen opgenomen worden.

De gekozen uitkomstmaten zijn in het onderzoek rond palliatieve zorg frequent gebruikte en op populatieniveau erkende kwaliteitsindicatoren.

Resultaten in perspectief

Een recente review van de Cochrane Collaboration toonde aan dat de kans om thuis te overlijden toeneemt na het inschakelen van palliatieve thuiszorgequipes. Er zou ook een kleine winst zijn op het vlak van symptoomcontrole. Over de kosteneffectiviteit kunnen we momenteel geen uitspraak doen¹⁴. De hier besproken studie bevestigt dat patiënten omringd door palliatieve thuiszorgequipes, respectievelijk een derde en een kwart minder ziekenhuisopnames en spoedgevallenbezoeken hebben

en voor de helft minder sterven in het ziekenhuis dan patiënten die usual care krijgen. Dat resultaat geldt zowel voor de meeste teams afzonderlijk als voor de gepoolde data van alle teams samen. De variabiliteit in resultaten per team kan verklaard worden door de verschillende samenstelling van de teams, maar dat kunnen we uit deze studie niet afleiden. In elk geval toont deze studie aan dat teams met eenzelfde kernsamenstelling maar een verschil in uiteindelijke samenstelling en grootte, tot positieve resultaten leiden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke invloed de teamsamenstelling heeft op deze uitkomstmaten.

Als we deze Canadese resultaten willen toepassen op de situatie in Vlaanderen moeten we rekening houden met een aantal opmerkingen.

Ten eerste bestaat de eerste lijn in Canada uit verschillende systemen van zorgaanbod die parallel naast elkaar functioneren zonder veel onderlinge coördinatie. Huisartsen verlenen patiëntenzorg onafhankelijk van deze diensten en leggen zelden huisbezoeken af. In Vlaanderen daarentegen wordt palliatieve zorg zoveel mogelijk gecoördineerd door (of in elk geval overlegd met) de huisarts die bij palliatieve patiënten gemakkelijk huisbezoeken aflegt.

Ten tweede bedraagt de duur van de periode van de aanmelding van de patiënt bij het Canadese team tot het overlijden gemiddeld 73 dagen. In Vlaanderen duurt 60% van de begeleiding minder dan een maand. Het is onduidelijk uit deze studie af te leiden wat het belang van dit verschil is, maar men kan veronderstellen dat hoe vroeger een palliatief team ingeschakeld wordt in een begeleiding, hoe meer kans men heeft om te anticiperen op een probleem. Het is momenteel echter nog niet duidelijk wat de optimale begeleidingsduur is.

Ten derde is er een groeiende groep van niet-oncologische patiënten in de palliatieve zorg (20% in Vlaanderen). Volgens de literatuur zijn zorgnoden van oncologische en niet-oncologische palliatieve patiënten gelijklopend. Toch kunnen we uit de hier besproken Canadese studie niets afleiden over het nut van palliatieve thuiszorgteams bij niet-oncologische patiënten.

Ten vierde is de samenstelling van de Canadese palliatieve teams anders dan in België. Globaal genomen zijn er in de Canadese teams meer artsen en minder verpleegkundigen actief dan in Vlaanderen. In Vlaanderen blijft de huisarts eindverantwoordelijke en wordt hij geadviseerd en ondersteund door de palliatieve teams. Het is niet duidelijk of de samenwerking in de hier besproken studie ook zo verliep.

Referenties: zie website

Besluit van Minerva

Deze retrospectieve cohortstudie in een andere zorgcontext dan de Belgische besluit dat het inschakelen van palliatieve thuiszorgequipes het aantal ziekenhuisopnames, spoedopnames en overlijdens in ziekenhuizen doet dalen.

Voor de praktijk

De georganiseerde palliatieve thuiszorgequipes in Vlaanderen bestaan 20 jaar. De samenwerking met huisartsen en andere zorgdiensten neemt elk jaar toe. De jaarrapporten van de Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen¹⁵ bevestigen de resultaten van deze studie. Een blijvende aandacht voor vroegtijdige aanmelding van palliatieve patiënten bij de equipes en voor frequent overleg en overdracht van informatie tussen alle betrokken zorgverstrekkers kan de resultaten nog versterken. Momenteel loopt er een onderzoek om deze samenwerking in een zorgpad te structureren¹⁶.

Op weg naar de elektronische sigaret?

Achtergrond

Elektronische sigaretten (of e-sigaretten) werden geïntroduceerd in 2004 en zijn toestellen in de vorm van een sigaret die nicotine voor inhalatie verstuiven. Het aantal gebruikers gaat in stijgende lijn maar de plaats van e-sigaretten als rookstopmiddel blijft controversieel door een tekort aan betrouwbare studiegegevens over de doeltreffendheid en de veiligheid¹.

Samenvatting

Duiding

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

Referentie

Bullen C, Howe C,
Laugesen M, et al.
Electronic cigarettes
for smoking cessation:
a randomised
controlled trial. *Lancet*
2013;382:1629-37.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 657 patiënten (gerekruteerd via lokale kranten); ≤18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 40 tot 43 jaar); 62% vrouwen; die in het voorbije jaar tenminste 10 (gemiddeld ongeveer 18) sigaretten per dag rookten en die wensten te stoppen met roken
- exclusiecriteria: zwangerschap en borstvoeding; gebruik van andere rookstopmiddelen of deelname aan een rookstopprogramma; voorgeschiedenis van hartinfarct, CVA en ernstige angor in de voorbije 2 weken; aanwezigheid van een onvoldoende gecontroleerde aandoening, allergieën en afhankelijkheid van andere chemische producten.

Onderzoekopzet

- **pragmatische, niet-geblindeerde, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met 3 parallele groepen in een 4:4:1 verhouding:**
 - ~ nicotine-e-sigaretten (n=289), naar wens te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
 - ~ nicotinepleisters (21 mg per 24 u) (n=295), dagelijks te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
 - ~ placebo-e-sigaretten (n=73), naar wens te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
- stratificatie volgens etniciteit, geslacht en graad van nicotine-afhankelijkheid (**Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)** >5 of ≤5)
- alle deelnemers konden beroep doen op telefonische gedragsondersteuning.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zelfgerapporteerde volgehouden rookstop (≤5 sigaretten gerookt) gedurende een periode van 6 maanden na de rookstopdag en bevestigd met CO-meting in de uitgeademde lucht (<10 ppm) op 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde volledige rookstop tijdens de voorbije 7 dagen op maanden 1, 3 en 6; tijd tot hervat van roken; aantal sigaretten gerookt per dag; aantal gebruikte nicotinepatronen of -pleisters; gebruik van andere rookstopbehandelingen; abstinentieverschijnselen; afhankelijkheidsstatus; uitstel tot roken en ongewenste effecten
- **intention to treat analyse**
- **per protocol-analyse** voor de primaire uitkomstmaat.

Klinische vraag

Wat is het effect op rookstop en wat is de veiligheid van elektronische sigaretten met nicotine in vergelijking met nicotinepleisters en met elektronische sigaretten zonder nicotine?

Resultaten

- 7,3% van de groep met nicotine-e-sigaretten, 5,8% van de groep met nicotinepleisters en 4,1% van de groep met placebo-e-sigaretten hadden niet meer gerookt gedurende 6 maanden na de rookstopdag; dat resulteerde in een statistisch niet-significant **absoluut risicoverschil** (ARV) van 1,51 (95% BI van -2,49 tot 5,51) voor nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters en van 3,16 (95% BI van -2,29 tot 8,61) voor nicotine-e-sigaretten versus placebo-e-sigaretten
- op maand 6 was er geen statistisch significant verschil in zelfgerapporteerde volledige rookstop gedurende de voorbije 7 dagen tussen de groep met nicotine-e-sigaretten en nicotinepleisters en tussen de groep met nicotine- en placebo-e-sigaretten
- de tijd tot hervat van roken was statistisch significant ($p < 0,0001$) langer met nicotine-e-sigaretten (mediaan 35 dagen) dan met nicotinepleisters (mediaan 14 dagen)
- therapietrouw was statistisch significant ($p < 0,0001$) hoger met nicotine- en placebo-e-sigaretten dan met nicotinepleisters
- er was geen statistisch significant verschil in incidentie van ongewenste effecten tussen nicotine-e-sigaretten en nicotinepleisters.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel nicotine- als placebo-e-sigaretten matig effectief zijn om rokers te helpen bij het stoppen met roken. De abstinentiegraad is vergelijkbaar met nicotinepleisters en er zijn weinig ongewenste effecten. De plaats van e-sigaretten als rookstopmethode blijft onzeker en er is dringend meer onderzoek nodig om een juiste inschatting te maken van de risico-baten verhouding, zowel op individueel als op populatieniveau.

Financiering van de studie Health Research Council of New Zealand, die niet tussenkwam in het opstellen van het studieprotocol, de uitvoering van de studie en de verwerking van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs vijf van de zeven auteurs waren betrokken bij consultancy over middelen en methoden bij rookstop.

Methodologische beschouwingen

Dit is een correct opgezette pragmatische studie². Op basis van de beperkte in- en exclusiecriteria slaagden de onderzoekers erin om een representatieve steekproef te bekomen van patiënten uit de dagelijkse praktijk die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken. Ze vergeleken het vrije gebruik van e-sigaretten met het aanbevolen dagelijkse gebruik van nicotinepleisters. Beide interventies konden uiteraard niet geblindeerd worden. Dat is van belang voor de interpretatie van de resultaten omdat het bepalen van rookstop vooral steunde op zelfrapportering van de deelnemers. De effectbeoordelaars die andere uitkomstmaten evalueerden, waren wel geblindeerd. De auteurs berekenden de resultaten volgens het intention to treat principe wat een betrouwbaar beeld geeft van de werkelijkheid. Ze berekenden de steekproefgrootte op een correcte manier. Op basis van verschillende meta-analyses over nicotinesubstitutie therapie³ verwachtten ze een abstinentiëgraad van 15% met placebo-e-sigaretten en van 20% met nicotinepleisters. In vergelijking met deze groepen wilden de auteurs met het gebruik van nicotine-e-sigaretten een toename in abstinentiëgraad van respectievelijk 15% en 10% aantonen.

Interpretatie van de resultaten

De superioriteit van nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters kon met deze studie niet aangetoond worden. In een post hoc analyse (opgenomen in het discussiegedeelte van de studie) doen de auteurs nog een poging om de non-inferioriteit aan te tonen van nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters. Om superioriteit aan te tonen was de inschatting van de abstinentiëgraden om de steekproefgrootte te berekenen (zie hoger) waarschijnlijk te optimistisch. Ook de hogere studie-uitval in de groep met nicotinepleisters (27% versus 17% voor de nicotinehoudende e-sigaret) kan het effect verdund hebben. De auteurs wijten deze hogere uitval aan mogelijke ontgoocheling bij de naar de nicotinepleisters gerandomiseerde populatie. De kans om e-sigaretten te proberen kan immers een motivatie geweest zijn om deel te nemen aan de studie. De vastgestelde therapietrouw bevestigt ten dele deze hypothese. Therapietrouw was statistisch significant hoger met e-sigaretten dan met nicotinepleisters. Na 6 maanden gebruikte nog 29% nicotine-e-sigaretten, 35% e-sigaretten zonder nicotine en slechts 8% nicotinepleisters. Anderzijds was het verschil tussen de resultaten van de intention to treat analyse en de per protocol analyse beperkt. Een andere verklaring waarom nicotine-e-sigaretten niet superieur waren, is misschien de relatief lage hoeveelheid nicotine die vrijkomt met de nicotine e-sigaretten in vergelijking met conventionele sigaretten. Ook de nicotinespiegels

pieken in het plasma pas 10 minuten na de start van het gebruik, wat aanzienlijk trager is dan bij een echte sigaret, waar binnen de 10 seconden een piek wordt bekomen. Toch verklaarde op het einde van de studie één derde van de e-sigaret-gebruikers te willen doorgaan.

Deze studie werd samen met een gelijkaardige RCT (weliswaar zonder nicotinepleister-arm)⁴ opgenomen in een recente review van de Cochrane Collaboration¹ over het effect van e-sigaretten op rookstop. Deze auteurs vonden 13 afgewerkte studies, waarvan 2 RCT's en 11 cohortstudies. Er zijn nog 9 studies lopende. Bij het poolen van de 2 RCT's stelden ze na 6 maanden een toename vast in abstinentie met nicotine-e-sigaretten versus placebo-e-sigaretten van 9% versus 4%, wat neerkwam op een RR van 2,29 (95% BI van 1,05 tot 4,96) en een NNT van 20. Door het kleine aantal studies labelen de auteurs de evidentie voor dit resultaat als laag tot zeer laag, wat betekent dat verder onderzoek deze inschatting van het effect nog in belangrijke mate zal beïnvloeden. Noch de RCT's, noch de cohortstudies konden ernstige ongewenste effecten aantonen.

Referenties

1. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 12.
2. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10):129.
3. Fiore M, Jaen C, Baker T, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
4. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficacy and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
5. Rookstopstrategie Domus Medica. <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/stoppen-met-roken-horizontaalmenu-393/1146-rookstopstrategie.html?showall=1&limitstart=geraadpleegd op 12 december 2014>.

Besluit van Minerva

Er is voorlopig nog onvoldoende bewijs dat nicotinehoudende e-sigaretten tot meer rookstop leiden dan placebo-e-sigaretten en nicotinepleisters.

Voor de praktijk

Momenteel worden nicotinesubstitutie therapie, bupropion en nortriptyline aanbevolen als medicamenteuze interventies bij rookstop⁵. Op basis van de huidige evidentie is de plaats van de e-sigaret nog onduidelijk.

Intranasale corticosteroiden voor acute rhinosinusitis?

Achtergrond

De incidentie van rhinosinusitis in de huisartsenpraktijk wordt geschat op 30 per 1 000 patiënten per jaar¹. Waarschijnlijk behoort acute rhinosinusitis hierdoor tot de top 10 van diagnoses in de huisartspraktijk. Slechts 0,2 tot 2% van alle bovenste luchtweginfecties zijn gecompliceerd door een bacteriële rhinosinusitis². Pathofysiologisch neemt men dan ook aan dat de klachten bij rhinosinusitis worden veroorzaakt door een virale ontsteking van de nasale mucosa. Het lijkt bijgevolg logisch dat een vermindering van de inflammatie door het toedienen van lokale corticosteroiden kan leiden tot een vermindering van mucosale zwelling en tot een snellere verbetering en genezing van symptomen.

Samenvatting

Duiding

An De Sutter, Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

Referentie

Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 12.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2013, Issue 4; MEDLINE, EMBASE (april 2011- mei 2013)
- referentielijsten en auteurs van gevonden publicaties
- WHO ICTRP en ClinicalTrials.gov
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie van 4 dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies die de effectiviteit van inhalatiecorticosteroiden (INCS) met placebo vergeleken; 3 multicenter studies; 1 studie met bijkomende antibiotica-arm
- 1 studie³ evalueerde mometason na 15 dagen, 3 andere studies evalueerden budesonide⁴, fluticasone⁵ en mometason⁶ na 21 dagen.

Bestudeerde populatie

- 1 973 kinderen en volwassenen met een klinische diagnose van acute sinusitis mét radiologische of nasale endoscopische bevestiging.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: proportioneel verschil tussen de INCS- en de placebogroep in aantal patiënten waarbij de symptomen verdwenen of verbeterd waren
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen de INCS-en de placebogroep in: stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten, proportie van patiënten die complicaties ontwikkelden, studie-uitval, frequentie van heropflakking van symptomen, proportie van patiënten die terug naar school of aan het werk ging binnen een bepaalde tijdsperiode
- **intention to treat analyse**
- **fixed effects model.**

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - ~ na 5 (N=1) tot 21 (N=2) dagen waren de symptomen verdwenen of genezen bij 73% van de patiënten in de INCS-groep versus bij 66,4% van de patiënten in de placebogroep (**ARV** 0,07 met

Klinische vraag

Leidt een behandeling met intranasale corticosteroiden (INCS) in vergelijking met placebo of geen behandeling tot meer symptoomverlichting bij volwassenen en kinderen met acute rhinosinusitis?

95% BI van 0,03 tot 0,11 en RR 1,1 met 95% BI van 1,04 tot 1,18)

- ~ het effect versus placebo was groter met een dagelijkse dosis van 400 µg mometason (RR 1,10 met 95% BI van 1,02 tot 1,18) dan met een dagelijkse dosis van 200 µg mometason (RR 1,04 met 95% BI van 0,98 tot 1,11) (N=2)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ in één studie (3) werd de behandeling stopgezet omwille van ongewenste effecten bij 1% van de patiënten die 200 µg, bij 3% die 400 µg mometason en bij 2% die placebo gebruikten
 - ~ er was geen statistisch significant verschil in studie-uitval tussen INCS en placebo (N=3), noch in frequentie van heropflakking van symptomen (N=2)
 - ~ geen enkele studie rapporteerde de proportie van patiënten die complicaties ontwikkelden en die terug naar school of aan het werk ging binnen een bepaalde tijdsperiode.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van intranasale corticosteroiden als mono- of als adjuverende therapie naast antibiotica in beperkte mate onderbouwd is voor de behandeling van acute sinusitis bevestigd door nasale endoscopie of radiologie. Artsen zouden dan ook de beperkte maar klinisch belangrijke voordelen moeten afwegen tegenover eventuele kleine ongewenste effecten wanneer ze deze behandeling voorschrijven.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten gekend.

Methodologische beschouwingen

Op de methodologie van deze review van de Cochrane Collaboration valt er fundamenteel weinig aan te merken. Elke stap van de systematische review is zorgvuldig uitgevoerd: de zoektocht in de literatuur en de selectie van de artikels gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, de methodologie van elke stap is nauwkeurig gesuperviseerd en de hele review is door experts beoordeeld. Men kon slechts 4 studies includeren waardoor het onmogelijk was om publicatiebias op te sporen. De auteurs maakten gebruik van de intention to treat gegevens om de meta-analyses uit te voeren. Bij de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies zijn echter heel wat bedenkingen te maken. In de studie van Meltzer³ ondergingen de deelnemers een rhinoscopie om nasale poliepen uit te sluiten en niet om de diagnose van sinusitis te stellen, waardoor deze studie strikt genomen niet aan de vooropgestelde inclusiecriteria van de systematische review beantwoordde. In slechts 1 studie is het duidelijk dat de toewijzing van de deelnemers aan de studiegroepen volledig blind verlopen was (**concealment of allocation**) en in geen enkele studie is het duidelijk dat men het effect van de behandeling op een geblindeerde manier beoordeelde.

Resultaten in perspectief

Een meta-analyse van 3 studies toonde een statistisch significant voordeel aan van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op het vlak van verbetering en genezing van symptomen. De studie van Barlan⁴ met een studie-uitval van 41% werd terecht niet in de meta-analyse opgenomen. De tweede grootste studie (Meltzer, n=730) van deze meta-analyse toonde geen statistisch significant voordeel aan voor ICS. De auteurs berekenden een **attributief risico** (AR) van slechts 9%, wat betekent dat slechts bij 1 op 11 patiënten de genezing of de verbetering van symptomen aan inhalatiecorticosteroiden kon toegeschreven worden. Op basis van het geringe absolute risicoverschil zouden we ook een NNT van 1 428 kunnen berekenen. De klinische relevantie van het effect is dus klein en waarschijnlijk te wijten aan het hoge percentage genezing in de placebogroep.

Het resultaat van deze meta-analyse is bovendien moeilijk te extrapoleren naar de huisartspraktijk. De criteria voor genezing en verbetering van symptomen in de ver-

schillende geïncludeerde studies zijn zeer heterogeen. Ook het leeftijds criterium voor inclusie verschilde sterk en het aantal ingesloten kinderen is onbekend, waardoor het niet zinvol is om iets te besluiten over het effect bij kinderen. Alle patiënten in de studie van Barlan⁴, Dolor⁵ en Nayak⁶ kregen naast de studiebehandeling ook een antibioticum en in de studie van Dolor⁵ zelfs een xylometazoline neusspray voorgeschreven. In 3 studies werden de deelnemers opgenomen op basis van beeldvorming die de diagnose van rhinosinusitis moest bevestigen (RX^{4,5} of CT-scan⁶). Deze benadering is geen routine in de huisartsgeneeskunde en de recent herwerkte NHC-richtlijn Acute Rhinosinusitis⁷ raadt beeldvorming trouwens af bij acute sinusitis. Het is dan ook niet duidelijk of de geïncludeerde populaties representatief zijn voor patiënten die de huisarts consulteren omwille van klachten van rhinosinusitis en waar de diagnose hoofdzakelijk klinisch gesteld wordt.

Er zijn tot nog toe slechts 3 studies uitgevoerd die het effect van INCS onderzochten bij acute rhinosinusitis-achtige klachten in de ambulante praktijk. In de studie van Meltzer³ vonden de auteurs een statistisch significant verschil in vermindering van symptoomscore vanaf dag 2 in de mometasongroepen versus de placebogroep. In 1 RCT⁸, eerder besproken in Minerva⁹, bleek bij patiënten met klachten van acute rhinosinusitis in de huisartsenpraktijk, amoxicilline, intranasaal budesonide of de combinatie van beide na 10 dagen niet effectiever te zijn dan placebo. Een andere studie in de eerste lijn¹⁰ stelde een statistisch significant sterkere daling vast in gemiddelde symptoomscore met fluticason (2 doseringen) versus placebo. De 2 studies met een statistisch significant resultaat^{3,10} waren beiden gefinancierd door de industrie terwijl de studie zonder effect⁸ onafhankelijke financiering genoot, wat het verschil in resultaat kan beïnvloeden hebben¹¹. De 2 studies mét effect includeerden veel deelnemers (respectievelijk 981 en 724) waardoor ook voor kleine verschillen een statistisch significant verschil kon aangetoond worden. Statistisch significant betekent echter niet altijd ook klinisch relevant. Het verschil in ernstscore voor symptomen tussen placebo en actieve behandeling was zeker geen 25%, terwijl aangetoond is dat mensen van een behandeling bij verkoudheid minstens 25% verbetering verwachten om kosten, risico's of andere nadelen te verantwoorden¹². We kunnen ook vragen stellen bij de klinische relevantie van een symptoomscore. Verschillende symptomen in beperkte mate aanwezig zullen dezelfde som geven als slechts 1 symptoom in hoge mate aanwezig. Toch kan men zich voorstellen dat voor de patiënt de tweede situatie veel minder aangenaam is (denken we bijvoorbeeld aan hoofdpijn). Samengevat kunnen we dus stellen dat ook bij klinisch vastgestelde rhinosinusitis het bewijs voor de effectiviteit van intranasaal corticosteroiden zeer zwak is.

Referenties: zie website

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse toont een statistisch significant maar klinisch zeer beperkt effect aan van intranasaal corticosteroiden bij patiënten met acute rhinosinusitis. De populatie van deze meta-analyse is echter niet representatief voor de populatie die we zien als huisarts, waardoor we de resultaten niet mogen extrapoleren naar de eerstelijnszorg.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om acute rhinosinusitis alleen symptomatisch te behandelen met paracetamol, decongestieve neusspray en inhalatie van warme vochtige dampen, zonder gebruik van antibiotica of intranasaal corticosteroiden^{7,13}. Op basis van deze meta-analyse kan men besluiten dat er momenteel geen plaats is voor het gebruik van intranasaal corticosteroiden bij de behandeling van acute rhinosinusitis in de huisartspraktijk.

Heeft het uitgesteld antibioticumvoorschrift bij luchtweginfecties een plaats in de eerste lijn?

Achtergrond

Acute luchtweginfecties vormen één van de meest voorkomende reasons for encounter (RFE) in de eerste lijn¹. In het kader van een verantwoord antibioticabeleid bevelen de huidige richtlijnen aan om het onnodige voorschrijven van antibiotica bij acute luchtweginfecties te vermijden²⁻⁴. In het V.K. stelt men het uitgesteld antibioticumvoorschrift voor als alternatief voor het niet voorschrijven van antibiotica⁴. Er bestaat echter nog weinig evidentie over het effect van verschillende vormen van uitgesteld antibioticumvoorschrift op het gebruik van antibiotica en op de symptomen van bovenste luchtweginfecties⁵.

Samenvatting

Duiding

Jan Matthys, Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g1606.

Bestudeerde populatie

- 889 patiënten van 3 jaar en ouder met een acute luchtweginfectie (verkoudheid, griep, keelpijn, otitis media, sinusitis, kroep, lage luchtweginfectie); gerekruteerd door 53 gezondheidswerkers (huisartsen of verpleegkundigen) in 25 eerstelijnspraktijken in het V.K.; volgens de gezondheidswerkers hadden 333 (37%) patiënten onmiddellijk antibiotica nodig en bij 556 (63%) patiënten kon het gebruik van antibiotica uitgesteld worden
- exclusiecriteria: astma (behalve wanneer vroeger gebruik van ibuprofen of aspirine geen problemen gaf), maagulcus, overgevoeligheid voor pijnstillers, geen dagboek kunnen invullen door visuele beperking, psychose of depressie, vereiste doorverwijzing naar het ziekenhuis, immunodeficiëntie, zwangerschap, borstvoeding.

Onderzoeksoepzet

- **pragmatische**, open-label, **factoriële**, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met verdeling van de 556 patiënten die niet onmiddellijk antibiotica nodig hadden over vijf parallele groepen:
 - ~ hercontact voor een antibioticumvoorschrift (n=108)
 - ~ gepostdateerd antibioticumvoorschrift (n=114)
 - ~ af te halen antibioticumvoorschrift in de praktijk (n=105)
 - ~ met de patiënt meegegeven antibioticumvoorschrift (n=106)
 - ~ geen antibioticumvoorschrift (n=123)
- elke groep werd gerandomiseerd over 12 subgroepen op basis van drie factoren: ibuprofen, paracetamol of beiden; systematische of indien nodig toediening van antipyretica, advies om te stomen of niet te stomen
- follow-up gedurende 14 dagen via door de patiënten ingevulde dagboeken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: ernst van de symptomen (zich algemeen onwel voelen, slaapstoornissen, koorts, niet meer de normale activiteiten kunnen uitoefenen, keelpijn, hoest, kortademigheid, voorhoofds- of sinuspijn, oorpijn, loopneus of verstopte neus) van dag 2 tot dag 4, gemeten op een schaal

Klinische vraag

Wat is de doeltreffendheid in symptoomverlichting van verschillende vormen van uitgesteld antibioticumvoorschrift bij de aanpak van acute luchtweginfecties?

van 0 (geen probleem) tot 6 (zo slecht als maar kan zijn)

- secundaire uitkomstmaten: elk gebruik van antibiotica binnen de 14 dagen na randomisatie, duur van de symptomen, gemiddelde lichaamstemperatuur 's morgens en 's avonds, ongewenste effecten, herconsultatie, patiënttevredenheid, geloof in de doeltreffendheid van antibiotica
- **intention to treat analyse**.

Resultaten

- geen statistisch significant verschil in ernst van symptomen van dag 2 tot dag 4 tussen de 5 gerandomiseerde groepen
- geen statistisch significante verschillen in antibioticumgebruik binnen de 14 dagen na randomisatie, in duur van de symptomen, in gemiddelde lichaamstemperatuur, in ongewenste effecten, in herconsultatie, in patiënttevredenheid en in het geloof in de doeltreffendheid van antibiotica, tussen de 5 gerandomiseerde groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat minder dan 40% van de patiënten antibiotica gebruikt wanneer ze geen antibioticumvoorschrift of een uitgesteld antibioticumvoorschrift krijgen in vergelijking met een onmiddellijk antibioticumvoorschrift. Geen antibioticumvoorschrift of gelijk welke vorm van uitgesteld voorschrift gaan ook gepaard met een minder sterk geloof in antibiotica en een vergelijkbare evolutie van de symptomen. Wanneer men patiënten duidelijk adviseert zijn er waarschijnlijk weinig argumenten om te kiezen voor een bepaalde vorm van uitgesteld antibioticumvoorschrift.

Financiering van de studie National Institute for Health Research dat niet tussenkwam in het onderzoek, de analyse, de interpretatie of het schrijven van het artikel.

Belangenconflicten van de auteurs alle auteurs ondertekenden de ICMJE verklaring. Dat betekent o.m. dat de auteurs geen financiële banden hebben met organisaties die belang zouden hebben bij deze publicatie.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van de patiënten, die volgens de gezondheidswerkers geen antibiotica nodig hadden, verliep op een correcte en geblindeerde manier. De studie-arm zonder antibioticumvoorschrift werd tijdens het verloop van de studie toegevoegd. De onderzoekers staaften deze keuze met het argument dat een recente systematische review⁵ na de start van hun studie had aangetoond dat er met een uitgesteld antibioticumvoorschrift in vergelijking met geen antibioticumvoorschrift méér antibiotica werd gebruikt. Deze beslissing is methodologisch echter onjuist en kan de resultaten beïnvloed hebben. Van zodra er een studie-arm zonder antibioticumvoorschrift was, werden artsen misschien wat terughoudend om patiënten in de studie op te nemen (selectiebias). Dergelijke methodologische fouten zijn de auteurs trouwens niet vreemd. In een vroegere studie, tevens besproken in Minerva^{6,7}, pasten ze het protocol voor het diagnostisch onderzoek van keelpijn aan door een nieuwe klinische score te introduceren. De onderzoekers van de hier besproken studie gebruikten wel een gevalideerde schaal om de ernst van symptomen te evalueren. Het is echter niet duidelijk of de studie voldoende **power** had om verschillen in complicaties tussen de verschillende groepen aan te tonen.

Resultaten in perspectief

Er was geen statistisch significant verschil in duur en ernst van symptomen, noch in antibioticagebruik tussen de groep zonder antibioticumvoorschrift en de verschillende groepen met uitgesteld antibioticumvoorschrift, alsook tussen de verschillende groepen met uitgesteld

antibioticumvoorschrift onderling. Dit resultaat bevestigt de conclusie van Spurling et al. in een recente review van de Cochrane Collaboration⁵. Ook deze auteurs vonden geen verschil in duur en ernst van symptomen tussen geen antibioticumvoorschrift en een uitgesteld antibioticumvoorschrift bij patiënten met keelpijn (N=1) en acute otitis media (N=1). Een uitgesteld antibioticumvoorschrift ging wel gepaard met meer gebruik van antibiotica (N=2).

Wanneer men in de hier besproken studie post-hoc de niet-gerandomiseerde groep met onmiddellijk antibioticumvoorschrift vergeleek met de gerandomiseerde groepen (geen en uitgesteld antibioticumvoorschrift), zag men geen statistisch significant verschil in ernst en duur van symptomen. Zoals verwacht was het antibioticumgebruik wel veel groter in deze niet-gerandomiseerde groep patiënten (97% versus 26% in de groep zonder antibioticumvoorschrift en 37% in de groep met uitgesteld antibioticumvoorschrift). Ook het verschil in patienttevredenheid bleek verwaarloosbaar te zijn. Dat is een belangrijke uitkomstmaat want een uitgesteld antibioticumvoorschrift balanceert op de slappe koord tussen de ICE (ideas, concerns, expectations) van de patiënt en de ICE van de arts. Schaars onderzoek toonde aan dat het bevragen van de ICE bij de patiënt verband houdt met minder voorschrijven, ook van antibiotica⁸.

Alhoewel noch in de hier besproken studie, noch in de review van de Cochrane Collaboration⁵ een verschil is vastgesteld in ongewenste effecten blijft er toch onzekerheid bestaan over mogelijke negatieve effecten van een uitgesteld antibioticumvoorschrift. Bij eender welke vorm van uitgesteld antibioticumvoorschrift plaatst men de verantwoordelijkheid op de schouders van de patiënt waarbij deze zelf moet beslissen wanneer te starten met antibiotica. Wat als er iets misloopt en de patiënt met keelpijn ontwikkelt uiteindelijk een peritonsillair abces? Of wat als hoest als eerste teken van acuut hartfalen miskend wordt? Verder blijft het onduidelijk welk antibioticum het veiligst is om uitgesteld voorgeschreven te worden en last but not least kan men zich afvragen of we ook bij een uitgesteld antibioticumvoorschrift de patiënt niet het gevoel geven dat een antibioticum werkzaam is voor elke vorm van bovenste luchtweginfectie.

Besluit van Minerva

Uit deze pragmatische studie kunnen we besluiten dat zowel het niet voorschrijven van antibiotica als verschillende methodes van uitgesteld antibioticumvoorschrift bij acute luchtweginfecties statistisch niet significant leiden tot verschillen in ernst en duur van de symptomen, aantal ingenomen antibiotica en patienttevredenheid. Ook een post-hoc vergelijking met een niet-gerandomiseerde groep patiënten die onmiddellijk antibiotica voorgeschreven kreeg toonde geen verschil aan in evolutie van de symptomen.

Voor de praktijk

Zowel BAPCOC² als NICE⁴ geven het uitgesteld antibioticumvoorschrift een plaats binnen het beleid van bovenste luchtweginfecties wanneer een onmiddellijk antibioticumvoorschrift niet nodig is (zoals wanneer geen symptomen en ziekte tekens van ernstige ziekte en/of complicaties of geen belangrijke co-morbiditeit aanwezig zijn). Bij een afwijkend verloop van de natuurlijke evolutie (gemiddelde duur van 4 dagen voor OMA; 1 week voor keelpijn, faryngitis of tonsillitis; 1,5 week voor verkoudheid; 2,5 weken voor rhinosinusitis en 3 weken voor hoest en acute bronchitis⁴) of bij een belangrijke verslechtering van de symptomen kan de goed geïnformeerde patiënt het uitgesteld antibioticumvoorschrift gebruiken zonder de arts opnieuw te consulteren. Een recente review van de Cochrane Collaboration⁵ en de hier besproken studie stellen het nut van een uitgesteld antibioticumvoorschrift echter in vraag. Naar analogie met een recente conclusie in de Folia⁹ raden we dan ook aan om patiënten met een luchtweginfectie opnieuw te evalueren wanneer de klachten niet verbeteren of verergeren. De arts die toch opteert voor een uitgesteld antibioticumvoorschrift heeft de plicht om de patiënt die zelfverantwoordelijkheid wil/kan dragen met duidelijke instructies te informeren.

Referenties

1. Department of general practice, KU Leuven. Intego-project. [Online].
2. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012.
3. Infecties van de bovenste luchtwegen bij volwassenen. Duodecim Medical Publications Ltd. Laatste update: 2-8-2011.
4. NICE. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline 69. July 2008.
5. Spurling G, Del Mar C, Dooley L, et al. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 3.
6. Little P, Hobbs FD, Moore M, et al; PRISM investigators. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomized controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). BMJ 2013;347:f5806.
7. De Meyere M, Matthys J. Klinische score en snelle streptest: nuttig bij de aanpak van acute keelpijn? Minerva 2014;13(6):75-6.
8. Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. Br J Gen Pract 2009;59:29-36.
9. Rationeel gebruik van antibiotica bij acute luchtweginfecties in de eerste lijn. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:73-4.

Invasieve behandelingen van varices in de benen: verschil in levenskwaliteit na 6 maanden?

Achtergrond

Varices in de benen kunnen worden verwijderd door een klassieke heelkundige ingreep, de zogenaamde stripping. Er bestaan echter nieuwe en minder invasieve methoden zoals een echografisch geleide sclerotherapie met schuim of een endoveneuze thermische ablatie met laserlicht. Momenteel bestaat er echter nog veel onzekerheid over de onderlinge doeltreffendheid en de veiligheid van deze behandelopties¹.

Samenvatting

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie

Brittenden J, Cotton SC, Elders A, et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med* 2014;371:1218-27.

Klinische vraag

Bestaat er na zes maanden een verschil in effect op de levenskwaliteit tussen sclerotherapie met schuim, laserbehandeling en heelkunde als invasieve behandeling van primaire symptomatische varices in de benen bij volwassenen?

Bestudeerde populatie

- 798 volwassenen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 49 (SD 14) jaar); 57% vrouwen; met een gemiddelde BMI van 27 (SD 4,5) kg/m²; met unilaterale of bilaterale primaire symptomatische varices in de benen \geq graad C₂ volgens de **CEAP-classificatie** en met reflux in de vena saphena parva of magna op duplex echografie; tussen november 2008 en oktober 2012 gerekruteerd in 11 centra voor vasculaire heelkunde in het V.K.
- exclusiecriteria: diepe veneuze trombose (1,4 tot 3,1% van de deelnemers had ooit wel een DVT doorgemaakt), oppervlakkige tromboflebitis, een diameter van <3 mm of >15 mm van de stamvarix van de vena saphena magna of parva, tortueuze varices; contra-indicaties voor schuim of voor algemene of regionale anesthesie.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde studie met drie studiegroepen:
 - ~ sclerotherapie met schuim (n=292): via een endoveneuze katheder spuit men een schuimvormige emulsie op in de venae saphenae en in de bijhorende insufficiënte oppervlakkige venen waardoor een ontstekingsreactie tot occlusie leidt
 - ~ laserbehandeling (n=212): via een endoveneuze dunne optische vezel verschrompelt men de wanden van de venae saphenae; deze behandeling mocht na 6 weken eventueel gevolgd worden door een schuimsclerose van de residuele varices
 - ~ klassieke heelkundige ingreep (n=294) met proximaal afbinden en strippen van de vena saphena magna en de bijhorende insufficiënte oppervlakkige venen
- follow-up na 6 weken en 6 maanden behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: door de patiënt gerapporteerde ziektespecifieke en globale levenskwaliteit na 6 maanden, respectievelijk gemeten met de **AVVQ**- en met de EQ-5D- en de SF-36-vragenlijst
- secundaire uitkomstmaten: klinisch succes (aandeel patiënten met blijvende varices, beoordeeld door de patiënt en de verpleegkundige), veneuze klinische ernstscore (bestaande uit 9 categorieën gerelateerd met symptomen en tekens van veneuze ziekte en 1 categorie gerelateerd met het gebruik van compressie; variërend van 0=geen veneuze ziekte tot 30=meest ernstige veneuze ziekte) en complicaties (beoordeeld door de chirurg of de verpleegkundige) na 6 weken en 6 maanden;

AVVQ, EQ-5D en SF-36 na 6 weken, de VAS van de EQ-5D en de 8 domeinen van de SF-36 na 6 weken en 6 maanden; aandeel patiënten met volledige ablatie van de venae saphenae volgens duplex echo na 6 weken en 6 maanden

- **intention to treat analyse** voor sclerotherapie met schuim versus heelkunde en voor laserbehandeling versus heelkunde
- post-hocanalyse voor laserbehandeling versus sclerotherapie met schuim.

Resultaten

- studie-uitval na 6 maanden: 6% in de sclerotherapie-, 11% in de heelkunde- en 4% in de lasergroep; onvolledig ingevulde vragenlijsten na 6 maanden: 17% in de sclerotherapie-, 26% in de heelkunde- en 17% in de lasergroep
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ na 6 maanden was de AVVQ-score statistisch significant beter met heelkunde dan met sclerotherapie (effectgrootte -1,74 met 95% BI van -2,97 tot -0,50; p=0,006); er was geen verschil tussen heelkunde en laserbehandeling
 - ~ geen statistisch significante verschillen na 6 maanden tussen de 3 groepen voor EQ-5D en SF-36
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ aantal procedurale complicaties statistisch significant minder in de laser- (1%) dan in de heelkundegroep (7%) (p<0,001); geen verschil tussen de heelkunde- en de sclerotherapiegroep (6%)
 - ~ geen verschil in ernstige ongewenste effecten tussen de verschillende groepen (telkens 3%)
 - ~ na 6 weken en 6 maanden statistisch significant meer ongewenste effecten (vooral harde 'bolletjes' en huidverkleuring) in de sclerotherapiegroep dan in de laser- of heelkundegroep
 - ~ gelijke mate van klinisch succes tussen de groepen; statistisch significant minder deelnemers met volledige ablatie van de venae saphena in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep (54,6% versus 84,4%; p<0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de levenskwaliteit niet verschilde tussen de studiegroepen met uitzondering van een lichtjes slechtere ziektespecifieke levenskwaliteit in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep. Alle behandelingen hadden een vergelijkbaar klinisch effect, maar ongewenste effecten waren wel minder frequent na laserbehandeling en het aantal patiënten met volledige ablatie van de vena saphena was lager na sclerotherapie met schuim.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie 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. Aangezien men voor de primaire uitkomstmaat gebruik maakte van door de patiënt in te vullen vragenlijsten is er evenmin sprake van blinding van de effectbeoordeelaars. De AVVQ-vragenlijst was voldoende gevalideerd om een verandering in ziekte-specifieke levenskwaliteit aan te tonen². De berekening van de steekproefgrootte baseerde men op een verschil van 0,25 SD in AVVQ-score tussen sclerotherapie met schuim en heelkunde en tussen laserbehandeling en heelkunde. Dit verschil is echter een algemene statistische afkapwaarde³ en het is niet duidelijk of een verschil van 0,5 punten zich ook zal vertalen in een klinisch relevant verschil in ziektespecifieke levenskwaliteit. De analyse van het verschil in effect tussen sclerotherapie met schuim en laserbehandeling gebeurde post-hoc en de resultaten van deze analyse zijn bijgevolg slechts hypothesevormend. Jammer dat er niet vergeleken werd met een echte controlegroep, zoals "conservatieve behandeling" of eventueel met een sham procedure. Het is ook niet duidelijk waarom men niet vergeleek met radiofrequente ablatie. Bij de analyse hield men rekening met de mogelijke storende invloed van confounders (zoals een verschil in voorgeschiedenis van DVT), alsook met de baselinescores voor AVVQ, AQ-5D en SF-36. De auteurs voerden een intention to treat analyse uit.

Interpretatie van de resultaten

Naast het feit dat de minder invasieve technieken even doeltreffend bleken te zijn dan een klassieke ingreep, ging men er tot nu toe ook van uit dat ze beter waren voor de levenskwaliteit van de patiënt⁴. De hier besproken studie toont aan dat er na 6 maanden geen verschillen zijn in levenskwaliteit tussen sclerotherapie met schuim

of laserbehandeling enerzijds versus een heelkundige ingreep anderzijds. De verbetering in levenskwaliteit ten opzichte van de beginwaarde voor alle behandelingsgroepen was vergelijkbaar met eerdere studies¹. Na 6 maanden was er tussen de groepen bovendien weinig verschil in ziektespecifieke levenskwaliteit. Het is moeilijk te beoordelen of de statistisch significante kleinere toename in ziektespecifieke levenskwaliteit van 1,74 punten op een schaal van 0 tot 100 in de sclerotherapie- versus de heelkundegroep klinisch relevant is. Op basis van de hier besproken publicatie weten we immers niet voor welke items men minder goed scoorde in de sclerotherapiegroep. Wat we wel weten is dat men, niettegenstaande geen verschil in voorkomen van ernstige ongewenste effecten, na 6 weken en 6 maanden statistisch significant wel meer mineure ongewenste verschijnselen zoals harde "bolletjes" en huidverkleuring zag in de sclerotherapie- versus de heelkunde- en lasergroep.

Als belangrijke secundaire uitkomstmaat stelde men na 6 maanden geen verschil vast in veneuze klinische ernstscore tussen de 3 groepen, ook al waren er na sclerotherapie duidelijk minder geslaagde ablaties echografisch zichtbaar dan na heelkunde. Deze contradictie tussen klinisch en echografisch succes werd ook waargenomen in andere studies¹. Het is momenteel wel gissen of het lager percentage van geslaagde ablaties in de sclerotherapiegroep zich later niet zal vertalen in een hogere recidiefkans. Om dit te weten is een langere opvolgduur noodzakelijk.

Referenties

1. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby C. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 7.
2. Garratt AM, Macdonald LM, Ruta DA, et al. Towards measurement of outcome for patients with varicose veins. *Qual Health Care* 1993;2:5-10.
3. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
4. Allen F, Kroes M, Mitchell S, Mambourg F, Paulus D. Diagnose en behandeling van spataders in de benen. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2011. KCE Reports 164A. D/2011/10.273/50.
5. Walma EP, Eekhof JAH, Nikkels J, et al. NHC-Standaard Varices (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2009;52:391-402.
6. Veneuze insufficiëntie van de onderste ledematen. *Duodecim Medical Publications Ltd*. Laatste update: 3-3-2010.

Financiering van de studie Health Technology Assessment Programme (National Institute for Health Research).

Belangenconflicten van de auteurs 9 van de 19 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van het NIHR in de loop van de studie; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Besluit van Minerva

Uit deze open-label, multicenter RCT kunnen we besluiten dat er na 6 maanden geen klinisch relevant verschil is in ziektespecifieke en globale levenskwaliteit tussen laserbehandeling, sclerotherapie met schuim en heelkunde voor de behandeling van varices in de benen van volwassen patiënten.

Voor de praktijk

Bij klachten van varices (zoals pijn, vermoeidheid, zwaar of gespannen gevoel in de benen) of van chronische veneuze insufficiëntie zijn elastische kousen klasse II tot III aanbevolen^{5,6}. Wanneer de patiënt dit zelf wenst, bij onvoldoende effect van elastische kousen en in het geval van een actief of genezen ulcus en/of progressieve huidveranderingen is verwijzing naar de tweede lijn aanbevolen. Sclerocompressietherapie, ambulante flebectomie (na uitsluiten van staminsufficiëntie), endoveneuze laserbehandeling, radiofrequentie ablatie, echogeleide schuimsclerose en chirurgisch strippen en/of crossectomie zijn gangbare behandelingen in de tweede lijn^{5,6}. De hier besproken studie kon na 6 maanden geen relevant verschil in levenskwaliteit tussen laserbehandeling en schuimsclerose enerzijds en chirurgisch strippen anderzijds aantonen. Of er een verschil bestaat in recidiefkans op lange termijn is echter nog niet duidelijk.

Handvaten om evidentie te vertalen naar een specifieke klinische casus

Bij een patiënte van 60 jaar stel je als huisarts een verhoogde nuchtere totale cholesterol (250 mg/dl) en LDL cholesterol (130 mg/dl) vast. De patiënte heeft een BMI van 27 en een gemiddelde bloeddruk van 140/90. Zij rookt niet en heeft geen diabetes of ernstige cardiovasculaire (CV) aandoening. Met de SCORE-tabel bereken je een 10-jaars cumulatief risico van CV sterfte van 2%. Je stelt je de vraag of een statine nuttig is om het CV risico bij deze vrouw te verlagen. Via de website van Minerva (www.minerva-ebm.be) kom je een bespreking op het spoor over het preventieve nut van statines bij patiënten met een laag cardiovasculair risico^{1,2}. Hoe ga je nu het best te werk om de evidentie te vertalen naar jouw patiënte³?

Eerst en vooral moet je er zeker van zijn dat het besproken artikel in Minerva van goede kwaliteit is en sterke evidentie weergeeft^{4,5}. Goede kwaliteit betekent dat de interne validiteit goed is. Sterke evidentie verwachten we van goed uitgevoerde systematische reviews met meta-analyses van goed uitgevoerde RCT's. De gevonden studie over het nut van cholesterol beantwoordt aan deze criteria: het betreft een meta-analyse die de gegevens van 80 711 personen samenvat.

Dan moet je je de vraag stellen of de resultaten generaliseerbaar zijn. Hoe goed is de externe validiteit? Hierbij kijken we naar inclusie en exclusie van studiedeelnemers en naar de basiskenmerken van deze deelnemers, naar de setting (eerste lijn versus tweede/derde lijn) en naar de gebruikte effectmaat (wordt alleen het effect op cholesterol gemeten of wordt er ook naar mortaliteit gekeken?). De bespreking in Minerva geeft aan dat de deelnemers gemiddeld 58 jaar waren (51-76), dat gemiddeld 62% mannen (0-100%) deelnamen, en dat gemiddeld 7% van de deelnemers (0%-35%) diabetes en 47% (16%-100%) hypertensie had. Het gemiddelde 10-jaars risico van overlijden door een CV ziekte was 6% (0%-18%) in de onderzoekspopulatie. We zien dus dat vrouwen eerder ondervertegenwoordigd waren en dat de geïncludeerde personen doorsnee iets meer belast waren met hypertensie/diabetes en een verhoogd CV risico. Nu volgt de moeilijke oefening om te bepalen of deze verschillen het effect van een behandeling met een statine beïnvloed hebben. Heeft een statine een ander effect bij mannen en vrouwen of bij personen met hypertensie en/of diabetes? Zijn er sterke en zwakke statines? We zijn dus met andere woorden op zoek naar effect-modificatie. Hiervoor moeten subgroepenanalyses uitgevoerd worden⁶. De originele meta-analyse heeft een poging ondernomen om na te gaan of bepaalde factoren invloed hadden op de effectgrootte. Ze konden geen enkele beïnvloedende factor weerhouden. Het enige verschil bestaat er in dat het basisrisico zal variëren afhankelijk van bepaalde voorbeschikkende factoren zoals totale cholesterolwaarde, geslacht, bloeddruk, roken, diabetes (cfr SCORE-tabel). Als blijkt dat er toch effect-modificatie zou optreden (niet het geval in deze casus), moet de best passende evidentie gebruikt worden om de juiste effectgrootte te bepalen in de specifieke subgroep, ofwel via een originele studie uitgevoerd in de specifieke subgroep ofwel via een robuuste subgroepenanalyse (in een meta-analyse).

Een belangrijke vraag die je je moet stellen is: vanaf welke effectgrootte vind ik het klinisch relevant om een behandeling op te starten^{7,8}? Het is dus niet voldoende dat een effect statistisch signi-

ficant is. Hoe sterker de gekozen uitkomstmaat en hoe hoger het achtergrondrisico van deze uitkomstmaat (bv. mortaliteit, CV acciden-ten), hoe meer belang er gehecht wordt aan een kleinere effectgrootte. De combinatie van achtergrondrisico en effectgrootte wordt uitgedrukt in number needed to treat (NNT)⁹. In deze meta-analyse^{1,2} wordt naar het effect op de totale mortaliteit gekeken, wat beschouwd wordt als een zeer sterke klinische uitkomstmaat. De toediening van statines gedurende gemiddeld 2 jaar (0,5 tot 5,3 jaar) gaf een relatief risico (RR) van 0,90 (95% BI van 0,84 tot 0,97), een **absoluut risicoverschil** (ARV) van 0,42 (95% BI van 0,13 tot 0,67) en een NNT van 239 (95% BI van 149 tot 796). Vermits het achtergrondrisico bij jouw patiënte 2% was in plaats van 6% zal je het ARV en de NNT moeten herberekenen als volgt:

Als $RR = AR$ in de interventiegroep/ AR in de placebogroep,
dan is AR in de interventiegroep = $RR \cdot AR$ in de placebogroep

en als $ARV = AR$ in de interventiegroep - AR in de placebogroep
dan is $ARV = (RR \cdot AR$ in de placebogroep) - AR in de placebogroep

Of: $ARV = (0,9 \cdot 2\%) - 2\% = -0,2\%$ of $NNT = 100/0,2 = 500$

De patiënte zal haar CV risico dus zien dalen van 2% naar 1,8% als zij een statine voorgeschreven krijgt of m.a.w. om één sterfte te voorkomen zullen 500 vrouwen met een gelijkaardig profiel als onze patiënte moeten behandeld worden gedurende 2 jaar. Uitspraken over de effectgrootte na een langere periode van behandeling en follow-up zijn op basis van deze meta-analyse niet mogelijk. Naast de mogelijke voordelen van een behandeling moeten we ook kijken naar de mogelijke nadelen en beiden tegenover elkaar afwegen. Neveneffecten worden uitgedrukt in number needed to harm (NNH). De NNT kan dan afgewogen worden tegenover de NNH. Als we kijken naar de ernstige ongewenste effecten vermeld in de meta-analyse, zien we echter geen statistisch significant verschil (RR 1,01; 95% BI van 0,96 tot 1,07) en is het nutteloos om de NNH te berekenen.

Hoewel de balans dus positief blijft maar het effect toch gering te noemen is, moeten we zeker ook andere elementen overwegen. Wat is de kostprijs? Hoe zit het met de terugbetalingsmodaliteiten? Is de medicatie gemakkelijk toe te dienen (therapietrouw)? Zijn er neveneffecten die de therapietrouw kunnen beïnvloeden? Wat zijn mogelijke interacties met bestaande behandelingen? Hoe denkt de patiënte hierover: ziet zij het zitten om hiervoor dag in dag uit medicatie te nemen? Zijn er eventueel alternatieve interventies mogelijk zoals levensstijlaanpassing?

Wat dus start als een eenvoudige vraag, mondt uit in een moeilijke afweging waarbij veel factoren een rol spelen. Implementeren is vertalen en interpreteren. Deze oefening is inherent vatbaar voor beïnvloeding en misleiding. Gelukkig moet niet elke gezondheidswerker voor elk denkbaar medisch probleem deze oefening alleen maken. Besprekingen zoals in Minerva en aanbevelingen (zoals op EBMPPracticeNet) hebben al veel beoordelingswerk vooraf uitgevoerd. Heel concreet heeft een Consensusconferentie van het RIZIV zich uitgesproken in een juryrapport over de NNT met cholesterolverlagende middelen in primaire en secundaire preventie¹⁰.

Referenties: zie website

Absoluut risicoverschil - ARV

Het absolute risicoverschil is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep. Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil absolute risicoreductie (ARR - 'absolute risk reduction'), bij toename absolute risicotoenamen (ARI - 'absolute risk increase').

Attributief risico - AR

Deze effectmaat geeft weer in welke mate de genezing van een ziekte kan toegeschreven worden aan het gebruik van een bepaalde behandeling in vergelijking met een controlegroep. Ze kan berekend worden met de formule (relatief risico - 1)/relatief risico en wordt meestal uitgedrukt in percentage (*100).

AVVQ-vragenlijst

[Eng: Aberdeen Varicose Veins Questionnaire]

Dit internationaal gevalideerde veranderingsgevoelige instrument bestaat uit 12 vragen en een paar fantoombenen waarbij patiënten gevraagd worden om er hun aders op te tekenen. De score varieert van 0 tot 100 waarbij een hogere score wijst op een slechtere levenskwaliteit.

CEAP-classificatie (Clinical Etiologic Anatomical Pathophysiological - classificatie)

C₀=geen tekens van veneuze ziekte; C₁=telangiëctasiën of venen ≤3 mm diameter; C₂=varices >3 mm diameter; C₃=aanwezigheid van oedeem; C₄=huid-en subcutane veranderingen; C₅=gezezen ulcera; C₆=actieve ulceratie.

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'.

Factorieel opzet

[Eng: factorial design]

In een studie met factoriële opzet kan men het effect van twee of meer factoren tegelijkertijd evalueren. De interventies zijn combinaties van de factoren. Op deze wijze kan men ook de interactie tussen de bestudeerde factoren analyseren.

Fagerström Test for Nicotine Dependence - FTND

Op basis van het antwoord op zes vragen (Hoe snel na het ontwakken rook je de eerste sigaret?; Vind je het moeilijk om niet te roken op plaatsen waar roken verboden is?; Welke sigaret zou je niet kunnen missen?; Hoeveel sigaretten rook je per dag?; Rook je meer tijdens de eerste uren van de dag dan de rest van de dag?; Rook je wanneer je ziek in bed ligt?) wordt een score van 0 tot 10 voor afhankelijkheid bepaald: een score 0-2 is zeer laag, 3-4 is laag, 5 is matig, 6-7 is hoog en 8-10 is zeer hoog.

Fixed effects model

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

Intention to treat analyse

Volgens het intention to treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen worden betrokken in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

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.

Pragmatische studie

[Eng: pragmatic trial]

Een pragmatische studie onderzoekt het effect van een interventie in de dagelijkse praktijk, met minder geselecteerde patiënten en in minder gecontroleerde omstandigheden. De uitkomstmaten zijn praktijkgericht en kunnen bruikbaar zijn bij de beslissing over een behandeling.

Propensity score

De propensity score is het resultaat van een multivariate logistische regressieanalyse van een verzameling van confounders en drukt de kans uit dat iemand heeft om op basis van deze confounders al dan niet behandeld te worden. Als we in een observationele studie twee groepen matchen voor de propensity score schakelen we veel confounders uit zonder groot verlies aan observaties.

Power

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

Welk antibioticum kiezen voor de behandeling van een acute cystitis?

Referentie

Knottnerus BJ, Grigoryan L, Ceerlings SE, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for uncomplicated urinary tract infections: network meta-analysis of randomized trials. *Fam Pract* 2012;92:659-70.

Duiding

Stefan Heytens, Thierry Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Besluit

Deze netwerkmeta-analyse toont aan dat nitrofurantoin niet minder effectief is dan ciprofloxacine voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij vrouwen in de eerste lijn. De huidige BAPCOC-richtlijn blijft dus geldig.

Opvolging van bloeddrukverlaging en glykemiecontrole bij type 2-diabetes

Referentie

Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-406.

Duiding

Johan Wens, Universiteit Antwerpen, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen (ELIZA)

Besluit

Hoewel de resultaten van een intensieve bloeddruk- en glykemiecontrole in verschillende studies verschillen, lijkt een snelle, doelgerichte en geïndividualiseerde multifactoriële aanpak van type 2-diabetes op langere termijn aanzienlijke voordelen op te leveren.

HbA1c om miskende type 2-diabetes bij het begin van de zwangerschap op te sporen?

Referentie

Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, et al. An early pregnancy HbA1c $\geq 5,9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2014;37:2953-9.

Duiding

Paul Van Crombrugge, Endocrinologie, OLV Ziekenhuis, Aalst

Besluit

Een HbA1c waarde $\geq 5,9\%$ (≥ 41 mmol/mol), gevolgd door een OGTT, identificeerde in deze observationele studie alle vrouwen met een miskende type 2-diabetes bij het begin van de zwangerschap. Bovendien ging een HbA1c $\geq 5,9\%$ (≥ 41 mmol/mol) bij het begin van de zwangerschap gepaard met een statistisch significante

verhoogde kans op slechte zwangerschapsresultaten (congenitale afwijkingen, pre-eclampsie, schouderdystocie, perinataal overlijden), zodat nauwere begeleiding van deze vrouwen wenselijk is.

Helpen voedingssupplementen decubitus ulcera genezen of voorkomen?

Referentie

Langer C, Fink A. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 6.

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Besluit

Dit systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration kan niet aantonen dat voedingssupplementen een rol spelen voor de preventie of de behandeling van decubitus ulcera.

Opsporen van microalbuminurie met de albumine/creatinine ratio of de urinaire albumineconcentratie?

Referentie

Wu HY, Peng YS, Chiang CK, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1108-15.

Duiding

Gijs Van Pottelbergh, UC Leuven-Limburg, Departement Gezondheid en Welzijn; Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Besluit

Zowel de albumine/creatinine ratio als de ongecorrigeerde albuminurie hebben een vergelijkbare aantonnende en uitsluitende kracht voor het opsporen van proteinurie bij patiënten met diabetes. Het bepalen van ongecorrigeerde albuminurie verdient echter de voorkeur omdat deze test goedkoper is.