



Minerva

7 september 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

Publiceren... en daarna? 78
Gilles Henrard

MINERVA

Redt screening van asymptomatische
volwassenen mensenlevens? 79
André Crismer

Opsporen van geneesmiddelen met een
hoog risico van vergissingen 81
Charlotte Declaye, Anne-Sophie Larock

Screening naar chlamydia en gonorrhoe:
hoe en bij wie? 83
Pierre Chevalier

Testen om inflammatoir darmlijden uit te sluiten
bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom 85
Gilles Henrard

Komt overgevoeligheid voor aspirine vaak
voor bij volwassenen met (ernstig) astma? 87
Pierre Chevalier

EBM-BEGRIPPEN

Clustergerandomiseerd onderzoek met een
'stepped wedge' protocol 89
Pierre Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST 90



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

- Michel De Jonghe, Catherine Demonie, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

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:

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

Abonnementen

Elektronisch 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.

De publicatie van een artikel betekent vaak het eindresultaat van een lang proces. Nochtans zou volgens een pleidooi van Hilda Bastian in PLoS Medicine de publicatie het begin moeten zijn van een fase waarin ruimte is voor commentaar op en contextualisering van het gelanceerde idee, waarin we kunnen kijken of dat idee kan toegepast worden en in hoeverre het een verbetering kan betekenen voor de praktijk¹. Dat is des te belangrijker aangezien het huidige publicatiesysteem veel beperkingen heeft. De publicatiedrang op academisch niveau is alom bekend ('publiceren of ten onder gaan')² en het is momenteel nog niet aangetoond dat een peer-reviewproces garant staat voor een goede kwaliteit van de onderzoeksrapportering³. Om de onderzoekskwaliteit te verbeteren en wetenschappelijke verspilling te vermijden is een betere post-publicatiecultuur nodig.

Het post-publicatieproces is nog zeer fragmentarisch. Lezersbrieven zijn goed bekend, maar er zijn ook meer gestructureerde vormen van post-publicatie zoals journal clubs of online commentaren die onmiddellijk bij het gepubliceerde artikel verschijnen. Toch blijven publicaties over het algemeen nog moeilijk corrigeerbaar en is er nog weinig integratie tussen de oorspronkelijke artikels en hun commentaren na de publicatie⁴.

Gelukkig wordt meer en meer initiatief genomen om het post-publicatieproces efficiënter te maken. Sedert een tiental jaren is PLoS «Public Library of Science» open toegankelijk en vergemakkelijkt op die manier de discussie en de post-publicatiemogelijkheden⁵. PubMed lanceerde onlangs een nieuw initiatief (PubMed Commons en PubMed Commons Journal Clubs) om discussies over en commentaren op wetenschappelijke publicaties door andere auteurs en door verschillende journal clubs op te pikken en te verbinden met de PubMed-referenties⁶. Op die manier wordt de lijst met commentaren post-publicatie beter gevisualiseerd. EvidenceUpdates verspreidt samen met een selectie van referenties ook onmiddellijk zichtbare, zeer nuttige commentaar van collega's in een specifiek domein⁷. Via het internet en via de sociale media groeien de wetenschappelijke uitwisselingen tussen personen of zorgverstrekkers met eenzelfde interesse, vooral in de vorm van de post-publicatiecommentaren. Sommige blogs vallen op in levendigheid, een hoge mate van vrije meningsuiting en kwaliteit. De BMJ is een van de tijdschriften met een eigen dynamisch discussieforum⁸.

Om het wetenschappelijke werk na een publicatie meer rendabel te maken, is de post-publicatiecultuur aan vernieuwing toe. Twee onontbeerlijke aspecten zijn de manier van commentaar geven en hoe we met commentaar omgaan. Een confrontatie van ideeën kan vuurwerk geven, maar mag niet verwateren in een contraproductief gevecht. Commentaren moeten ook opgebouwd zijn volgens de methodologie van kritisch lezen, en de methodologische EBM-tools zijn ook nuttig om een coherent antwoord te formuleren. In onderzoeksmiddens hebben we trouwens net zoals op andere terreinen

te maken met angst (bv. om uitgesloten te worden uit het onderzoekersmilieu) of met reflexen van sociale dominantie (bv. discriminatie op basis van stereotypen, zoals het negeren van een publicatie die van de andere kant van de wereld komt). Dat zijn factoren die een gezonde post-publicatiecultuur afremmen. Niet constructief kunnen omgaan met vergissingen en kritische commentaren speelt waarschijnlijk ook een rol⁹.

Om het intellectuele werk in de post-publicatieperiode beter tot zijn recht te laten komen, kan hier best wat structuur in aangebracht worden. Bastian pleit in haar editoriaal voor het belonen van intellectuele inspanningen na de publicatie, voor een 'nazorg' van gepubliceerd onderzoek en voor het delen van gegevens. Dat zou verhinderen dat bijkomende gegevens of belangrijke inzichten pas maanden later en soms jaren, in een nieuwe publicatie vrijgegeven worden.

Door in de post-publicatieperiode informatie te delen en hierover een discussie op gang te brengen, kan de publicatie leiden tot nieuwe inzichten. In zijn boek over 'social learning' stelt Denis Cristol dat iedereen die bezig is met educatie en opleiding, evolutie moet toelaten in de eigen werkwijze en in de werkwijze die aan anderen voorgesteld, of soms opgelegd wordt. Deze nieuwe aanpak is volop in ontwikkeling en stelt vragen bij de gangbare professionele opleiding en ook bij de financiële en juridische mechanismen van de opleiding. Deze aanpak heeft op zijn beurt waarschijnlijk ook weer schaduwzijden, maar het belangrijkste is evenwel de drang om bij te leren en om collectieve intelligentie op te bouwen¹⁰.

In de overvloed van informatie zou deze vorm van 'social learning' een reële opportuniteit moeten bieden, hierbij ondersteund door nieuwe informatietechnologieën. Voor Minerva en voor andere informatiebronnen ligt hier ongetwijfeld een nieuwe rol weggelegd.

Referenties

1. Bastian H. A stronger post-publication culture is needed for better science. PLoS Med 2014;11:e1001772.
2. Anonymous. Publish or perish. Nature 2010;467:252.
3. Jefferson T, Rudin M, Brodny FS, Davidoff F. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 2.
4. PLOS Medicine Editors. Getting closer to a fully correctable and connected research literature. PLoS Med 2013;10:e1001408.
5. <http://journals.plos.org/plosmedicine/>
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedcommons/journal-clubs/about/>
7. <https://plus.mcmaster.ca/evidenceupdates/>
8. <http://blogs.bmj.com/>
9. Henrard G. Medische fouten: een kans om de praktijk te verbeteren, een uitdaging voor EBM. [Editoriaal] Minerva 2014;13(9):105.
10. Cristol D, Former, se former et apprendre à l'ère du numérique. Le social learning. Paris: ESF, 2014.

Redt screening van asymptomatische volwassenen mensenlevens?

Klinische vraag

Achtergrond

Om de morbiditeit en de mortaliteit te doen dalen neemt screening van asymptomatische populaties voor ziekten met fatale afloop meer en meer toe. De positieve houding tegenover screening berust op de veronderstelling dat preventie beter is dan genezen en dat screening talrijke besparingen teweegbrengt. Deze evolutie geeft echter aanleiding tot discussie. Verwijzen we maar naar de besprekingen in Minerva over het nut van PSA-screening en van mammografie¹⁻⁵. Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht tracht de balans op te maken over het effect van screening voor aandoeningen met vaak fatale afloop.

Neemt de globale en specifieke mortaliteit af door asymptomatische volwassenen te screenen op aandoeningen die fataal kunnen aflopen?

Samenvatting

Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Saquist N, Saquist J, Ioannidis JP. Does screening for disease save lives in asymptomatic adults? Systematic review of meta-analyses and randomized trials. *Int J Epidemiol* 2015;44:264-77.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- CDSR en PUBMED voor meta-analyses (tot januari 2014); indien er meerdere meta-analyses over dezelfde test waren, werd gekozen voor de meest complete meta-analyse
- USPSTF (United States Preventive Services Task Force)-richtlijnen en hun niveau van bewijskracht
- PUBMED voor niet in de meta-analyses opgenomen RCT's
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies over het effect van screening van asymptomatische volwassenen op aandoeningen met een hoge ziektespecifieke mortaliteit (kanker, cardiovasculair lijden, diabetes, COPD) en aandoeningen waarvoor de USPSTF het effect van screening evalueerde; alleen studies die een gescreende met een niet-gescreende populatie vergeleken op het vlak van mortaliteit
- exclusiecriteria: aandoeningen die meestal geen fatale afloop kennen en waarbij mortaliteit dus meestal niet als uitkomstmaat gebruikt wordt (infecties, psychische aandoeningen, middelenmisbruik, metabole, endocriene (behalve type 2-diabetes) en voedingsproblemen, musculaire, gehoors- en gezichtsproblemen, ongevallen en geweld); niet-gerandomiseerde en niet-gecontroleerde studies en studies zonder vergelijking van mortaliteit tussen gescreende en niet-gescreende populatie
- selectie van 8 meta-analyses over 8 screenings-testen voor 6 aandoeningen; de auteurs voerden zelf bijkomend een meta-analyse uit van 3 RCT's over opsporing van longkanker via CT-scan
- selectie van 19 aandoeningen (39 testen) geëvalueerd door de USPSTF; voor 6 van de 12 was screening aanbevolen door de USPSTF
- selectie van 48 RCT's.

Bestudeerde populatie

- asymptomatische volwassenen met exclusie van zwangere vrouwen en kinderen.

Uitkomstmeting

- relatieve risico's voor specifieke en globale mortaliteit (met 95% BI) voor iedere test bij een gescreende populatie versus een niet-gescreende controlegroep.

Resultaten

- USPSTF-evaluatie (evidentie op basis van RCT's): effect op mortaliteit voor 11 screeningstesten voor 5 aandoeningen (colonkanker, borstkanker, cervixkanker, type 2-diabetes en abdominaal aorta-aneurysma)
- meta-analyses: het effect op globale mortaliteit is in geen enkele meta-analyse statistisch significant (zie tabel)
- RCT's:
 - ~ statistisch significante daling van het relatief risico van specifieke mortaliteit in 16 (30%) RCT's (9 testen voor 6 aandoeningen); de **relatieve risicoreductie** varieerde van 13 tot 73% naargelang de test
 - ~ statistisch significante daling van het relatief risico van globale mortaliteit in 4 (11%) RCT's (3 testen voor 3 aandoeningen); de relatieve risicoreductie varieerde van 3 tot 13% naargelang de test.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de actueel beschikbare testen om aandoeningen te screenen die fataal kunnen aflopen niet vaak leiden tot een vermindering van ziektespecifieke mortaliteit en zeer zelden of nooit tot een reductie van de globale mortaliteit.

Financiering van de studie niet vermeld.

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

Tabel. Resultaten voor het effect op specifieke en globale mortaliteit in de meta-analyses.

Screeningstest	Reductie van specifieke mortaliteit		Reductie van globale mortaliteit	
	aantal RCT's	RR (95% BI)	aantal RCT's	RR (95% BI)
Ultrasonografie bij mannen met abdominaal aorta-aneurysma	3	0,55 (0,35 tot 0,86)	4	0,98 (0,98 tot 1,00)
Mammografie voor borstkanker	4	0,75 (0,67 tot 0,83)	5	0,99 (0,97 tot 1,01)
Fecal Occult Blood test voor colonkanker	4	0,84 (0,78 tot 0,90)	4	1,0 (0,99 tot 1,01)
Flexibele sigmoidoscopie voor colonkanker	5	0,71 (0,61 tot 0,81)	3	0,99 (0,91 tot 1,07)
CT-scan voor longkanker	3	1,23 (0,81 tot 1,87)	3	1,34 (0,93 tot 1,93)

Methodologische beschouwingen

Deze studie is ambitieus op het vlak van het aantal te evalueren domeinen en zeer uiteenlopend qua methodologie. Twee auteurs zochten onafhankelijk van elkaar in de literatuur en bij discussie kwam een derde tussen. De onderzoeksvraag en de in- en exclusiecriteria zijn goed omschreven. De auteurs erkennen zelf de beperkingen van hun onderzoek: 3 databanken, het aantal en de verscheidenheid van aandoeningen, de beperking tot meta-analyses en RCT's. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij tegenstrijdigheden bemiddelde een derde auteur. Sommige resultaten zijn op een uiteenlopende manier gepresenteerd. We weten niets over de financiering van het onderzoek.

Resultaten in perspectief

Voor iedere test zochten de auteurs naar de meest complete meta-analyse, zonder echter systematisch de methodologische kwaliteit van de beschikbare analyses te evalueren. Voor het effect van CT-scan op longkanker voerden ze zelf een meta-analyse van de gevonden RCT's uit. Die meta-analyse is echter in 3 zinnen samengevat waardoor we de kwaliteit ervan niet kunnen beoordelen.

De analyse van afzonderlijke RCT's, terwijl deze grotendeels al opgenomen zijn in de meta-analyse (38 van de 48 RCT's), is voor discussie vatbaar, temeer daar de auteurs de methodologische kwaliteit van de RCT's niet onderzocht hebben.

Een gebrek aan bewijs betekent niet automatisch dat er geen effect is. Dat geldt in het bijzonder voor de reductie van de globale mortaliteit. Een typisch voorbeeld is het screenen naar hypertensie, waarvoor de auteurs geen enkele RCT vonden met gegevens over mortaliteit. Het zou waarschijnlijk ethisch niet verantwoord zijn om een RCT uit te voeren over het nut van screening voor arteriële hypertensie. In de moderne geneeskunde is hyperten-

sie immers het eerste gezondheidsaspect waarvoor op grote schaal preventief een geneesmiddel voorgeschreven werd.

De auteurs kozen voor harde eindpunten en onderzochten op die manier het effect op specifieke mortaliteit (een criterium dat meer onderhevig is aan bias) en globale mortaliteit (moeilijker aan te tonen, zelfs voor aandoeningen met een hogere overlijdensincidentie). Andere uitkomstmaten kunnen eveneens belangrijk zijn bij de evaluatie van screening zoals het mogelijke gunstige effect op de kwaliteit van leven dat soms belangrijker is dan overleving (bv. het gezichtsvermogen bij diabetici), maar ook de ongunstige effecten van screening.

Voor de volksgezondheid kan screening van asymptomatische populaties een aantrekkelijk idee zijn. Het lijkt erop dat de bevolking de voordelen van screening echter meestal overschat^{1,6}. Iedere screening heeft ook ongewenste effecten en die kunnen de bovenhand halen op de gunstige effecten. Gøtzsche et al. besloten in hun meta-analyse van de Cochrane Collaboration dat het mammografisch screenen van 2000 vrouwen gedurende 10 jaar zal vermijden dat er 1 vrouw sterft aan borstkanker¹. Tien vrouwen zullen echter onnodig behandeld worden en 200 vrouwen zullen lange tijd stress ondervinden door de vals-positieve bevindingen van de screening. De psychologische gevolgen van **vals-positieve resultaten** kwamen begin 2015 al aan bod in Minerva^{7,8}. Gøtzsche et al. besloten in hun Cochrane review dat de tijd gekomen is om voor iedere leeftijdsgroep na te gaan in hoeverre een universele screeningsmammografie aanbevolen is. In Minerva stelden we vragen over de toekomst van het huidige borstkankerscreeningsprogramma⁹. In een Deense studie daalde de ziektespecifieke mortaliteit bij het screenen van mannen met een hoger risico (= mannen tussen 65 en 73 jaar) van aneurysma van de abdominale aorta¹⁰. Bij de bespreking van die studie in Minerva legden we uit waarom een systematische screening van deze leeftijdsgroep niet aanbevolen is¹¹.

Een aantal screeningsonderzoeken zou efficiënter zijn als ze alleen zouden worden toegepast op geselecteerde populaties, bv. populaties met een verhoogd risico. Maar ook dat moet nog aangetoond worden, temeer daar de risico-batenverhouding van screening ook afhankelijk is van de screeningsmethode. In de voorbije jaren publiceerde Minerva verschillende besprekingen over uiteenlopende domeinen: borstkanker, prostaatcancer, cardiovasculaire risicofactoren, ...^{2-5,9,12,13}.

Iedereen is het er meer en meer over eens dat het belangrijk is om de patiënt te betrekken bij de beslissing. Het KCE publiceerde een tool voor artsen én patiënten als hulpmiddel bij de beslissing om al dan niet te screenen op prostaatcancer¹⁴.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht met verschillende methodologische beperkingen toont aan dat screening met de actueel beschikbare methoden op ziekten die dikwijls fataal aflopen, leidt tot een daling van de specifieke mortaliteit. Zelden of nooit is er een effect op de globale mortaliteit vastgesteld. Dit nieuwe literatuuroverzicht bevestigt wat vroeger al is vastgesteld en brengt geen nieuwe elementen aan. De publicatie onderlijnt het belang om telkens de balans op te maken tussen voordelen en risico's vooraleer een nieuwe screeningstest voor te stellen en om, in het voordeel van de patiënt, die test continu te evalueren.

Voor de praktijk

Voor asymptomatische volwassenen is er momenteel een beperkt aantal screeningstesten aanbevolen. Veel screeningsonderzoeken zijn onderhevig aan discussie over de balans tussen risico's en baten. We kunnen aan patiënten de significante effecten in meta-analyses (of RCT's indien er geen meta-analyses beschikbaar zijn) op specifieke mortaliteit voorleggen, maar die effecten zijn maar matig en moeten afgewogen worden tegen de negatieve gevolgen. Bij de keuze om al dan niet te screenen is het zeker belangrijk om de patiënt correct en volledig te informeren en te betrekken in het beslissingsproces.

Opsporen van geneesmiddelen met een hoog risico van vergissingen

Achtergrond

Hoog risico geneesmiddelen zijn een actueel onderwerp zowel op het nationale¹ als op het internationale niveau². Medicamenteuze vergissingen bij hoog risico geneesmiddelen kunnen klinisch belangrijke en zelfs fatale gevolgen hebben voor de patiënt. Volgens verschillende organisaties die zich bezighouden met accreditatie en certificering, is het opstellen van een lijst met hoog risico medicatie een kerntaak in het proces van voorschrijven, afleveren, toedienen en monitoren, zowel in de ambulante praktijk als in het ziekenhuis^{3,4}.

Samenvatting

Duiding

Charlotte Declaye,
Anne-Sophie Larock,
Université Catholique
de Louvain, CHU UCL
Mont-Godinne Dinant ;
Namur Thrombosis and
Hemostasis Research
Center

Referentie

Saedder EA, Brock
B, Nielson LP, et al.
Identifying high-risk me-
dication: a systematic
review. Eur J Clin Phar-
macol 2014;70:637-45.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane Systematic Reviews, Psycinfo, Swedish database SweMed+; bijkomende zoektocht in de referentielijsten van gevonden artikels
- Deense farmacovigilantie (National Agency for Patient's Rights and Complaints, Patient Insurance Association, Danish Patient Safety Database).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: publicatie of rapport over minstens 1 ongewenst effect door een medicatiefout bij volwassenen dat ernstig was volgens de WHO-criteria (of met voldoende informatie om de ernst van het ongewenste effect als dusdanig in te schatten) en dat zich voordeed tijdens het voorschrijf- of monitoringsproces; causaliteit tussen de medicatiefout en het ongewenst effect van het geneesmiddel moest aangetoond zijn: minstens een 'mogelijk' causaal verband volgens de 'Naranjo adverse drug reaction probability scale' of A, B, E of F volgens de Wulff-criteria
- exclusiecriteria: ongewenste effecten niet gerelateerd aan een medicatiefout; bij kinderen; gerelateerd aan anesthetica of geneesmiddelen buiten de Europese markt; gerelateerd aan interacties met voeding, alcohol en fytotherapie of veroorzaakt door een tekort aan therapietrouw of door het weglaten van een behandeling
- 135 referenties geselecteerd: 74 artikels (36 case-reports en 38 epidemiologische studies) en 61 rapporten uit de Deense farmacovigilantie.

Uitkomstmeting

- lijst met hoog risico medicatie die beantwoordt aan de inclusiecriteria
- vergelijking van de hoog risico medicatielijst met de Beers-criteria*, de STOPP-criteria** (Screening Tool of Older Person's Prescription) en IPET*** (Improving Prescribing in the Elderly Tool).

Resultaten

- in de 135 gevonden referenties werden 623 medicatiefouten vastgesteld bij 507 patiënten; bij 28% (142/507) van de patiënten was de medicatiefout fataal; 12% van de medicatiefouten had te maken met een tekort aan behandeling; 11% met een tekort aan monitoring en 6% met het niet aanpassen van de behandeling aan de nierfunctie; 45% van de medicatiefouten leidde tot hospitalisatie; 17% werd als ernstig bestempeld maar kon niet in een bepaalde categorie worden ondergebracht
- 10 geneesmiddelen waren verantwoordelijk voor

Klinische vraag

Is het mogelijk om een lijst op te stellen van geneesmiddelen waarbij zich, in het geval van een vergissing, ernstige ongewenste effecten kunnen voordoen?

73% van de fatale gebeurtenissen en 20 geneesmiddelen voor 84% van de niet-fatale gebeurtenissen; deze top-10 en top-20 samen bevatten 23 geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen die verantwoordelijk waren voor 82% van de ernstige ongewenste effecten door een medicatiefout

- de volgende 7 geneesmiddelen(klassen) bevonden zich zowel in de top-10 als in de top-20: methotrexaat, warfarine, NSAID's, digoxine, opioïden, acetylsalicylzuur en bèta-blokkers; deze 7 geneesmiddelen(klassen) zijn verantwoordelijk voor 47% van de ongewenste effecten door een medicatiefout
- een finale lijst van 144 geneesmiddelen of -klassen (39 items) met een hoog risico van fouten was verantwoordelijk voor 92% (572/623) van de medicatiefouten met ernstig gevolg en voor 92% (131/142) van de medicatiefouten met fatale afloop
- overeenkomst tussen de finale 39 items en STOPP-lijst, Beers-criteria en IPET-criteria: 17 geneesmiddelen of -klassen kwamen overeen met de STOPP-criteria, 19 met de Beers-criteria en 6 met de IPET-criteria; volgende geneesmiddelen(klassen) kwamen gelijktijdig voor in de STOPP- en de BEERS-criteria en de lijst van de hier besproken studie: digoxine, antitrombotica, een oraal antidiabeticum (glibenclamide), glucocorticoïden, anti-psychotica, SSRI's, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, calciumantagonisten, NSAID's en alfablokkers.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verhoogde vigilantie voor 7 geneesmiddelen of -klassen het aantal hospitalisaties of een langere hospitalisatieduur, invaliditeit, levensbedreigende gebeurtenissen en sterfte kunnen verminderen met bijna 50%.

* Beers-criteria (versie 2012)

De Beers-criteria sporen geneesmiddelen op die niet adequaat zijn voor ouderen en verdelen deze in 3 categorieën. De eerste categorie omvat mogelijk inadequate medicatie door het grote risico van ongewenste effecten of door het beperkte effect bij ouderen. De tweede categorie bevat medicatie die bij ouderen met sommige aandoeningen kunnen leiden tot een verergering van deze specifieke gezondheidsproblemen. De derde categorie bestaat uit medicatie die met zorg moet toegediend worden aan ouderen.

** STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) en START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)
STOPP en START zijn ontwikkeld voor het opsporen van inadequaat medicatiegebruik bij 65-plussers. De STOPP-criteria bevatten 65 situaties waarin de medicatie best gestopt wordt omwille van mogelijke klinische risico's. De START-criteria bevatten 22 situaties waarin medicatie moet gestart worden.

*** IPET (Improved Prescribing in the elderly Tool)

Deze lijst screent op de 14 meest voorkomende vormen van onangepast voorschrift en bevat zowel expliciete contra-indicaties, ongewenste interacties tussen geneesmiddelen als ongewenste interacties tussen geneesmiddel en aandoening.

Methodologische beschouwingen

De selectiemethode van de artikels is goed beschreven, behalve voor het item 'andere bronnen'. Alle bronnen beantwoordden aan de inclusiecriteria zowel op het vlak van ernstgraad als op het vlak van causaliteit tussen medicatievergiftigingen en ongewenste effecten. Bij 'andere bronnen' hadden de auteurs Europese farmacovigilantiedatabanken kunnen opnemen. Ze beperkten zich tot volledig beschikbare artikels en vermelden geen zoekperiode. Over de karakteristieken van de populaties in de verschillende studies en rapporten zijn er geen gegevens beschikbaar. De onderzoeksvraag van deze publicatie is relevant, maar niet zeer nauwkeurig omschreven. De inclusiecriteria zijn duidelijk, maar we weten niet door wie en hoe in de nationale databanken de evaluatie gebeurde van de causaliteit tussen de medicatievergiftigingen en de ongewenste effecten. Sommige medicatiefouten beantwoordden niet aan de inclusiecriteria (bv. medicatiefout met methotrexaat te wijten aan een fout in de bedeling of toediening). De selectie en de verwerking van de artikels gebeurde niet door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar. Enig onderzoek naar de methodologische kwaliteit van de artikels of rapporten is niet vermeld. Ieder(e) geneesmiddel(enklasse) is bij wijze van voorbeeld gedocumenteerd met het aantal en de **prevalentie** van medicatiefouten die geleid hebben tot fatale of ernstige gevolgen, en ook met de consumptie in Denemarken (aantal **DDD** per 1000 inwoners per 24 uur). De auteurs vermelden zelf een belangrijke beperking van hun onderzoek, namelijk de te verwachten informatiebias: medicatiefouten met fatale gevolgen hebben meer kans om gerapporteerd te worden en des te meer als er een causaliteit kan verwacht worden tussen de fout en het fatale effect. De reproduceerbaarheid van hun methode is niet onderzocht.

Resultaten in perspectief

De auteurs vertrekken van de hypothese dat een herevaluatie van het geneesmiddelengebruik (op basis van Beers, STOPP, START-criteria,...) niet onmiddellijk een

klinisch relevant effect heeft omdat de aanpak voor deze evaluatie onvoldoende evidence-based is. Op basis van een systematisch literatuuroverzicht wilden ze de geneesmiddelen identificeren met een hoog risico van fatale en ernstige fouten. Die lijst zou de herevaluatie van het geneesmiddelengebruik mogelijk efficiënter maken. Hun finale lijst van hoog risico geneesmiddelen was verantwoordelijk voor 92% van de medicatiefouten met ernstige en fatale gevolgen. We weten echter weinig over de kenmerken van de betrokken populatie, waardoor het moeilijk is om in de praktijk interventies toe te spitsen op een specifieke doelgroep. Hoewel de lijst met hoog risico geneesmiddelen interessant is en overeenkomt met resultaten van het vroegere onderzoek van Cousins et al. in Engeland en Wales⁵, wordt de validiteit van de conclusies getemperd door de methodologische beperkingen van de studie. De hier besproken studie is hoofdzakelijk gebaseerd op case-reports en farmacovigilantie en focust alleen op de medicatiefouten die plaatsvinden tijdens het voorschrijven en de monitoring. Cousins et al. toonden nochtans aan dat 50% van de accidenten met geneesmiddelen zich voordoet tijdens het toedieningsproces, 18,5% tijdens het voorschrijfproces, 16,5% in de bedelingsfase en 4,5% bij de monitoring⁵. Het weglaten van een voorschrift of het uitstellen van het geneesmiddelengebruik waren zeer frequente fouten die in de hier besproken studie niet zijn onderzocht. Ook het probleem van geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster komt in de hier besproken studie niet aan bod. Medicatiefouten bij het gebruik van anesthetica waren een exclusiecriteria terwyl deze geneesmiddelen zeer veel gebruikt worden in ziekenhuizen en opgenomen zijn in de lijst van hoog risico geneesmiddelen van de ISMP⁴. In de top 10 van de risicolijst komen geneesmiddelen voor die weinig gebruikt worden (bv. theofylline met een DDD per 1000 inwoners en per 24 u van 0,7) omdat de huidige richtlijnen die moleculen niet meer aanbevelen^{1,3,4}. Bij de zoektocht in de literatuur is er geen beperking gesteld qua tijdspanne, zodat ook 'oudere' moleculen voorkomen in de lijst. Dat stelt vragen bij de klinische relevantie van de top-10 voor de huidige dagelijkse praktijk. Bij de bespreking van hun onderzoek vergelijken de auteurs hun lijst van 39 geneesmiddelen(klassen) met de Beers- en de STOPP-lijsten, 2 instrumenten die het geneesmiddelenvoorschrift bij ouderen kunnen verbeteren door de geneesmiddelen op te sporen met een ongunstige risico-batenverhouding bij de oudere populatie⁶. In de hier besproken studie weten we echter niets over de patiëntkenmerken en is de doelstelling ook enigszins anders zodat de vergelijking met andere instrumenten niet zeer valabel is. Niettegenstaande de vele inspanningen om de kwaliteit en de veiligheid van het voorschrijven van geneesmiddelen te optimaliseren, is er toch weinig verbetering merkbaar tussen de oudere en de meer recente gegevens op het vlak van medicatiegerelateerde ernstige problemen.

Referenties zie website

Financiering van de studie niet vermeld.

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

Besluit van Minerva

In dit systematisch literatuuroverzicht met vrij veel methodologische beperkingen stelden de auteurs een lijst samen van 39 geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen met een hoog risico van al dan niet fatale medicatiefouten. De klinische vraag is relevant en actueel, maar het onderzoek is niet onmiddellijk toepasbaar in de dagelijkse praktijk.

Voor de praktijk

Zowel in de ambulante praktijk als in het ziekenhuis is er een globale strategie nodig voor de preventie van medicatiefouten. De ontwikkeling van standaardpraktijken en beveiligingsprocessen kan het risico van ernstige en fatale gebeurtenissen omwille van die fouten beperken. 10 geneesmiddelen(klassen) zijn verantwoordelijk voor 2/3 van de medicatiefouten met fatale afloop en 7 daarvan (47%) zijn verantwoordelijk voor de helft van de medicatiefouten met ernstige gevolgen. Het opstellen van een lijst met hoog risico geneesmiddelen is van primordiaal belang, maar er moet ook aandacht besteed worden aan de problemen bij de bedeling en de toediening van geneesmiddelen, en aan de moleculen die door nationale¹ en internationale richtlijnen^{3,4} als hoog risico worden bestempeld. Bij deze problematiek is de betrokkenheid van alle partners wenselijk, ook van de patiënt⁷. Een actieve betrokkenheid van de patiënt veronderstelt minstens de nodige informatie over het geneesmiddelengebruik en de waakzaamheid voor geneesmiddelen met een hoog risico van ernstige ongewenste effecten bij een fout.

Achtergrond

Gonorrhoe en chlamydia zijn de meest frequente seksueel overdraagbare aandoeningen in de V.S.¹. In Europa zijn in 2011 347 000 gevallen gemeld, waarvan 75% bij 15 tot 24-jarigen². De aanbeveling van Domus Medica (2004) samen met het opvolgrapport (2013) over de opsporing van chlamydia raadt op basis van expertenconsensus selectieve screening aan (*lijst: zie bijlage 1 op website*)³. De screening gebeurt aan de hand van een DNA-amplificatietechniek op basis van een eerstestraalsurine of van een vaginale wisser. Een Europese richtlijn (2013) stelt op basis van consensus een doelgerichte opsporing voor van gonokokken (*lijst: zie bijlage 2 op website*) aan de hand van een DNA-amplificatietest op vaginale wisser of aan de hand van een kweek⁴. De U.S. Preventive Services Task Force raadde in 2005 op basis van de toen beschikbare literatuur, opsporing van gonokokken aan bij alle seksueel actieve vrouwen (inclusief zwangere vrouwen) met een verhoogd infectierisico⁵. In 2007 stelde dezelfde 'Task Force' screening voor op chlamydia bij alle seksueel actieve vrouwen (inclusief zwangere vrouwen) jonger dan 25 jaar en bij oudere vrouwen met een verhoogd infectierisico⁶. De hier besproken update van de U.S. Preventive Services Task Force onderzoekt in hoeverre de recente literatuur nieuwe gegevens bevat over de doelgroepen en over de opsporingsmethoden.

Bij welke patiënten en met welke diagnostische testen heeft het opsporen van een seksueel overdraagbare ziekte met chlamydia of gonokokken een bewezen effect op de preventie van overdracht en/of van complicaties?



Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Referentie

Zakher B, Cantor AC, Pappas M, et al. Screening for gonorrhea and chlamydia: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;161:884-93.

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- Ovid MEDLINE (1/01/2004-13/06/2014); raadpleging in mei 2014 van: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, ClinicalTrials.gov
- referentielijsten van geselecteerde artikelen.

Geselecteerde studies

- voor de werkzaamheid van screening: RCT's en gecontroleerd **observatieel onderzoek**
- voor de veiligheid van screening: RCT's en al dan niet gecontroleerd observatieel onderzoek
- **accuraatheid** van de opsporingstest: studies met testen die beschikbaar en erkend zijn in de V.S
- studies met een correcte beschrijving van de gescreende populatie en de groep waarmee vergeleken werd, een beschrijving van het screeningsprogramma en van de uitkomstmaten
- **accuraatheid** van de diagnostische testen: studies die de **sensitiviteit** en de **specificiteit** van een test vergeleken met een betrouwbare **referentietest**; exclusie van diagnostische testen die in de thuisomgeving of in een niet-klinische context werden uitgevoerd
- exclusie: publicaties waarvan alleen een abstract

beschikbaar was of die geen oorspronkelijke gegevens rapporteerden.

Bestudeerde populatie

- asymptomatische, seksueel actieve mannen, niet-zwangere vrouwen, adolescenten van 16 tot 24 jaar (naargelang de studies).

Uitkomstmeting

- zie linkerkolom in de tabel.

Resultaten

- geen studies gevonden die beantwoordden aan de inclusiecriteria over de werkzaamheid van screening op gonokokken
- andere resultaten: *zie tabel*.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat screening op chlamydia bij jonge vrouwen de incidentie van pelvic inflammatory disease (PID) kan verminderen. DNA-amplificatietesten zijn voldoende accuraat voor de diagnose van gonorrhoe en chlamydia bij asymptomatische personen.

Financiering van de studie Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) die niet tussenkwam in de selectie van de studies, de kwalitatieve evaluatie, de verwerking van de gegevens of de uitwerking van de besluiten.

Belangenconflicten van de auteurs 4 van de 5 auteurs verklaren banden te hebben met de AHRQ.

Tabel. Vergelijking van verschillende uitkomstmaten uit de vroegere studies met de studies in de hier besproken update;

	Studies in de huidige update
Preventie van pelvic inflammatory disease (PID) door chlamydia-scherming	1 RCT (goede kwaliteit): 2 529 vrouwen van 16 tot 27 jaar (gem. 21); incidentie PID over 1 jaar: 1,3% in gescreende versus 1,9% in controlegroep; RR 0,65 (0,34-1,22)*
Relatieve werkzaamheid van verschillende opsporingsstrategieën voor chlamydia (in functie van leeftijd of andere criteria)	1 observationeel onderzoek: lijst met voorspellende risicofactoren geen accurate voorspeller bij hoogrisicopopulaties
Accuraatheid van diagnostische testen voor de opsporing van chlamydia/gonokokken	10 studies; goede accuraatheid van DNA-amplificatietest
Ongewenste effecten bij screening van asymptomatische mannen, niet-zwangere vrouwen (incl. adolescenten)	10 studies; goede accuraatheid van DNA-amplificatietest
Werkzaamheid van screening bij asymptomatische, zwangere vrouwen	geen studies
Ongewenste effecten van screening bij asymptomatische, zwangere vrouwen	geen studies

* zelf afgenomen staal; 79% van de PID-gevallen deed zich voor bij vrouwen met een negatieve aanvangstest.

Methodologische beschouwingen

De methodologie is correct en duidelijk beschreven. De auteurs pasten de selectiecriteria van de studies aan in functie van de onderzoeksvraag, wat voor screeningsonderzoek een correcte methode is. Eén auteur verwerkte de studiegegevens (opzet, populatie, groepen waarmee werd vergeleken, context, screeningsmethode, analyse, opvolging en resultaten) en een tweede auteur verifieerde dit. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit aan de hand van door de USPSTF vooropgestelde en gevalideerde criteria. Verder is ook de **interne validiteit** (kwaliteit) onderzocht van de resultaten van de nieuw opgenomen studies: aantal, kwaliteit, steekproefgrootte, concordantie van de resultaten doorheen de studies en extrapolbaarheid van de resultaten. De auteurs konden alleen Engelstalige publicaties includeren. Dat zou de kans op

taalbias verhogen, maar volgens de auteurs is dat onwaarschijnlijk omdat ze geen niet-Engelstalige studies vonden die voldeden aan hun selectiecriteria. Ze konden geen meta-analyse uitvoeren omwille van de methodologische beperkingen van de studies en omwille van de heterogeniteit tussen de studies op het vlak van studieopzet, interventies, populaties en andere factoren. Door de veranderingen in werkwijze is de mogelijke integratie van nieuwe gegevens met de oudere beperkt gebleven.

Resultaten in perspectief

De huidige literatuur bevat geen gegevens die toelaten om de doeltreffendheid te bepalen noch van een doelgerichte screening op gonokokken bij verschillende populaties noch op chlamydia bij mannen, zwangere vrouwen of adolescenten. Er zijn evenmin voldoende gegevens over de doeltreffendheid van de verschillende screeningsmethoden en over de ongewenste effecten, nog los van de accuraatheid van de testen. De auteurs konden één nieuwe RCT toevoegen aan hun vorig systematisch overzicht⁷. In die studie had chlamydia screening geen statistisch significant effect op het vlak van preventie van PID. De power van de studie was waarschijnlijk ontoereikend. De rekrutering was immers moeilijk: ongeveer een vierde van de deelnemers beantwoordde niet aan de in het protocol vooropgestelde criteria voor screening. In één jaar trad 79% van de gevallen van PID op bij vrouwen met een negatief testresultaat bij aanvang. Daarom zouden we kunnen veronderstellen dat er frequenter een nieuwe test moet gebeuren, bv. in het geval van een nieuwe partner. Dat is nog niet onderzocht. De auteurs vermelden ook de resultaten van 3 cohortonderzoeken die ze niet includeerden in hun systematisch overzicht en waarvan de resultaten evenmin wijzen op een effect van screening. Het besluit van de auteurs dat chlamydia screening bij jonge vrouwen de incidentie van PID kan verminderen, is dus eerder voorwaardelijk.

Geen enkele studie slaagde erin om beter de op chlamydia te screenen doelpopulatie te definiëren. Jonge vrouwen blijven de doelgroep bij uitstek. De overeenkomsten op basis van consensus verschillen van land tot land. De enige RCT die de doeltreffendheid aantoonde van screening voor de preventie van PID includeert vrouwen tot 18 en 34 jaar. In die zin is de leeftijdsgrens van 35 jaar die de Belgische richtlijn voorstelt, verdedigbaar.

In studies zonder belangrijke methodologische beperkingen is de accuraatheid bevestigd van DNA-amplificatietesten voor de opsporing van zowel gonokokken als van chlamydia bij asymptomatische vrouwen, met een specificiteit van minstens 97% en een sensitiviteit van minstens 85%. Bij deze populatie is de infectieprevalentie echter hoger en dat kan de accuraatheid van de test beïnvloeden⁸. De auteurs vermelden niet expliciet de accuraatheid van testen op kweken die door de vrouw zelf zijn afgenomen. Minerva besprak in 2013 een diagnostische studie die aantoonde dat zelf afgenomen wissers voor de diagnose van chlamydia met een DNA-amplificatietechniek, een geschikt alternatief is voor een staal afgenomen door de huisarts, en dat is ook in ander onderzoek bevestigd^{9,10}.

In de studies van de hier besproken review vinden we geen informatie over de ongewenste effecten van screening. Andere studies rapporteerden de kans op meer angst en op een breuk tussen partners bij positieve testresultaten voor chlamydia^{11,12}.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze update van vorige literatuuroverzichten van de USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force) bevestigt de accuraatheid van de DNA-amplificatietest voor de opsporing van chlamydia- of gonokokkeninfecties. De doeltreffendheid van screening op gonokokken is nog niet onderzocht. De gegevens over de doeltreffendheid van chlamydia screening bij asymptomatische vrouwen tussen 16 en 34 jaar zijn waarschijnlijk nog onvoldoende nauwkeurig en hebben misschien nog te weinig power, waardoor de resultaten op het vlak van preventie van PID niet eensluidend zijn.

Voor de praktijk

De aanbeveling van Domus Medica raadt, op basis van consensus, chlamydia screening aan bij patiënten jonger dan 35 jaar, met meer dan één partner in het laatste jaar of met een nieuwe partner sedert minder dan 6 maanden of bij vrouwen met een geplande zwangerschapsonderbreking³. Verder raadt de aanbeveling actieve screening aan bij vrouwen met minstens 1 risicofactor (klachten van postcoïtaal of intermenstrueel bloedverlies, dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling, partner met dysuriekklachten) of bij mannen met dysurie of urethritisklachten. Zowel voor chlamydia als voor gonorrhoe wijst de aanbeveling op het nut van de DNA-amplificatietest. Het hier besproken literatuuroverzicht (en andere buitenlandse publicaties) bevestigen dat die aanbevelingen gebaseerd zijn op expertensensus en niet op hard bewijs uit de literatuur. De (zeer) goede accuraatheid van de DNA-amplificatietechniek daarentegen is wel goed aangetoond in de literatuur, maar in omstandigheden waarin de prevalentie van chlamydia hoger was.

resultaten waar mogelijk uitgedrukt in relatief risico met 95% BI.

Vroegere studies	Huidige versus vroegere studies
1 RCT (goede kwaliteit): 2 607 vrouwen tussen 18 en 34 jaar: RR 0,44 (0,20 - 0,90); 1 RCT (geringe kwaliteit): 930 studentes: RR 0,50 (0,23-1,08)	overeenkomst
1 observationeel onderzoek; leeftijd ≤20 jaar = enige criterium met dezelfde of meer accuraatheid dan uitgebreidere criteria	geen studies over effect van de testen noch over het screeningsinterval
25 studies gonorrhoe; 33 studies chlamydia; goede accuraatheid	overeenkomst; ≥97% specificiteit voor de DNA-amplificatietest
25 studies gonorrhoe; 33 studies chlamydia; goede accuraatheid	overeenkomst gonorrhoe: ≤3% fout+ en 0-9% fout- chlamydia: ≤3% fout+ en 0-14% fout-
geen studies	
geen studies	

Testen om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom

Achtergrond

Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) komt voor bij 10 tot 20% van de algemene bevolking¹. Veel artsen beschouwen PDS bij uitstek als uitsluitingsdiagnose². Bij chronische abdominale pijn bestaat de vrees voor een onderliggende inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis, ...) die leidt tot bijkomende onderzoeken zoals coloscopie. De prevalentie van de ziekte van Crohn en van ulceratieve colitis ligt bij de algemene bevolking resp. op maximaal 100 en 200 per 100 000 personen per jaar¹. In dat opzicht is het nuttig om na te gaan in hoeverre eenvoudige testen zoals erythrocytbezinkingssnelheid van het bloed, CRP en de fecale markers calprotectine en lactoferrine de aanwezigheid van een inflammatoire darmziekte kunnen uitsluiten in de eerste lijn.

Samenvatting

Duiding

Cilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie

Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:444-54.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Medline, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed (tot maart 2014)
- opzoeken van relevante studies in bibliografieën van meetings over gastro-intestinale aandoeningen (2000-2013)
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve, diagnostische cohortstudies die de waarde onderzochten van CRP, bezinkingssnelheid, fecaal calprotectine of lactoferrine bij volwassenen met bevestigde diagnose van inflammatoir darmlijden, bij volwassenen met PDS of bij een controlegroep volwassenen; studies met voldoende gegevens om de analyse te kunnen uitvoeren (mediaan met betrouwbaarheidsintervallen, interkwartiele ranges)
- diagnostiek van inflammatoir darmlijden volgens variabele criteria (coloscopie in alle studies); diagnostiek van PDS op basis van de Rome of de Manning criteria
- 12 studies van de mogelijk relevante publicaties voldeden aan de inclusiecriteria; alle studies vonden plaats in ziekenhuismilieu (ambulante of gehospitaliseerde patiënten).

Bestudeerde populatie

- 2 145 patiënten: 1 059 patiënten met inflammatoir darmlijden, 595 met PDS en 491 in de controlegroep; de gemiddelde leeftijd in de 3 groepen varieerde van 38,7 tot 40,7 jaar; ongeveer evenveel mannen als vrouwen behalve in de PDS-groep (70% vrouwen).

Uitkomstmeting

- mediane waarden voor de 4 testen in iedere onderzoeksgroep
- inschatting van de kans op basis van de regel van Bayes
- berekening van de a-priorikans van inflammatoir darmlijden en PDS op basis van recente publicaties
- berekening van de post-test probabilliteit om te behoren tot de groep met inflammatoir darmlijden, de

Klinische vraag

Zijn eenvoudige laboratoriumtesten (CRP, bezinkingssnelheid en de fecale biomarkers calprotectine en lactoferrine) voldoende performant om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij volwassenen met chronische abdominale symptomen?

groep met PDS of de controlegroep in functie van de verschillende drempelwaarden van de 4 testen

- evaluatie van de heterogeniteit op basis van de I².

Resultaten

- de auteurs stellen de resultaten van de testen voor in grafische vorm
- bij een CRP-waarde van $\leq 0,5$ mg/dl en een fecaal calprotectine van ≤ 40 μ g/g, is de kans op inflammatoir darmlijden $\leq 1\%$
- geen enkele test kan op een betrouwbare manier onderscheid maken tussen patiënten met prikkelbaredarmsyndroom en gezonde volwassenen
- het meten van bezinkingssnelheid en fecaal lactoferrine heeft weinig klinische waarde
- significante heterogeniteit tussen de verschillende cohorten (inflammatoir darmlijden, PDS en controlegroep) voor CRP (resp. 76, 94 en 0%) en voor fecaal calprotectine (resp. 93, 96 en 88%).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat CRP en fecaal calprotectine aan respectievelijke drempelwaarden van $\leq 0,5$ mg/dl en ≤ 40 μ g/g voornamelijk inflammatoir darmlijden uitsluiten bij patiënten met symptomen van prikkelbaredarmsyndroom. Het toevoegen van CRP en calprotectine aan de criteria op basis van symptomen kan de diagnose van PDS bevestigen.

Financiering van de studie Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System.

Belangenconflicten van de auteurs één van de auteurs is consultant voor Salix Pharmaceuticals, de producent van geneesmiddelen voor gastro-intestinale aandoeningen; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Voor de selectie van de studies en de extractie van de gegevens baseerden de auteurs zich op de richtlijn van de Cochrane Collaboration over meta-analyses van diagnostische studies. De auteurs rapporteren de resultaten volgens de PRISMA-richtlijnen³ en beoordeelden de methodologische kwaliteit met de voor diagnostische studies ontwikkelde QUADAS-vragenlijst (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies)⁴. De kwaliteit van de oorspronkelijke studies was beperkt door veel vormen van bias. Omwille van de soms zeer sterke heterogeniteit (door bv. de keuze van zeer verschillende **referentietesten**) is het moeilijk om een meta-analyse uit te voeren gebaseerd op de voor diagnostische studies gebruikelijke berekening van de performantie (**sensitiviteit, specificiteit**, positieve voorspellende waarde, positieve likelihood ratio, negatieve voorspellende waarde, negatieve likelihood ratio, resultaten van de ROC-curve), zoals de Cochrane Collaboration voorstelt⁵. Voor de auteurs was de kwaliteit van de studies wel voldoende voor de doelstelling van hun studie. Ons inziens gaat het hier vooral om een 'theoretisch predictief model' waarmee hoogstens onderzoekshypothesen kunnen worden gecreëerd. De auteurs gebruikten de waarden van de biomarkers om met behulp van de regel van Bayes de kans in te schatten om tot 1 van de 3 groepen te behoren (controle, PDS en inflammatoir darmlijden). Het gaat dus niet om een meta-analyse van de diagnostische performantie van de biomarkers. Blijkbaar is er voor de kans op inflammatoir darmlijden vooraf ook geen drempelwaarde vastgelegd waaronder de waarde van een biomarker als voldoende 'uitsluitend' kan worden aanzien. De grafische presentaties in de publicatie zijn onvoldoende voorzien van uitleg en het geheel is moeilijk leesbaar.

Resultaten in perspectief

De rol van fecaal calprotectine voor het uitsluiten van inflammatoir darmlijden kwam reeds aan bod in de lite-

atuur, onder meer in een NICE-richtlijn¹. Volgens NICE zijn CRP en bezinkingssnelheid onvoldoende specifiek en veel patiënten worden doorverwezen naar de tweede lijn waar bij jongeren tot 60% van de coloscopieën normaal zijn¹. Op basis van een review van 7 diagnostische studies die hoofdzakelijk in de tweede lijn plaats vonden, beveelt NICE fecaal calprotectine aan als optie om een onderscheid te kunnen maken tussen inflammatoir darmlijden en PDS (zie *Voor de praktijk*). De sensitiviteit en de specificiteit bedroegen in de meeste studies meer dan 80% (cutt-off van 50 µg/g) en de positieve en negatieve predictieve waarden situeerden zich tussen 70 en 90%. De auteurs van de hier besproken studie besluiten ook dat bezinkingssnelheid niet nuttig is om prikkelbaredarmsyndroom te kunnen onderscheiden van inflammatoir darmlijden en dat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over de waarde van fecaal calprotectine om inflammatoir darmlijden uit te sluiten.

Sood et al. publiceerden in 2015 een meta-analyse over de performantie van verschillende biologische markers voor de diagnostiek van PDS⁶. Deze auteurs vergeleken biologische markers met klinische criteria en stelden vast dat geen enkele van de onderzochte 11 biologische markers, waaronder fecaal calprotectine, performanter is dan klinische criteria (Rome III). De combinatie van symptomen en markers lijkt effectiever. Sood et al. bevestigen daarmee de suggestie van de auteurs van de hier besproken studie om CRP en fecaal calprotectine (die niet adequaat lijken voor het doel van deze studie) toe te voegen om de betrouwbaarheid van de diagnose van PDS te verhogen.

Strikt methodologisch gezien genereert deze studie hypothesen die moeten geëvalueerd worden in interventioneel en indien mogelijk pragmatisch onderzoek. Dat betekent het effect nagaan van deze testen in een gewone zorgcontext: bij welke waarde verwijzen naar de tweede lijn, is het mogelijk het aantal coloscopieën met normale resultaten te verminderen en kan laattijdige diagnostiek van inflammatoir darmlijden vermeden worden? In België is fecaal calprotectine beschikbaar, maar niet terugbetaald.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met veel methodologische beperkingen stelt het mogelijke nut voorop van CRP en fecaal calprotectine om inflammatoir darmlijden uit te sluiten bij patiënten met prikkelbaredarmsyndroom.

Voor de praktijk

NICE wijst er in haar richtlijn over diagnose en behandeling van prikkelbaredarmsyndroom op dat bij volwassenen met chronische abdominale pijn (langer dan 6 weken, opgeblazen gevoel, verandering in stoelgang) de diagnostiek van prikkelbaredarmsyndroom hoofdzakelijk steunt op klinische criteria¹. Patiënten met mogelijk prikkelbaredarmsyndroom worden gescreend op alarmtekens: verandering in stoelgang bij patiënten >60 jaar, onbedoeld of onverklaard gewichtsverlies, abnormale weerstand in abdomen of rectum. Patiënten zonder deze alarmtekens moeten niet doorverwezen worden. Bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria van PDS, beveelt NICE de volgende testen aan om andere diagnoses uit te sluiten: perifere bloedbeel, CRP, bezinkingssnelheid, endomysial antibodies (EMA) of tissue transglutaminase (TTC) voor het opsporen van coeliakie.

De NICE-richtlijn ziet een mogelijke toegevoegde waarde van fecaal calprotectine mits er lokaal afgesproken wordt hoe de test best geïntegreerd wordt in het diagnostische parcours van de patiënt.

Referenties

1. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. NICE diagnostics guidance 11. Issued: October 2013.
2. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists and IBS experts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:848-58.
3. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
4. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
5. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, et al. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration, 2010.
6. Sood R, Gracie DJ, Law GR, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Jun 15. doi: 10.1111/apt.13283. [Epub ahead of print].

Komt overgevoeligheid voor aspirine vaak voor bij volwassenen met (ernstig) astma?

Klinische vraag

Wat is de prevalentie van een door aspirine verergerd respiratoir syndroom bij volwassenen met astma?

Achtergrond

Het syndroom van Widal (of triade van Widal) is een combinatie van astma, neuspoliepen/chronische rhinosinusitis en gevoeligheid voor aspirine. In de Angelsaksische literatuur spreekt men over de triade van Samter en meer recent over 'aspirin-exacerbated respiratory disease' (AERD). Dat is een complex syndroom gekenmerkt door inflammatie van de luchtwegen met astma, chronische rhinosinusitis/neuspoliepen, hypergevoeligheid voor aspirine en andere NSAID's en soms met laryngospasme¹. De astma-aanval doet zich voor binnen de 30 minuten tot 3 uur na de inname van aspirine of een ander NSAID. Bij patiënten met AERD is de morbiditeit hoger (spoedopname, hospitalisatie,...) dan bij patiënten met aspirine-tolerante astma² en de therapeutische aanpak is daarom ook anders (*zie Bespreking*). In een bevolkingsonderzoek bedroeg de prevalentie van astma door overgevoeligheid voor aspirine 1,2% (voor 4,4% van de patiënten in dezelfde populatie gediagnosticeerd met astma)³. In een kleine studie (n=45) bij patiënten met astma bedroeg de prevalentie 44%⁴. Omwille van de therapeutische implicaties leek het ons nuttig om de prevalentie van AERD nader te bekijken.



Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 16 juni 2013)
- referentielijsten van geselecteerde artikels
- alleen Engelstalige publicaties en studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn.

Geselecteerde studies

- klinische, gecontroleerde studies bij volwassenen (>18 jaar) met astma, met vermelding van de **prevalentie** van AERD
- exclusie van dubbele publicaties, studies zonder primaire gegevens (case reports, editoriaal, ...), met bias bij de selectie van de patiënten, of uitgevoerd in de derde lijn
- 27 studies geselecteerd.

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar, met astma en/of rhinosinusitis of neuspoliepen.

Uitkomstmeting

- prevalentie van AERD op basis van de criteria die de verschillende soorten studies gebruikten: anamnese-elementen (bij het gebruik van vragenlijsten), retrospectieve analyse van patiëntendossiers (of antecedenten bezorgd door de arts), anamnese en nadien orale test; bij alle patiënten

met astma, ernstige astma, neuspoliepen of chronische rhinosinusitis

- prevalentie voor alle volwassenen met astma.

Resultaten

- prevalentie van AERD op basis van de uitkomstmaten die de verschillende studies hanteerden: *zie tabel*.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat AERD een afzonderlijk en belangrijk subtype is van astma en van sinuspathologie met poliepen. De prevalentie van AERD bedraagt 7% bij volwassenen met typische astma en is twee keer hoger bij patiënten met ernstige astma, wat wijst op de noodzaak om AERD te identificeren. Vroegtijdige opsporing van het syndroom is cruciaal omwille van de toegenomen morbiditeit en kosten die samengaan met exacerbaties en omwille van de therapeutische optie om patiënten met AERD na desensibilisatie langdurig met aspirine te behandelen.

Financiering van de studie Scripps Clinic (V.S.)

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs zijn werknemer bij Scripps Clinic; één auteur kreeg vergoedingen voor consultancy van de Rease Steahly Clinic en andere vergoedingen van Scripps Clinic; de vierde auteur kreeg gedeeltelijk financiële steun van de NIH.

Tabel. Prevalentie van AERD op basis van de uitkomstmaten die de verschillende studies hanteerden, uitgedrukt in % met 95% BI.

Uitkomstmaat	Aantal studies	Prevalentie (uitgedrukt in % met 95% BI)
Anamnese bij astmapatiënten	7	7,3 (5,14 tot 9,53)
Analyse van het dossier bij astmapatiënten	6	5,5 (2,36 tot 8,66)
Gecombineerde methode bij astmapatiënten	3	12,4 (4,04 tot 20,67)
Patiënten met ernstige astma	4	14,9 (6,48 tot 23,29)
Patiënten met neuspoliepen	7	9,7 (2,16 tot 17,22)
Patiënten met chronische rhinosinusitis	3	8,7 (-1,02 tot 18,34)

Methodologische beschouwingen

Bij de studiemethode vermelden de auteurs dat ze de methodologie van de Cochrane Collaboration gebruiken om het risico van bias te evalueren in iedere studie, maar in de analyse vinden we hierover geen resultaten terug behalve dat ze de studies met een risico van bias op het vlak van patiëntselectie excludeerden. Twee auteurs verwerkten onafhankelijk van elkaar de gegevens en overlegden met elkaar bij discrepantie. Zoals hoger vermeld (zie *Samenvatting*), is de prevalentie van AERD naargelang de studies gebaseerd op sterk wisselende uitkomstmaten, wat leidt tot heterogeniteit van de resultaten. De auteurs pasten voor hun meta-analyse het **random effects model** toe met weging door inschatting van het omgekeerde van de variantie. Dat is een correcte methode, maar lost het probleem van de **klinische heterogeniteit** niet op. Van de 6 studies met een orale provocatietest zijn er 3 enkelblind uitgevoerd en van 2 studies weten we niets over een eventuele blinding. Die studies zijn gepubliceerd tussen 1968 en 2012. We weten niet of de provocatietesten gestandaardiseerd werden. Zoals reeds hoger vermeld geven de auteurs van de meta-analyse geen informatie over de methodologische kwaliteit van de studies, maar die lijkt globaal gezien zwak.

Resultaten in perspectief

Door de klinische heterogeniteit van de studies is de 7% 'globale' prevalentie van AERD bij volwassenen met astma (op basis van alle methoden samen), vrij onzeker. In 2004 publiceerden Jenkins et al. een systematisch overzicht over aspirine-geïnduceerd astma⁵. Ze stelden bij volwassenen met astma een prevalentie vast van 21% (95% BI van 14 tot 29%) op basis van een orale provocatietest tegenover slechts 3% (95% BI van 2 tot 4%) op basis van alleen anamnese. Ze vermeldden ook een belangrijke kruisovergevoeligheid met de andere NSAID's: ibuprofen (98%), naproxen (100%), diclofenac (93%). In de hier besproken studie is de prevalentie lager wanneer ze gemeten is op basis van het oordeel van de arts of van het patiëntendossier, in vergelijking met meting door de

patiënt via een vragenlijst (5,5% versus 7,3%).

Volgens sommige auteurs reageert 15% van de patiënten met een respiratoire reactie op de inname van aspirine of een NSAID, niet op een provocatietest⁶. In de hier besproken studie wijzen de auteurs er op dat sommige geneesmiddelen zoals leukotriënantagonisten en antihistaminica een reactie op de provocatietest kunnen maskeren. Volgens hen worden deze geneesmiddelen (vooral de leukotriënantagonisten) soms gebruikt om de veiligheid van een provocatietest te verhogen... maar ze maskeren op die manier de reacties en leiden tot een vals-negatief testresultaat. Daarmee is ook duidelijk dat er geen gestandaardiseerd protocol bestaat voor de provocatietest.

In de studie van Jenkins et al. vertoont de helft van de patiënten met aspirinegevoeligheid ook symptomen bij kleinere doses (≤ 80 mg)⁵.

Andere onderzoekers van Scripps Clinic stelden vast dat de meeste reacties zich voordeden met aspirine aan doses van 45 tot 100 mg¹.

Als behandeling van AERD wordt momenteel desensibilisatie voorgesteld en nadien een onderhoudsbehandeling aan doses waarover er geen consensus bestaat¹ omdat er onvoldoende studies van goede kwaliteit beschikbaar zijn.

In de laatste versie van de GINA-richtlijn (2015) is de prevalentie van AERD niet vermeld⁷. Voor de diagnostiek en de behandeling verwijst de GINA-richtlijn naar studies uit 1982 tot 2000. De richtlijn vermeldt de verschillende provocatietesten (oraal, inhalatie, nasaal) en wijst op de noodzaak dat de testen uitgevoerd worden in gespecialiseerde centra met de nodige veiligheidsmaatregelen (cardiopulmonaire reanimatie).

Referenties

1. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:3-10.
2. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
3. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
4. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015.

Besluit van Minerva

Dit systematisch literatuuroverzicht poogt de prevalentie in te schatten van aspirine-overgevoeligheid en illustreert hoe moeilijk dat is. De diagnostische criteria van deze overgevoeligheid lopen immers uiteen, er bestaat geen in-vitrotest en ook geen gestandaardiseerde provocatietest.

Voor de praktijk

De GINA-richtlijnen spreken zich niet uit over de prevalentie van 'aspirin-exacerbated respiratory disease' (AERD), de moderne benaming van de triade van Widal (astma, nasale/sinuspoliepen, intolerantie voor aspirine)⁷. De diagnostische en therapeutische aanpak van GINA is gebaseerd op studies die minstens 15 jaar oud zijn.

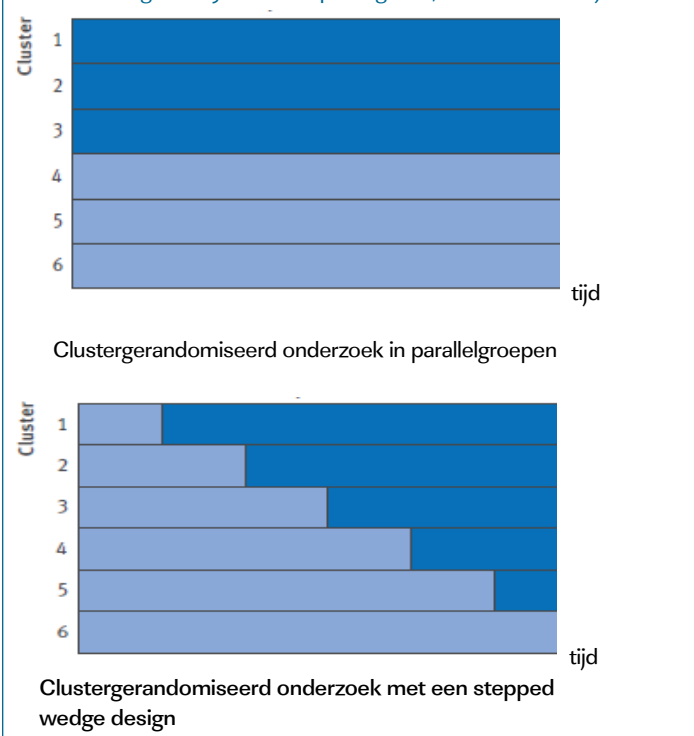
Het hier besproken systematisch literatuuroverzicht bevestigt de onzekerheid over de prevalentie van dit subtype van astma. Nochtans is het belangrijk om bij patiënten met ernstige astma de mogelijkheid van AERD te overwegen, vooral bij nasale poliepen en chronische rhinosinuitis. De diagnostiek en de behandeling horen thuis in gespecialiseerde centra.

Clustergerandomiseerd onderzoek met een 'stepped wedge' protocol

In specifieke situaties een alternatief voor de klassieke clusterrandomisatie?

Het 'stepped wedge' clusteronderzoek is een vrij recente onderzoeksvorm die steeds populairder wordt^{1,2}. Het design ontleent zijn naam aan de getrapte grafische presentatie (zie figuur). Wanneer een klassieke clusterrandomisatie niet mogelijk of niet wenselijk is, kan het 'stepped wedge' design een alternatief zijn. Over cluster-randomisatie en pragmatisch onderzoek publiceerde Minerva al enkele methodologische bijdragen^{3,4}. Bij clustergerandomiseerd onderzoek met een 'stepped wedge' protocol krijgt aan het begin van de studie geen enkele cluster de interventie zoals in een klassieke, geblindeerde RCT. Nadien wordt de interventie op een 'getrapte' manier cluster per cluster geïmplementeerd in een toevallig gekozen, vooraf vastgelegde volgorde. Heming et al. bespreken in de BMJ verschillende varianten van dat soort onderzoek⁵ (zie figuur).

Figuur. Schematische illustratie van een klassieke geclusterde studie in parallelgroepen en een stepped wedge studie (bron: Hemming K, Haynes TP, Chilton PJ, et al. The stepped wedge cluster randomised trial: rationale, design, analysis, and reporting. *BMJ* 2015;350:h391)⁵.



Voordelen?

In clustergerandomiseerd onderzoek worden groepen gerandomiseerd in plaats van individuen, bv. woon- en zorgcentra, ziekenhuizen, huisartspraktijken, scholen. Die keuze wordt gemaakt als de interventie zich niet afspeelt op het individuele niveau, maar op het niveau van een groep³: bv. niet een molecuule vergelijken met placebo, maar wel het effect meten van een verandering in de zorgverlening. Clusterrandomisatie laat toe om op een zeer pragmatische manier (rekening houdend met de reële dagelijkse zorgverlening) de impact van soms complexe interventies kwantitatief te evalueren, bv. interventies op het niveau van gezondheidszorgorganisatie⁶. Dat in tegenstelling tot een klassieke, verklarende RCT die het ef-

fect onderzoekt van bv. een enkele molecuule binnen een interindividueel verband.

De getrapte invoer van de interventie binnen de clusters heeft enkele voordelen. De interventie moet niet in alle clusters terzelfdertijd opgezet worden, maar schuift door van de ene cluster naar de andere, waardoor de werkbelasting voor het op punt stellen van de interventie meer gespreid is. Wanneer in 1 cluster de interventie gestart is, gaat deze verder tot het einde van de studie. Iedere cluster geniet dus op het einde van de studie van de interventie en dat kan een voordeel zijn op het ethische vlak. De volgorde waarin de clusters toegelaten worden tot de interventie is toevallig en vooraf vastgelegd.

Bij grote clusters en/of een grote correlatie tussen clusters heeft de getrapte implementatie van clusters meer statistische power dan de klassieke parallelgroepen RCT. Dat heeft dan weer een voordeel op het vlak van middelengebruik (minder clusters en/of kleinere clusters nodig voor dezelfde statistische informatie). De interventie opzetten gedurende langere tijd kan ook nuttig zijn om informatie te verzamelen over zowel de factoren die de introductie van de interventie bevorderen als de factoren die deze eerder afremmen. Door clusters van blootgestelde periodes te vergelijken met clusters van niet-blootgestelde periodes, kan men de heterogeniteit in behandelingseffect tussen de clusters onderzoeken, eventueel als secundaire analyse.

Het tijdseffect: een valkuil?

Het 'stepped wedge'-design heeft ook beperkingen. Bij de powerberekening, de statistische analyse en de vermelding van specifieke resultaten, moet men rekening houden met de correlatie tussen de clusters (clustereffect)^{3,4}. Ook het tijdseffect kan een risico van bias vormen. Op het einde van de studie genieten meer clusters van de interventie dan bij het begin van de studie. De gegevens van de niet-blootgestelde groepen dateren uit een vroegere tijdsperiode in vergelijking met de gegevens van de blootgestelde groepen. Dat vormt een probleem want een externe factor kan evolueren in de tijd, bv. de globale kwaliteitsverbetering van de gezondheidszorg of de verbetering van de levenskwaliteit van de patiënten in de clusters. Het effect van de interventie kan hier dus vertekend worden door een onderliggend tijdseffect, waardoor de precisie van de studie afneemt. Bij de statistische analyse moet men corrigeren voor dat tijdseffect. In de praktijk is het ook mogelijk dat clusters niet altijd op het vooraf vastgelegde tijdstip kunnen beginnen aan de interventie. In dat geval moeten clusters geëvalueerd worden volgens het intention to treat-principe: in functie van het toegewezen tijdstip, onafgezien van het feit of de interventie al dan niet op dat ogenblik plaatsvond.

Samenvattend kunnen we stellen dat een clustergerandomiseerde studie met een 'stepped wedge' of getrapte implementatie van de interventie een goed voorbeeld is van een pragmatische studie en zeer geschikt is om kwaliteitsbevorderende interventies te evalueren. In sommige gevallen en mits rekening te houden met de methodologische en statistische vereisten, is dat type studie-opzet goed geschikt om interventies met politieke, logistieke of ethische beperkingen toch voldoende rigoreus te evalueren.

Referenties zie website

Accuraatheid

[Eng: Accuracy]

Een test is accuraat als de resultaten overeenkomen met de 'gouden standaard'. De accuraatheid omvat de sensitiviteit zowel als de specificiteit en wordt als volgt berekend: aantal terecht-positieven plus het aantal terecht-negatieven gedeeld door het totaal aantal testen. $\text{Accuraatheid} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$.

Defined Daily Dose - DDD

DDD is de gemiddelde dagelijkse dosis van een geneesmiddel voor de voornaamste indicatie bij volwassenen.

Fout-negatief resultaat

[Eng: False negative]

Een fout-negatief resultaat is een negatieve testuitslag bij een zieke persoon.

Fout-positief resultaat

[Eng: False positive]

Een fout-positief resultaat is een positieve testuitslag bij een persoon die de ziekte niet heeft.

Gouden standaard

[Syn: Referentietest]

Dit is een methode, procedure of meting die algemeen beschouwd wordt als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische testen en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is (zoals bijvoorbeeld een keelkweek voor de diagnostiek van streptokokken faryngitis of gastroscopie voor het diagnosticeren van een maagulcus) gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische testen. De waarde van diagnostische testen wordt in vergelijking met de gouden standaard uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

Interne validiteit

Een goede interne validiteit betekent dat de kwaliteit van het onderzoeksopzet en de methodologie ervoor zorgen dat de verschillen tussen de studie-armen alleen kunnen toegeschreven worden aan de interventie en niet aan andere mogelijke oorzaken.

Klinische heterogeniteit

Het verschil of één van de verschillen tussen studies kan zich situeren op het niveau van de relatief uiteenlopende klinische kenmerken van de onderzochte populatie: verschillen in patiënten, diagnostiek, inclusie- en exclusiecriteria, toedieningsdoses, behandelingsduur, concomittante behandelingen, of uitkomstmaten. In dit geval spreken we over klinische heterogeniteit. Klinische heterogeniteit kan opgespoord worden door een zorgvuldige evaluatie van het onderzoeksprotocol en de onderzochte populatie. Klinische heterogeniteit kan niet gecorrigeerd worden en noopt dus tot een zeer voorzichtige interpretatie van de resultaten van een meta-analyse.

Observationeel onderzoek

Onderzoek waarbij geen interventie of experimentele behandeling wordt getoetst noemt men observationeel onderzoek.

Vormen van observationeel onderzoek zijn cohortonderzoek, dwarsdoorsnedeonderzoek, case-control onderzoek en ecologisch onderzoek.

Prevalentie

De prevalentie is 'het aantal zieken' of ziekten in een populatie op een gegeven moment. Dit wordt ook wel de puntprevalentie (E: point prevalence) genoemd. De prevalentie wordt meestal weergegeven als percentage, het prevalentiecijfer. Dit is het aantal zieken gedeeld door het totale aantal personen dat risico loopt op de ziekte (uitgedrukt per 1000 of 10000 personen). Wanneer men het aantal zieken rapporteert over een bepaalde periode (een maand of een jaar) spreekt men van 'period prevalence'.

Relatieve risicoreductie - RRR

[Eng: Relative Risk Reduction RRR]

Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR. Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep en het risico in de controlegroep. Deze uitkomstmaat geeft de proportionele reductie weer van het risico van een ongunstige uitkomst door de interventie. De RRR wordt berekend als $(R_i - R_c) / R_c$, ofwel ARR / R_c .

Random effects model

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

Sensitiviteit

[Eng: Sensitivity]

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen. $\text{Sensitiviteit} = \frac{a}{a + c}$.

Specificiteit

[Eng: Specificity]

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten. $\text{Specificiteit} = \frac{d}{b + d}$.

September
2015

NIEUWE KORTE BESPREKINGEN OP DE WEBSITE



Tiotropium voor de behandeling van astma?

Referentie

Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015;147:388-96.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

De resultaten van deze meta-analyse kunnen erop wijzen dat bij matige astma, de toevoeging van tiotropium aan een normale dosis inhalatiecorticosteroiden nuttiger zou kunnen zijn dan placebo. In dezelfde omstandigheden is de toevoeging niet superieur aan langwerkende bèta-2-mimetica. Bij ernstige astma zou de toevoeging van tiotropium aan de associatie van een langwerkend bèta-mimeticum + een inhalatiecorticosteroid in vergelijking met placebo een klinisch relevant effect hebben op het vlak van aantal patiënten met minstens 1 aanval. Door de onzekerheid over de betrouwbaarheid van de resultaten (duur van de studies te kort voor een chronische aandoening, helft van de studies niet gepubliceerd, belangenconflicten van de auteurs) geven we weinig krediet aan deze publicatie.

Rookstop met de elektronische sigaret?

Referentie

McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 12.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

De nicotine-e-sigaret lijkt effectiever dan de placebo-e-sigaret om te stoppen met roken op lange termijn, maar de kwaliteit van deze evidentie is laag volgens de GRADE-standaard (onder meer door het kleine aantal studies). Het effect van de nicotine-e-sigaret verschilde niet van het effect van de nicotinesubstitutiepleister, maar dat resultaat staat niet vast (slechts 1 studie, zeer breed betrouwbaarheidsinterval).

Voor de afbouw van roken lijkt de nicotine-e-sigaret effectiever dan de placebo-e-sigaret (lage kwaliteit van de evidentie) of de nicotinesubstitutiepleister (zeer lage kwaliteit van de evidentie).

In de studies van de hier besproken review zijn er geen ernstige ongewenste effecten gerapporteerd.

De resultaten van lopend onderzoek zullen misschien meer zekerheid brengen.

Is er plaats voor antibiotica bij acute bronchitis?

Referentie

Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3.

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacien; Sophie Leconte, médecine générale, Centre académique de médecine générale, UCL

Besluit

De auteurs van deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit besluiten dat antibiotica een matig, maar beperkt klinisch relevant effect hebben op de evolutie van hoest (behalve bij kinderen van 3 jaar en jonger). De resultaten bevestigen dat antibiotica niet aangewezen zijn voor acute bronchitis en stellen de actuele Belgische aanbevelingen niet in vraag.

Nieuwe orale anticoagulantia voor de secundaire preventie van veneuze tromboembolie bij patiënten met kanker

Referentie

Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer. *Chest* 2015;147:475-83.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze meta-analyse onderzoekt de werkzaamheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine voor de preventie van recidiverende tromboembolie bij patiënten met kanker. Ze includeert 6 non-inferioriteitsstudies en toont, zoals bij de algemene populatie, de non-inferioriteit aan van de nieuwe orale anticoagulantia. Over de vergelijking met LMWH, de referentiebehandeling bij patiënten met kanker, geeft deze meta-analyse geen informatie.

Minder bloedingsrisico met apixaban dan met vitamine K-antagonisten?

Referentie

Touma L, Filion KB, Atallah R, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials of the risk of bleeding with apixaban versus vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2015;115:533-41.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Besluit

Deze meta-analyse van 5 RCT's die apixaban vergeleken met een vitamine K-antagonist bij patiënten met voorkamerfibrillatie, veneuze tromboembolie of totale knieprothese, toont aan dat het risico van bloedingen en sterfte lager is bij de patiënten die apixaban nemen. De resultaten zijn echter zeer heterogeen en het is mogelijk dat sommige resultaten niet zijn vermeld.