



Inhoud oktober 2017 volume 16 nummer 8

Editoriaal

Evidence Based Practice is naast evidentie en richtlijnen ook kennis, communicatie en wijsheid
Marc Lemiengre 187

Minerva

Gehydrolyseerde zuigelingenmelk ter preventie van allergie en auto-immune ziekten
Myriam Van Winckel en Tom Poelman 189

- Hoe klachten van burn-out bij artsen voorkomen en verminderen?
Nele Michels en Niek Vervaeck 193
- QRISK3, een nieuwe update van het Britse instrument om cardiovasculaire ziekte te voorspellen
Paul De Cort 197
- Gestandaardiseerde huidverzorgingsschema's voor droge huid bij bejaarden
Gert Laekeman en Barbara Claus 200
- CPAP: effectief voor secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen?
Tom Poelman 204

EBM-begrippen

Ongelijke verdeling van het aantal patiënten bij randomisatie: heeft dit een invloed op de resultaten?
Tom Poelman 208



Evidence Based Practice is naast evidentie en richtlijnen ook kennis, communicatie en wijsheid

Marc Lemiengre, Huisartsenpraktijk De Wijngaard Roeselare; Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Al veel bijdragen in Minerva hebben vragen, bedenkingen en oplossingen proberen formuleren in verband met het implementeren van EBM in de praktijk. Op welke manier kan wetenschappelijk bewijs, aangeleverd door stringent wetenschappelijk onderzoek, geïmplementeerd worden in de dagelijkse praktijk opdat het effect heeft op de kwaliteit van zorg voor de patiënt en opdat dit effect zichtbaar wordt in meetbare klinische uitkomsten?

Chevalier P. zocht reeds in 2010 naar een antwoord op deze vraag en kwam tot de conclusie dat richtlijnen een effect hebben op het zorgproces maar dat het effect op klinische uitkomsten niet zo goed onderbouwd is (1). Voor duidelijk omschreven pathologieën kon onderzoek aantonen dat het volgen van de richtlijnen wel een effect heeft op klinische uitkomsten (2,3). Dit verhaal over aanvaarding, goedkeuring en uiteindelijk implementatie van richtlijnen liet toe een nieuw onderzoeksdomein te ontwikkelen dat de naam kreeg van 'implementation science'. Een recente Amerikaanse publicatie verzamelde de kennis over vier strategieën die de 'adoptie' en de implementatie van richtlijnen zouden ondersteunen (4). Audit, feedback en onafhankelijke informatie gebracht in de praktijk (*educational outreach visits*) hadden een positief effect, zowel op het zorgproces als op de klinische uitkomsten. Provider incentives (belonen van de zorgverlener voor het toepassen van de richtlijn) en reminders (beslissingsondersteuning op papier of elektronisch) leidden tot tegenstrijdige maar meestal minder gunstige resultaten. Opnieuw moeten we dus vaststellen dat er weinig evidentie bestaat over de effectiviteit van de implementatie van richtlijnen op klinische uitkomsten, kosteneffectiviteit en contextuele problemen. De weerstanden om aanbevelingen toe te passen, alsook de factoren die de toepassing faciliteren komen overeen met een eerder besproken artikel (5,6). Dat laatste geeft een zeer gestoffeerd overzicht van de problematiek maar toont nogmaals aan dat het ontwikkelen en ter beschikking stellen van richtlijnen geen eenduidig effect hebben op klinische uitkomsten of de kostprijs van de gezondheidszorg.

De implementatie van richtlijnen is niet het enige probleem. Bij een studie over de kwaliteit van richtlijnen die de eerstelijnszorg zouden moeten ondersteunen bleek dat slechts 18% van de aanbevelingen berust op patiëntgeoriënteerde evidentie van goede kwaliteit (Strenght of Recommendation Taxonomy A). Voor 50% gaat het uitsluitend om expertopinie, gebruikelijke zorg of intermediaire uitkomsten (7). Naast het beoordelen van de onderbouwing moeten we ook kritisch kijken naar de manier waarop aanbevelingen tot stand komen en wie de pen van de auteurs vasthoudt (8). De validering van de richtlijnen door CEBAM blijft in deze context een belangrijk gegeven.

Ondanks vele onvolkomenheden en moeilijkheden die we ondervinden bij de implementatie van wetenschappelijk bewijs in de dagelijkse praktijk, is er geen weg terug. Artsen in opleiding zullen blijvend getraind worden om op een kritische en onafhankelijke manier om te gaan met wetenschappelijke gegevens die hun klinische praktijk onderbouwen. Op dit vlak zijn toegevingen omwille van weerstand verleidelijk (9) maar zeker ook uit den boze omdat ze voorbijgaan aan de vrijheid en de verantwoordelijkheid van de arts. Wanneer een arts niet meer in staat is bestaande en nieuwe informatie op haar waarde in te schatten, wordt hij een speelbal in de handen van wie over nieuwe kennis beschikt. Het kan hierbij zowel gaan om de industrie als om de overheid die hun macht gebruiken om met zeer verschillende motieven de ontwikkeling van richtlijnen te beïnvloeden (8). Als artsen de mogelijkheid niet krijgen om kritisch te zijn, hun verantwoordelijk voor de patiënt zelf op te nemen en hun beslissingen op een transparante wijze voor de buitenwereld (beroepsgroep, RIZIV,..) te verantwoorden, dan is het risico op het ontstaan van blinde kookboekgeneeskunde groot.

Wanneer audit, feedback en onafhankelijke informatie persoonlijk gebracht op praktijkniveau effectief zijn, zowel voor het zorgproces als voor klinische uitkomsten, dan zetten we best hierop in. Onafhankelijke artsenbezoekers - een project dat helaas niet langer door de overheid ondersteund zal worden -, LOK-groepen en de feedbackrapporten van het RIZIV voor de individuele arts zijn bestaande instrumenten die we moeten verfijnen en verder uitbouwen om de implementatie van evidentie te versterken. De feedbackrapporten zijn wellicht te weinig gefocust, missen de context van de patiënt (leeftijd, geslacht, comorbiditeit, economische klasse) en liggen te sterk gespreid in de tijd om echt impact te hebben. Deze rapporten benaderen artsen overigens nog altijd als individuen en geven geen informatie over de 'praktijk'. Hierdoor gaat de kans voorbij om groepspraktijken of opleidingspraktijken te prikkelen tot structurele aanpassingen om bijvoorbeeld het aanvraag- en voorschrijfgedrag binnen de praktijk af te stemmen op richtlijnen. Onafhankelijke artsenbezoekers brengen wel goed onderbouwde informatie in de praktijk, maar het blijft bij informeren en dat is waarschijnlijk nog onvoldoende om het gedrag echt bij te sturen. De jaarlijkse antibioticacampagne, die zich zowel richt op de arts als op de patiënt, is een goed voorbeeld van een implementatiestrategie die alle betrokkenen op een aangepaste manier benadert. Helaas lijkt de dalende trend in het voorschrijven van antibiotica te stagneren, maar het type voorgeschreven antibiotica is wel steeds meer conform de richtlijnen. Het is ook belangrijk dat artsen verder getraind worden in goede communicatie met de patiënt. Iets niet doen, ook al is het wetenschappelijk perfect onderbouwd, vraagt altijd een grote inspanning, zowel van de arts als van de patiënt. Mythes doorprikken vraagt tijd en energie. Uitleg geven waarom je liever niet ingaat op de vraag om een PSA-bepaling te doen, of om antibiotica voor te schrijven voor hoest of om een algemene jaarlijkse bloedcontrole te doen bij een dertigjarige zonder klachten, vraagt om veel kennis, communicatieve vaardigheden en ook een beetje wijsheid.

Implementatie van richtlijnen is belangrijk bij de vormgeving van kwalitatieve zorg. De kans dat die implementatie lukt, hangt af van de mate waarop ze weerstanden, knelpunten en drempels bij zorgverleners kan neutraliseren. Ook de zorgstructuur - die zeker in de tweede lijn sterk technisch-instrumenteel en economisch gestuurd is (niets doen of minder doen loont niet) -, kan een belangrijke hinderpaal zijn voor de implementatie van richtlijnen. Zelfs wanneer men erin zou slagen om het instrumentarium waarover men beschikt te optimaliseren, blijven richtlijnen slechts één element dat kwaliteitsvolle zorg ondersteunt. Voor veel beslissingen die artsen en hulpverleners dagelijks nemen is de wetenschappelijke onderbouwing flinterdun en de toename van comorbiditeit in een vergrijzende wereld eist van de arts een afwegen van prioriteiten in overleg met de patiënt (10).

Kennis, kritische reflectie, communicatieve vaardigheden en een beetje wijsheid blijven de kenmerken van een arts die richtlijnen met een grote vrijheid adopteert en implementeert in zijn dagelijkse praktijk. De verantwoordelijkheid van de beleidsmakers blijft dat ze een zorgcontext ondersteunen die dit mogelijk maakt voor alle betrokken hulpverleners én voor de patiënten.

Referenties: zie website

Gehydrolyseerde zuigelingenmelk ter preventie van allergie en auto-immune ziekten

Referentie

Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i974. DOI: 10.1136/bmj.i974

Duiding

Myriam Van Winckel, Kindergastroenterologie, UZGent; UGent en Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Voorkomt het gebruik van hydrolysaten bij zuigelingen tussen 0 en 12 maanden het optreden van allergische of auto-immune aandoeningen?

Achtergrond

Door hydrolyse worden de allergische epitopen¹ van melkeiwitten afgebroken waardoor de allergeniciteit afneemt. In een doorgedreven hydrolysaat zijn de resterende peptideketens kleiner dan bij een partieel hydrolysaat waardoor de kans op overgebleven intacte allergische epitopen verkleint. Wanneer het niet mogelijk is om borstvoeding te geven, adviseren voedingsrichtlijnen daarom aan om gedurende de eerste 4 tot 6 levensmaanden bij risicopatiënten (atopie in het gezin) gehydrolyseerde zuigelingenmelken te gebruiken als primaire preventie van allergische aandoeningen op kinderleeftijd (1,2).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science, LILACS, tot april 2015
- opsporen van onvoltooide en ongepubliceerde studies via <http://apps.who.int/trialsearch>
- literatuurlijsten van geselecteerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- observationele studies (N=15 studies), interventionele studies (N=37 studies waaronder 28 RCT's, 6 **quasi-gerandomiseerde** gecontroleerde studies, 3 niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies)
- vergelijking van partiële (N=23 studies) en doorgedreven (N=18 studies) gehydrolyseerde koemelk met niet-gehydrolyseerde koemelk, moedermelk of een ander type gehydrolyseerde koemelk; eventueel in het kader van een multimodale interventie (N=5 studies)
- exclusie van studies met gehydrolyseerde sojamelk, rijstmelk, geitenmelk,...

Bestudeerde populatie

- meer dan 19 000 gezonde zuigelingen tussen 0 en 12 maanden (30 van de 37 interventionele studies includeerden zuigelingen met een familiale voorgeschiedenis van atopie bij minstens 1 eerstegraadsverwant)
- exclusie van studies waarbij moeder of zuigeling een vooraf bestaande ziektestatus hadden (zoals prematuriteit, laag geboortegewicht).

Uitkomstmeting

- incidentie van atopische aandoeningen: astma (wheezing of recidiverende wheezing), eczeem, allergische rhinitis en/of conjunctivitis, voedselallergie, allergische sensitisatie (IgE, RAST, huidpriktest)
- incidentie van auto-immuun aandoeningen: diabetes mellitus type 1, coeliakie, inflammatoir darmlijden, auto-immuun schildklierlijden, juveniele reumatoïde artritis, vitiligo, psoriasis
- voorkeur voor intention-to-treat-gegevens
- random effects meta-analyse.

Resultaten

- noch met partieel, noch met doorgedreven gehydrolyseerde versus niet-gehydrolyseerde koemelk waren er statistisch significante verschillen in incidentie van eczeem, recidiverende wheezing, allergische rhinitis op de leeftijd van 0 tot 4 jaar (*zie tabel*), evenmin op de leeftijd van 5 tot 14 jaar (behalve minder eczeem met doorgedreven gehydrolyseerde caseïne-dominante koemelk (OR 0,71 met 95% BI van 0,59 tot 0,87))
- met doorgedreven gehydrolyseerde versus niet-gehydrolyseerde koemelk was er geen statistisch significant verschil in incidentie van diabetes mellitus type 1 op gelijk welke leeftijd (*zie tabel*)
- geen gegevens over het effect op de incidentie van andere auto-immune aandoeningen.

Tabel. Odds ratio (OR) of relatief risico (RR) van eczeem, recidiverende wheezing, allergische sensitisatie voor koemelk op de leeftijd van 0 tot 4 jaar en van diabetes mellitus type 1 op gelijk welke leeftijd met partieel of doorgedreven gehydrolyseerde koemelk versus niet-gehydrolyseerde koemelk.

Studieopzet	Odds ratio (OR) of relatief risico (RR) (95% betrouwbaarheidsinterval)	GRADE evidentie
Uitkomst: eczeem (op de leeftijd van 0 tot 4 jaar)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=11 RCT's en 1 quasi-RCT	OR 0,84 (0,67-1,07)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=6 RCT's	caseïne-dominant: OR 0,55 (0,28-1,09) wei-dominant: OR 1,12 (0,88-1,42)	zeer zwak
Uitkomst: recidiverende wheezing (op de leeftijd van 0 tot 4 jaar)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	OR 0,82 (0,48-1,41)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	caseïne-dominant: OR 0,76 (0,53-1,09) wei-dominant: OR 1,15 (0,84-1,59)	zeer zwak
Uitkomst: sensitisatie voor koemelk (op eender welke leeftijd)		
<i>Partieel hydrolysaat</i>		
N=7 RCT's	RR 1,30 (0,65-2,60)	matig
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=3 RCT's	RR 0,77 (0,09-6,73)	zeer zwak
Uitkomst: diabetes type 1 (op eender welke leeftijd)		
<i>Doorgedreven hydrolysaat</i>		
N=5 RCT's	RR 1,12 (0,62-2,02)	sterk

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de bevindingen van deze studie geen ondersteuning bieden voor de aanbevelingen van de huidige richtlijnen om gehydrolyseerde koemelk te gebruiken ter preventie van allergische aandoeningen bij zuigelingen met een verhoogd risico.

Financiering van de studie

UK Food Standards Agency en National Institute for Health Research Biomedical Research Centre.

Belangenconflicten van de auteurs

De eerste auteur was coauteur van een van de door de industrie gesponsorde RCT's geïnccludeerd in de review. De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review includeerde behalve gerandomiseerde gecontroleerde studies ook quasi-gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies. Zowel quasi-gerandomiseerde als niet-gerandomiseerde gecontroleerde studies kunnen een belangrijke bron van bias zijn. Bij quasi-randomisatie kunnen onderzoekers en patiënten achterhalen tot welke groep ze zullen behoren, terwijl afwezigheid van randomisatie kan leiden tot onevenwichtige groepen. Zo toonde een subgroepanalyse aan dat het gunstige effect van een partieel hydrolysaat op de incidentie van eczeem duidelijk groter was in de quasi-gerandomiseerde studie dan in de gerandomiseerde studies. Met de 'Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias' kon men daarnaast ook een belangrijk risico op selectiebias aantonen door een inadequate randomisatieprocedure in de RCT's. Voor de uitkomstmaten eczeem en recidiverende wheezing doen **funnel plots** de aanwezigheid van publicatiebias vermoeden.

De studies vertoonden een belangrijke klinische heterogeniteit en voor sommige meta-analyses was er een belangrijke statistische heterogeniteit. De resultaten van sommige meta-analyses worden uitgedrukt in odds ratio omdat van 1 belangrijke studie de meest volledige gegevens op die manier waren uitgedrukt.

Resultaten in perspectief

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat het gebruik van een partieel of een doorgedreven hydrolysaat bij zuigelingen niet gepaard gaat met een daling van het risico op allergische en auto-immune aandoeningen. De meeste studies includeerden zuigelingen die nooit borstvoeding hadden gekregen en het merendeel van de geïnccludeerde zuigelingen had een familiale voorgeschiedenis van atopie. Het resultaat van een oudere review van de Cochrane Collaboration (3) die op basis van 1 studie wel een daling van koemelkallergie met hydrolysaat aantoonde, kan dus niet bevestigd worden. Een update van deze review van de Cochrane Collaboration (eveneens met een gunstig resultaat) is overigens kort geleden teruggetrokken. Het effect op de incidentie van eczeem op de leeftijd van 5 tot 14 jaar kan in twijfel getrokken worden wegens de methodologische tekortkomingen van de geïnccludeerde studies en het risico op publicatiebias.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review en meta-analyse blijkt dat het gebruik van een partieel of doorgedreven gehydrolyseerde zuigelingenvoeding geen bescherming biedt tegen allergische en auto-immune aandoeningen.

Voor de praktijk

De aanbevelingen van EAACI (1) en van Kind en Gezin (2) raden aan om bij zuigelingen met verhoogd risico op atopie, die geen borstvoeding krijgen, gebruik te maken van een gehydrolyseerde zuigelingenvoeding ter preventie van koemelkallergie. Gezien het gebrek aan goede evidentie, wordt het preventieve gebruik van hydrolysaten voor de preventie van koemelkallergie niet aanbevolen door het Nederlands centrum voor jeugdgezondheidszorg (4). De resultaten van de huidige systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van gehydrolyseerde kunstmelken bij zuigelingen,

die geen borstvoeding kregen en een verhoogd risico op atopie hebben, niet nuttig is voor de primaire preventie van allergische (waaronder koemelkallergie) en auto-immune aandoeningen. De studie zegt niets over de plaats van hydrolysaten voor de behandeling van koemelkallergie (1,2,4,5).

¹Een epitoom is een deel van een macromolecuul dat herkend kan worden door antilichamen, B-cellen en T-cellen van het immuunsysteem.

Referenties

1. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601. DOI: 10.1111/all.12398
2. Kind en Gezin. Voeding en beweging. Flesvoeding. URL: <http://www.kindengezin.be/voeding-en-beweging/flesvoeding/> (website geraadpleegd op 18/09/2017).
3. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD003664.pub2
4. Richtlijn: Voedselovergevoeligheid. Nederlands Centrum Jeugdgezondheid. URL: <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn/?richtlijn=3&rlpag=492>
5. Koemelkallergie. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 25/04/2014. Laatste review: 25/04/2014.

Hoe klachten van burn-out bij artsen voorkomen en verminderen?

Referentie

West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ, Shanafelt TD. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;388:2272-81.

Duiding

Nele Michels, Vakgroep eerstelijns- en interdisciplinaire zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen; ICHO, en Niek Vervaeck, ICHO

Klinische vraag

Welke interventies zijn effectief om klachten van burn-out bij artsen te voorkomen en te verminderen?

Achtergrond

Burn-out is een werkgerelateerde aandoening en wordt gekenmerkt door emotionele uitputting, depersonalisatie en een gevoel van verlies aan persoonlijke bekwaamheid (1). Het aantal artsen met burn-out neemt toe (2), met negatieve effecten op patiëntenzorg (3), zelfzorg en veiligheid (4), professioneel gedrag (5) en leefbaarheid van het hele gezondheidszorgsysteem (6). Deze vaststellingen vragen om een verhoogde waakzaamheid voor het welzijn van artsen, waaronder ook concrete interventies om burn-out bij artsen aan te pakken. Op basis van de bestaande literatuur is het momenteel niet duidelijk welke interventies voor deze groep het meest effectief zijn.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, PsycINFO, Scopus, Web of Science, ERIC (Education resources Information Center) tot 15/01/2016
- literatuurlijsten van geselecteerde studies
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde en observationele vergelijkende studies, alsook eenarmige pre-post evaluatiestudies, die het effect van een interventie op burn-out bij artsen met gevalideerde meetinstrumenten onderzoeken
- uiteindelijke selectie van 52 studies waarvan 15 RCT's en 37 cohortstudies
- drie RCT's en 17 cohortonderzoeken onderzochten het effect van structurele interventies op de werkplek (waaronder verminderde werkduur); 12 RCT's en 20 cohortonderzoeken focusten op individuele interventies (waaronder stressmanagement en zelfzorg, communicatietraining, mindfulness en socialiserende interventies).

Bestudeerde populatie

- 2 914 artsen in beroepsopleiding en praktiserende artsen
- exclusie van studies met studenten geneeskunde en met andere gezondheidswerkers.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: prevalentie van burn-out; mate van emotionele uitputting en depersonalisatie, gemeten met de **Maslach Burnout Inventory range**

- ongewenste effecten
- random effects model.

Resultaten

- de prevalentie van burn-out in de interventie- versus de controlegroep daalde van 54% naar 44% (absoluut verschil van 10% met 95% BI van 5 tot 14%; $p < 0,0001$; $I^2 = 15\%$) (N=5 RCT's en 9 cohortstudies); organisatorische interventies waren effectiever dan persoonsgerichte interventies ($p = 0,03$)
- de emotionele uitputtingsscore in de interventie- versus de controlegroep daalde van 23,82 naar 21,7 punten (absoluut verschil van 2,65 punten met 95% BI van 1,67 tot 3,64 punten; $p < 0,0001$; $I^2 = 82\%$) (N=12 RCT's en 28 cohortstudies)
- de depersonalisatiescore in de interventie- versus de controlegroep daalde van 9,05 naar 8,41 punten (absoluut verschil van 0,64 punten met 95% BI van 0,15 tot 1,14 punten; $p = 0,01$; $I^2 = 58\%$) (N=11 RCT's en 25 cohortstudies)
- de prevalentie van ernstige emotionele uitputting in de interventie- versus de controlegroep daalde van 38% naar 24% (absoluut verschil van 14% met 95% BI van 11 tot 18%; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$) (N=8 RCT's en 13 cohortstudies)
- de prevalentie van ernstige depersonalisatie in de interventie- versus de controlegroep daalde van 38% naar 34% (absoluut verschil van 4% met 95% BI van 0 tot 8%; $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$) (N=6 RCT's en 10 cohortstudies); interventies bij praktiserende artsen waren effectiever dan bij artsen in opleiding ($p = 0,006$)
- 5 studies rapporteerden negatieve effecten zoals een lagere tevredenheid met vaardigheden en patiëntenzorg.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat literatuurgegevens aantonen dat zowel persoonsgerichte als structurele of organisatorische interventies een klinisch betekenisvolle vermindering van burn-out bij artsen kunnen geven. Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke interventie het meest effectief is voor welke specifieke groep van artsen, alsook hoe men individuele interventies kan combineren met strategieën op organisatorisch vlak om een nog groter effect op het welzijn van artsen te bekomen.

Financiering van de studie

Onderzoek met de steun van 'The Arnold P Gold Foundation Research Institute'.

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsor speelde geen rol in de opzet van de studie, de verzameling, de analyse en de interpretatie van de studiegegevens en het schrijven van het artikel; geen belangenconflicten gemeld over de auteurs.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de rapportering van deze systematische review en meta-analyse deed men een beroep op de **PRISMA-richtlijnen**. De selectie van studies en de extractie van gegevens gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Een uitgebreide zoekstrategie wordt beschreven in de appendix bij het artikel. Tussen de onderzoekers was er veel overeenstemming in het includeren van studies ($\kappa = 0,83$). Ontbrekende gegevens werden opgevraagd bij de auteurs van de oorspronkelijke studies. Men gebruikte **funnel plots** om publicatiebias op te sporen. Twee onderzoekers onderzochten de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies met de 'Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias' voor gerandomiseerde en observationele studies. Het randomisatieproces wordt op een niet consistente manier gerapporteerd in de gerandomiseerde studies. De kans op bias in de observationele studies is groot omdat het meestal gaat om pre-post evaluatiestudies zonder controlegroep. Omwille van de hoge klinische heterogeniteit op vlak van interventies, bestudeerde

populaties, studieopzetten en meetinstrumenten gebruikte men het **random effects model** om de resultaten van de verschillende studies te poolen. Subgroepanalyses waren in het protocol voorzien om de oorzaak van statistische heterogeniteit in studieresultaten op te sporen (zoals het verschil in effect tussen individuele en organisatorische interventies).

Interpretatie van de resultaten

De meeste studies in deze systematische review en meta-analyse tonen een statistisch significante daling van emotionele uitputting en depersonalisatie. Een kleiner aantal studies rapporteert een statistisch significante daling van de prevalentie van burn-out en ernstige emotionele uitputting en depersonalisatie. De effecten waren consistent tussen RCT's en observationele studies wat het mogelijk maakte om alle resultaten te poolen. Bovendien waren de resultaten gelijkaardig voor individuele (zoals mindfulness, stressmanagement) en structurele/organisatorische (zoals beperking van de werkduur) interventies. Het effect van structurele interventies is echter vooral onderzocht in observationele studies in de VS en vraagt zeker om verder onderzoek. Op basis van de beschikbare literatuur kunnen we vandaag evenmin inschatten wat het effect is van een combinatie van structurele en persoonsgerichte strategieën. Ook is niet duidelijk hoe lang men deze interventies moet volhouden om een duurzaam effect te bekomen.

Het is moeilijk om de klinische relevantie van de huidige resultaten correct in te schatten. Toegepast op prevalentiecijfers van burn-out bij artsen in de VS (54,4%) (2) zou een absolute daling van de prevalentie van burn-out van 10% overeenkomen met een relatieve risicoreductie van 18%. Op dezelfde manier zou er een relatieve risicoreductie zijn van 14% in ernstige emotionele uitputting en van 4% in ernstige depersonalisatie. Deze cijfers tonen aan dat de gemiddeld kleine dalingen in emotionele uitputtings- en depersonalisatiescore (respectievelijk gemiddeld 2,65 en 0,64 punten) toch belangrijk kunnen zijn want een belangrijke proportie patiënten evolueert van een ernstige naar een matige emotionele uitputting en depersonalisatie.

Andere studies

Tussen 2011 en 2016 zijn nog andere systematische reviews met betrekking tot deze topic uitgevoerd. Deze vonden eerder beperkte evidentie dat het verminderen van wachturen bij artsen (in opleiding) een positief effect heeft op werkgerelateerde klachten (7-9). In een recente systematische review van de JAMA (10) pleit men vooral voor organisatorische interventies, maar wijst men er ook op dat verschillende groepen van artsen verschillende interventies nodig hebben. Artsen werkzaam in verschillende settings en tijdens verschillende fases in hun carrière lopen immers tegen uiteenlopende problemen aan en hebben andere noden en wensen. Dit strookt met de bevindingen van twee recente onderzoeken naar bevlogenheid bij Vlaamse huisartsen: oudere artsen zijn meer bevlogen en hebben dus mogelijk minder risico op burn-out, dan hun jongere collega's (11,12). Op basis hiervan zou men kunnen pleiten om toekomstig onderzoek te focussen op minder ervaren artsen en artsen die omgaan met complexere zorgnoden.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat zowel individueel gerichte als organisatorische interventies op korte termijn klachten van burn-out verminderen.

Voor de praktijk

De prevalentie van burn-out is hoog bij artsen (2) en het is daarom cruciaal om voldoende aandacht aan dit probleem te besteden. Als artsen onder elkaar hebben we hierin een gedeelde en gezamenlijke verantwoordelijkheid (13). Wat betreft individueel gerichte interventies kan men een beroep doen op meditatietechnieken, stressmanagementtraining, mindfulness based stress reduction (MBSR), communicatietraining, workshops rond zelfzorg, oefenprogramma's, Balint-groepen en onderwijs in kleine groepen. Vaak spreekt men hierbij van community-vorming en het creëren van betrokkenheid

en betekenisgeving. Op structureel niveau gaat het voornamelijk om het verkorten van shifts (zeker op intensive care units), wachttrotaties en het aanpassen van opleidingschema's. De huidige systematische review en meta-analyse bevestigt het belang van interventies om klachten van burn-out te verminderen. Momenteel is het echter nog niet helemaal duidelijk welk type van interventie bij welk type van artsen het meeste effect oplevert. Verder onderzoek is ook nodig naar de optimale duur van interventies, het effect van gecombineerde interventies en het belang om artsen te betrekken bij de ontwikkeling en de implementatie van interventies.

Referenties

1. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach burnout inventory manual. Third Edition. Consulting Psychologists Press, 1996.
2. Shanafelt TD, Hasan O, Dyrbye LN, et al. Changes in burnout and satisfaction with work-life balance in physicians and the general US working population between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1600-13. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.08.023. Erratum in: *Mayo Clin Proc* 2016;91:276.
3. Fahrenkopf AM, Sectish TC, Barger LK, et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:488-91. DOI: 10.1136/bmj.39469.763218.BE
4. West CP, Tan AD, Shanafelt TD. Association of resident fatigue and distress with occupational blood and body fluid exposures and motor vehicle incidents. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1138-44. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.07.021
5. Dyrbye LN, Massie FS Jr, Eacker A, et al. Relationship between burnout and professional conduct and attitudes among US medical students. *JAMA* 2010;1173-80. DOI: 10.1001/jama.2010.1318
6. Shanafelt TD, Mungo M, Schmitgen J, et al. Longitudinal study evaluating the association between physician burnout and changes in professional work effort. *Mayo Clin Proc* 2016;91:422-31. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.02.001
7. Fletcher KE, Reed DA, Arora VM. Patient safety, resident education and resident well-being following implementation of the 2003 ACGME duty hour rules. *J Gen Intern Med* 2011;26:907-19. DOI: 10.1007/s11606-011-1657-1
8. Jamal MH, Rousseau MC, et al. Effect of the ACGME duty hours restrictions on surgical residents and faculty: a systematic review. *Acad Med* 2011;86:34-42. DOI: 10.1097/ACM.0b013e3181ffb264
9. Ruotsalainen JH, Verbeek JH, Mariné A, Serra C. Preventing occupational stress in healthcare workers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD002892.pub5
10. Pulcrano M, Evans SR, Sosin M. Quality of life and burnout rates across surgical specialties: a systematic review. *JAMA Surg* 2016;151:970-8. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.1647
11. Lenaerts R, Goedhuys J. Bevlogenheid van huisartsen: een literatuuronderzoek. *Huisarts Nu* 2017;46:104-9.
12. Lenaerts R, Goedhuys J. Hoe bevlogen zijn Vlaamse huisartsen? Een veldonderzoek. *Huisarts Nu* 2017;46:110-5.
13. Doctors4doctors. URL: <http://doctors4doctors.be/>

QRISK3, een nieuwe update van het Britse instrument om cardiovasculaire ziekte te voorspellen

Referentie

Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Klinische vraag

Wat is de bijdrage van potentieel nieuwe risicofactoren om in het kader van primaire preventie de kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten binnen 10 jaar in te schatten?

Achtergrond

Tabellen voor het inschatten van het globaal cardiovasculair risico worden ontwikkeld door middel van prospectief cohortonderzoek in grote bevolkingsgroepen waarbij men de correlaties berekent tussen (potentiële) cardiovasculaire risicofactoren enerzijds en mortaliteit en morbiditeit anderzijds. Het is voor onderzoekers een hele uitdaging om te kunnen beschikken over grote databanken die zo veel mogelijk relevante variabelen bevatten (1). In het Britse gezondheidszorgsysteem investeert men al meer dan 20 jaar in een gecodeerde en digitale registratie van medische gegevens in huisartspraktijken. Op basis van deze schat aan gegevens werd het QRISK algoritme ontwikkeld en gevalideerd (2). Na een eerste update met inclusie van etnische afkomst en socio-economische achterstelling (QRISK2) (3,4) zijn er opnieuw bijkomende potentiële risicofactoren aan het licht gekomen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 10 561 101 patiënten tussen 25 en 84 jaar oud (gemiddeld 43 (SD14) jaar), 89% blanken, ingeschreven in 1 309 Britse huisartsenpraktijken
- exclusiecriteria: aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte, **Townsend deprivatiescore** niet gekoppeld aan een postcode, statinegebruik.

Onderzoeksopzet

Prospectief cohortonderzoek

- koppelen van persoonlijke gegevens uit het elektronisch medisch dossier (EMD) met gegevens van hospitalen en van de Britse overheidsinstantie voor overlijdensstatistiek
- met de bestaande risicofactoren van QRISK2 (leeftijd, etniciteit, sociale klasse, systolische bloeddruk, BMI, ratio totale cholesterol/HDL-cholesterol, roken, familiale voorgeschiedenis, diabetes mellitus type 1 en type 2, behandelde hypertensie, reumatoïde artritis, VKF, chronische nierinsufficiëntie stadium 4 of 5) en de nieuwe risicofactoren (chronische nierinsufficiëntie stadium 3, systolische bloeddrukvariabiliteit, migraine, corticoïdengebruik, systemische lupus erythematosus, atypische antipsychotica, zware mentale ziekte, HIV/AIDS en erectiele disfunctie bij mannen) ontwikkelen van nieuwe modellen om het cardiovasculaire risico over 10 jaar te voorspellen (=derivatiecohort, 2/3 van de studiepopulatie)
- berekenen van de voorspellende waarde van de nieuwe modellen (=validatiecohort, 1/3 van de studiepopulatie).

Uitkomstmeting

- cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van coronaire hartziekte, ischemisch CVA, TIA
- gebruik van het **Cox proportional hazards model** in het derivatiecohort
- berekening van het percentage **variantie (R²)** dat door de verschillende modellen verklaard wordt om cardiovasculaire ziekte te voorspellen in het validatiecohort
- aparte berekening voor mannen en vrouwen.

Resultaten

- de mediane follow-up voor het derivatie- en het validatiecohort was 4,4 (IQR 1,6 tot 10,8) jaar
- men registreerde in totaal 363 565 cardiovasculaire gebeurtenissen gedurende 50,8 miljoen observatiejaren in het derivatiecohort
- van de nieuwe risicofactoren was er alleen voor HIV/AIDS geen statistisch significante correlatie met cardiovasculaire ziekte
- ontwikkeling van drie modellen (A = alle klassieke variabelen (QRISK2), B = A + alle nieuwe variabelen behalve systolische bloeddrukvariabiliteit omdat deze gegevens soms (hoe dikwijls?) ontbreken, C = B + systolische bloeddrukvariabiliteit (QRISK3))
- bij vrouwen verklaart model C 59,6% (95% BI van 59,3 tot 60,0) en bij mannen 55,0% (95% BI van 54,6 tot 55,3) van de variantie (R²) om cardiovasculaire ziekte te voorspellen; er is geen verschil in R² tussen de drie modellen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de inclusie van bijkomende klinische variabelen (zoals chronische nierinsufficiëntie, variabiliteit in systolische bloeddruk, migraine, corticoïdengebruik, systemische lupus erythematosus, inname van atypische antipsychotica, ernstige mentale ziekte en erectiele disfunctie) in QRISK3 kan helpen om personen met het grootste risico op hartziekte en CVA te voorspellen.

Financiering van de studie

Geen externe financiering voor deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De ervaren epidemiologen van QRISK kennen de voordelen en beperkingen van hun bevolkingsonderzoek. Enerzijds beschikken ze over goede representatieve eerstelijnsgegevens, maar anderzijds zijn deze gegevens beperkt door het ontbreken van formele diagnosebevestigingen, ontbrekende waarden van variabelen en informatiebias. Klinische diagnoses in huisartsendossiers gelinkt aan hospitaalgegevens zijn immers niet altijd volledig betrouwbaar. De onderzoekers voeren naast een derivatie- ook een validatiestudie uit met dezelfde studiepopulatie. Een externe validatie van de gegevens zou zeker zinvol zijn geweest en de auteurs stellen hun databank hiervoor verder ter beschikking.

Interpretatie van de resultaten

Niet alleen de robuuste eerstelijnsdatabank die een perfecte weergave is van de Britse bevolking, maar eveneens de nu al tweede update met een belangrijke uitbreiding van de variabelen is een troef voor het Britse model voor cardiovasculaire risicoberekening. De eerste publicatie gebeurde in 2007 (2), snel gevolgd in 2008 (QRISK2) (3,4) met een update en toename van het aantal variabelen. In de huidige studie is het registratienetwerk aanzienlijk uitgebreid (aantal huisartspraktijken, deelnemers en cardiovasculaire gebeurtenissen meer dan verdubbeld) wat resulteert in een betere voorspelling van het

cardiovasculaire risico (toename van het percentage **variantie (R²)** om cardiovasculaire ziekte te voorspellen van 43% in 2008 (3,4) naar 59,6% nu bij vrouwen en van 38% in 2008 (3,4) naar 54,8% nu bij mannen). Het gebruik van nieuwe variabelen in QRISK3 (model C van de huidige studie) deed de voorspellingscapaciteit echter niet verder toenemen. Behalve HIV/aids zijn de nieuwe variabelen op zichzelf echter wel statistisch significant gecorreleerd met een hoger risico, zoals (in dalende lijn van impact): chronische nierinsufficiëntie stadium 3,4 of 5 (HR 2,05 met 95% BI van 1,83 tot 2,29), migraine (HR 1,29 met 95% BI van 1,24 tot 1,34), erectiele dysfunctie (HR 1,25 met 95% BI van 1,18 tot 1,33), gebruik van corticoiden (HR 1,58 met 95% BI van 1,5 tot 1,66), gebruik van atypische antipsychotica (HR 1,14 met 95% BI van 1,06 tot 1,22), ernstige mentale ziekte (HR 1,13 met 95% BI van 1,10 tot 1,15), systolische bloeddrukvariabiliteit (HR 1,11 met 95% BI van 1,09 tot 1,12). Vergelijk dit met de 'bekende' risicofactoren zoals diabetes mellitus type 1 (HR 3,44 met 95% BI van 3,17 tot 3,73) en type 2 (HR 2,36 met 95% BI van 2,23 tot 2,50), roken (HR 2,20 met 95% BI van 2,14 tot 2,27), behandelde hypertensie (HR 1,68 met 95% BI van 1,61 tot 1,74) en de verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol (HR 1,19 met 95% BI van 1,18 tot 1,19). Bij vrouwen zijn de risico's hoger voor diabetes mellitus type 1 (HR 5,62 met 95% BI van 5,08 tot 6,22), VKF (HR 4,92 met 95% BI van 4,20 tot 5,75), type 2 (HR 2,91 met 95% BI van 2,72 tot 3,11), roken (HR 2,34 met 95% BI van 2,25 tot 2,43), lagere sociale klasse (HR 1,47 met 95% BI van 1,45 tot 1,50) en ook voor migraine (HR 1,35 met 95% BI van 1,30 tot 1,40).

Besluit van Minerva

QRISK3, de tweede update van het Britse instrument voor de berekening van het primaire cardiovasculaire risico na tien jaar bij mensen tussen de 25 en de 84 jaar definieert nieuwe variabelen die onafhankelijk en positief correleren met cardiovasculaire ziekte (chronische nierinsufficiëntie graad 3,4 en 5, migraine, gebruik van corticosteroiden, SLE, gebruik van atypische antipsychotica, ernstige mentale ziekte, erectiele dysfunctie en systolische bloeddrukvariabiliteit) maar weinig extra bijdragen aan de bepaling van het globale cardiovasculaire risico.

Voor de praktijk

De gegevens van deze studie zijn onder beperkt voorbehoud extrapoleerbaar naar de Belgische bevolking. Iedereen kan het instrument raadplegen en toepassen via <https://qrisk.org/three/>. Het is een nuttige aanvulling bij de Score-tabellen, waarop de Belgische aanbeveling (5) gebaseerd is, omdat de optimale behandeling van nieuwere risicofactoren onder de aandacht van de clinicus komt. De onbeantwoorde vraag blijft echter bestaan: in hoeverre kan de implementatie van en de behandeling volgens deze risicotabellen bijdragen tot betere klinische uitkomsten.

Referenties

1. De Cort P. Schaduwen over de screening naar het globaal cardiovasculair risico in primaire preventie? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(6):136-7.
2. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335:136. DOI: 10.1136/bmj.39261.471806.55
3. Chevalier P. QRISK2: evaluatie van het cardiovasculaire risico. *Minerva* 2009;8(1):11.
4. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
5. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:399-69.

Gestandaardiseerde huidverzorgingschema's voor droge huid bij bejaarden

Referentie

Hahnel E, Blume-Peytavi U, Trojahn C, et al. The effectiveness of standardized skin care regimens on skin dryness in nursing home residents: a randomized controlled parallel-group pragmatic trial. *Int J Nurs Stud* 2017;70:1-10. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.02.006

Duiding

Gert Lackeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven en Barbara Claus, Vakgroep Farmaceutische Analyse, UGent; Apotheek, UZ Gent

Klinische vraag

Wat is het effect van gestandaardiseerde huidverzorgingschema's versus gebruikelijke huidverzorging als behandeling voor droge huid bij bewoners van rust- en verzorgingstehuizen?

Achtergrond

Ongeveer een op de twee bewoners van rust- en verzorgingstehuizen (RVT's) heeft last van droge huid (*xerosis cutis*) (1). Droge huid geeft aanleiding tot pruritus en door het veelvuldig krabben kunnen huidletsels, ontstekingen en surinfecties ontstaan. Momenteel wordt aangenomen dat een adequate huidverzorging de structurele en functionele eigenschappen van verouderde huid kan verbeteren. Er bestaat echter nog weinig evidentie over het effect van verschillende soorten huidproducten en strategieën om droge huid bij RVT-bewoners te behandelen (2).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 133 patiënten (65,4% vrouwen), ouder dan 65 jaar (gemiddelde leeftijd van 83,8 (SD 8,3) jaar), gerekruteerd in 10 willekeurig gekozen Berlijnse rust- en verzorgingstehuizen (RVT's), met een score van 2 tot 4 op de **Overall Dry Skin-score** (gemiddeld 2,1 (SD 0,8) ter hoogte van de rechtervoorarm); met een matig risico op het ontwikkelen van ulcera; met een matige afhankelijkheid voor het uitvoeren van dagelijkse activiteiten (ADL); slechts 13% was zwaar zorgbehoevend
- exclusiecriteria: terminale levensfase, aandoeningen en behandelingen die interfereren met de onderzoeksopzet (zoals gebruik van corticosteroiden, antihistaminica).

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, gecontroleerde, pragmatische studie met geblindeerde uitkomstevaluatie en drie parallele groepen (1:1:1)

- interventiegroep I: dagelijkse huidverzorging met hydraterende 'body wash' (bestaande uit karitéboter of *shea butter* (vetten van de *Vitellaria paradoxa*) en glycerine) eenmaal per dag en met 'body lotion' (hydrofiele water-in-olie emulsie) aan te brengen op ledematen en romp tweemaal per dag; gedurende twee maanden
- interventiegroep II: dagelijkse huidverzorging met 'body wash' (bestaande uit glycerine) eenmaal per dag en met water-in-olie emulsie bestaande uit emollientia (o.a. vloeibare paraffine, dimeticon en ricinusolie) en 4% ureum tweemaal per dag; gedurende twee maanden
- controlegroep: verderzetten van de gebruikelijke huidverzorging met zelf gekozen producten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in droogte van de huid ter hoogte van het rechteronderbeen, gemeten met de Overall Dry Skin-score op dag 0, 28 en 56

- secundaire uitkomstmaten: verandering in Overall Dry Skin-score ter hoogte van linkeronderbeen, voorarmen en romp; verandering in hydratatiestatus van het stratum corneum (gemeten met corneometer CM825), transepidermaal waterverlies in g/m²/u (gemeten met tewameter TM300), pH (gemeten met skin-pH-meter PH905), temperatuur (gemeten met skin-thermometer ST500) ter hoogte van rechterarm en rechteronderbeen; frequentie van wassen en hydrateren tijdens de studie
- ongewenste effecten verbonden met het gebruik van de huidproducten.

Resultaten

- studie-uitval: 16 bewoners (12%)
- na 56 dagen was de Overall Dry Skin-score ter hoogte van het rechteronderbeen gedaald van gemiddeld 2,6 (SD 0,7) naar 1,7 (SD 1,8) in interventiegroep I, 1,5 (SD 0,9) in interventiegroep II en 1,9 (SD 1,1) in de controlegroep (p=0,121 voor het verschil tussen de interventiegroepen en de controlegroep); na correctie voor baseline Overall Dry Skin-score, leeftijd, RVT's en ADL-score was er tijdens het verloop van de studie wel een statistisch significante daling van de Overall Dry Skin-score in interventiegroepen I en II versus de controlegroep (resp. -0,64 met p=0,02 voor I en -0,70 met p=0,009 voor II)
- statistisch significant meer daling van Overall Dry Skin-score in beide interventiegroepen versus de controlegroep ter hoogte van romp en voorarmen; geen statistisch significante verschillen voor verandering van hydratatiestatus en transepidermaal waterverlies
- frequenter aanbrengen van hydraterende water-in-olie emulsie in de interventiegroepen versus de controlegroep (gemiddeld 1,3 applicaties per dag in de interventiegroepen t.o.v. 1 applicatie per dag in de controlegroep; p=0,001)
- 3 patiënten in groep I en 1 patiënt in groep II vertoonden irritatie van de huid waarbij dit uiteindelijk voor 1 patiënt uit elke groep noopte tot stopzetten van de procedure.

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze pragmatische studie besluiten dat gestructureerde huidverzorgingsschema's na 8 weken effectief zijn om huiddroogte bij RVT-bewoners te verminderen .

Financiering van de studie

De studie werd ondersteund door Galderma Pharma SA (Zwitserland) en de Clinical Research Center for Hair and Skin Science, Department of Dermatology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Galderma Pharma SA (Zwitserland) leverde de huidverzorgingsproducten voor studiegroepen I en II. Er was geen betrokkenheid van Galderma bij de planning van de studie, het opstellen van het protocol, het uitvoeren van de studie, de analyse van de resultaten en de publicatie van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten door de auteurs.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs bestempelen hun studie als pragmatisch en verkennend. De randomisatie verloopt correct met een computer gegenereerde sequentie en met **concealment of allocation**. Het verdere verloop van de studie is niet geblindeerd want in de controlegroep wordt toegelaten om de persoonlijke producten (samenstelling niet beschreven) verder te gebruiken en ook de huidproducten van beide studiearmen zijn verschillend geparfumeerd. De afwezigheid van blinding van bewoners en zorgverleners kan **performance** en **detection bias** veroorzaken hebben, zelfs al gebeurde de uitkomstevaluatie op een geblindeerde manier. De onderzoekers vermelden immers zelf dat naarmate de studie vorderde evaluatoren de neiging hadden om beter te scoren. Een andere verklaring waarom in alle groepen beterschap optrad, kan te maken hebben met een **Hawthorne effect**. Een verhoogde 'awareness' bij het verzorgend personeel voor goed hydrateren is immers niet uitgesloten omdat in elk centrum zowel

interventie- als controlepatiënten aanwezig waren. De auteurs hadden daarom misschien beter gekozen voor een clusterrandomisatie. Het aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verliet en dus niet aanwezig was in de finale analyse, bedraagt 12% van de totale populatie. Deze belangrijke uitval was het grootst in de controlegroep en was vooral te wijten aan hospitalisatie of overlijden. Slechts voor telkens 1 patiënt in elke interventiegroep was de uitval te wijten aan een ongewenst effect zoals irritatie. In een herberekening van de steekproefgrootte op het einde van de studie verlaagde men daarom het minimaal te detecteren verschil op de 5-puntenschaal van -0,32 naar -0,35. De klinische relevantie van deze drempels wordt echter nooit onderbouwd (3). Het is wel een pluspunt dat men voor de evaluatie van de huiddroogte een gevalideerde 5-punten schaal gebruikte (4).

Interpretatie van de resultaten

De patiënten mogen beschouwd worden als representatief voor de populatie in RVT's (zorgbehoefte, dagelijks functioneren...). Op basis van de beginscores van de Overall Dry Skin-score kunnen we besluiten dat het wel degelijk gaat om risicopatiënten voor huiddroogte. We hebben echter geen verdere informatie over onderliggende pathologie en comorbiditeit. Het ware interessant geweest ook deze informatie te kennen om te kunnen achterhalen bij welke subgroep een systematische hydratatie wel nut zou kunnen hebben. Denk hierbij aan patiënten met oncologische aandoeningen of aan patiënten die zich niet zelfstandig kunnen wassen wegens gewrichts- en spieraandoeningen.

De klinische relevantie van het primaire eindpunt (droogte rechteronderbeen) en een aantal secundaire eindpunten kan in vraag gesteld worden. De score voor huiddroogte mag dan wel gevalideerd zijn, is huiddroogte op zich een hard eindpunt? Zoals in de inleiding werd vermeld, kan uitdroging van de huid mogelijks leiden tot complicaties die bijkomend gebruik van geneesmiddelen en verzorgingsproducten noodzakelijk maken. Lechner et al. deden in dit verband observationeel onderzoek naar de risicorelatie tussen droge huid ter hoogte van enkels/hielen en hielulcera (5). Het was dus wellicht interessanter geweest om het "vermijden van complicaties" in plaats van "huiddroogte" als eindpunt te kiezen. Om het effect op dat eindpunt te kunnen bestuderen was dan wel langduriger onderzoek met meer patiënten noodzakelijk geweest. En wat met de waarde van pH-metingen van de huid? Blaak et al. (6) onderzochten het effect van de verschillende pH-preparaten (pH 4 en 6) op de huid bij RVT patiënten (80-97 jaar) en kwamen tot de conclusie dat een zuurdere pH (4) gunstiger was voor de integriteit van de huid, huiddroogte en residerende flora. De verschillen waren echter niet statistisch significant.

Daar waar de frequentie van wassen niet verschilde tussen de drie groepen (0,8 x per dag), was dat wel het geval voor het aanbrengen van hydraterende preparaten (respectievelijk 1,3 maal daags in de interventiegroepen en eenmaal daags in de controlegroep). Het lijkt logisch dat frequenter aanbrengen van hydraterende preparaten tot betere resultaten leidt, toch blijft de vraag: zijn de preparaten heilzaam, of gewoon het aantal keer dat de huid van de patiënt ingesmeerd wordt, of beide? Ook kunnen we ons afvragen in hoeverre een langer lopende (6 maanden tot 1 jaar) open studie met een haalbaar verzorgingsregime meer informatie had aangeleverd om de onderzoeksvraag te beantwoorden.

Besluit van Minerva

Deze open label studie met geblindeerde uitkomstevaluatie toont aan dat een gestandaardiseerd huidverzorgingsschema met hydraterende preparaten gedurende 8 weken de huid minder droog maakt in vergelijking met een gebruikelijke huidverzorging bij RVT-bewoners. De klinische relevantie van dit effect is echter minder duidelijk. Op basis van deze studie kunnen we evenmin een uitspraak doen over de voor- en nadelen van de gebruikte hydratatieproducten.

Voor de praktijk

Er zijn geen specifieke richtlijnen over de behandeling van huiddroogte bij bejaarden. Diverse publicaties vragen wel waakzaamheid aan de dag te leggen voor de problematiek van huidcondities bij geïnstitutionaliseerde en gehospitaliseerde bejaarden. Op basis van deze studie is het aan te raden om

huiddroogte bij bejaarden te evalueren en indien nodig volgens een gestandaardiseerd schema te hydrateren. Volgens welk schema en met welke hydratatieproducten dit best gebeurt, moet nog verder uitgeklaard worden. Wanneer men preparaten de novo aanbrengt, is het aanbevolen om te starten met beperkte huidoppervlakken teneinde vroegtijdig mogelijke allergie op te sporen.

Referenties

1. Lichterfeld A, Lahmann N, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin in nursing care receivers: a multi-centre cross-sectional prevalence study in hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud* 2016;56:37-44. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.01.003
2. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi. Maintaining skin integrity in the aged: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;169:528-42. DOI: 10.1111/bjd.12469
3. Chevalier P. Steekproefgrootte van een studie. Rapportering van de steekproefberekening in gepubliceerde studies. *Minerva* 2010;9(3):36.
4. Kang BC, Kim YE, Kim YJ, et al. Optimizing EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) for pharmacies. *Skin Res Technol* 2014;20:87-91. DOI: 10.1111/srt.12089
5. Lechner A, Lahmann N, Neumann K, et al. Dry skin and pressure ulcer risk: a multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud* 2017;73:63-9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.05.011
6. Blaak J, Kaup O, Hoppe W, et al. A long-term study to evaluate acidic skin care treatment in nursing home residents: impact on epidermal barrier function and microflora in aged skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2015;28:269-79. DOI: 10.1159/000437212

CPAP: effectief voor secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen?

Referentie

Mc Evoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016;375:919-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599

Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Klinische vraag

Voorkomt continuous positive airway pressure (CPAP) majeure cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronaire of cerebrovasculaire ziekte en obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS)?

Achtergrond

Er bestaat enerzijds voldoende bewijs dat het obstructief slaapapnoesyndroom (OSAS) geassocieerd is met een toename van CVA's (1). Anderzijds blijkt OSAS ook vaker voor te komen bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (2,3,4). Uit een recente meta-analyse blijkt dat CPAP de bloeddruk gemiddeld met 2,5/2,1 mmHg doet dalen bij patiënten met ongecontroleerde hypertensie (5). Observatieve studies hebben tevens aangetoond dat het gebruik van CPAP geassocieerd is met een lagere incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit (6,7). Dit resultaat is echter nog niet aangetoond in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (5,8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 2 717 volwassen patiënten tussen 45 en 75 jaar (gemiddeld 61 jaar), 81% mannen, gemiddelde BMI 29 kg/m², met matig tot ernstig obstructief slaapapnoesyndroom (**zuurstofdesaturatie-index** minstens 12, gemiddeld 28) en coronaire of cerebrovasculaire ziekte, gerekruteerd in 89 centra in 7 landen; alleen deelnemers die tijdens een run-in periode van 1 week gemiddeld 3 uur per nacht het sham CPAP-toestel (met subtherapeutische druk) hadden gebruikt, kwamen in aanmerking voor randomisering
- exclusiecriteria: ernstige slaperigheid overdag (**Epworth Sleepiness Scale score** >15), verhoogd risico om een ongeval te veroorzaken door indommelen, zeer ernstige hypoxemie (zuurstofsaturatie <80% voor >10% van de observatietijd), Cheyne-Stokes-ademhaling.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallele groepen

- CPAP-groep (n=1 359): kreeg CPAP-toestel met individueel aangepaste positieve druk + usual care bestaande uit aanpak van cardiovasculaire risicofactoren volgens nationale richtlijnen en adviezen in verband met gezonde slaapgewoontes en leefstijlveranderingen om OSAS te voorkomen
- usual-care-groep (n=1 358): kreeg alleen usual care
- follow-up: hospitaalbezoeken na 1, 3, 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks met telefonische contacten om de 6 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit overlijden door cardiovasculaire oorzaak, myocardiinfarct, CVA, hospitalisatie omwille van acuut coronair syndroom, hartfalen of TIA

- secundaire uitkomstmaten: individuele componenten van de primaire uitkomstmaat, andere samengestelde eindpunten van cardiovasculaire gebeurtenissen, ondergaan van revascularisatieprocedure, nieuw ontstane VKF, nieuw ontstane diabetes mellitus, globale mortaliteit, snurken, slaperigheid overdag, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, stemming, ernstige ongewenste effecten, (bijna) auto-ongevallen als gevolg van indommelen achter het stuur
- intention-to-treat-analyse
- propensity-score-matching waarbij patiënten in de CPAP-groep die therapietrouw waren aan de behandeling (gemiddeld ≥ 4 uur gebruik van CPAP tijdens de eerste 2 jaar) gematcht werden met patiënten uit de controlegroep.

Resultaten

- studie-uitval: 177 patiënten
- na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar deed het primaire eindpunt zich voor bij 229 personen in de CPAP-groep (17%) en bij 207 personen in de usual-care-groep (15,4%) wat neerkomt op een statistisch niet significante HR van 1,10 (met 95% BI van 0,91 tot 1,32; $p=0,34$); evenmin was er een statistisch significant verschil na propensity-score-matching
- geen statistisch significant effect voor individuele of andere samengestelde cardiovasculair eindpunten
- in vergelijking met usual care verminderde CPAP de slaperigheid overdag (Epworth Sleepiness Scale score (0 tot 10) daalde met 2,5 punten (95% BI van -2,8 tot -2,2; $p<0,001$)) en verbeterde CPAP de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en stemming
- geen statistisch significant verschil in ernstige ongewenste effecten en verkeersongevallen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in vergelijking met usual care alleen, CPAP + usual care cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met matig tot ernstig slaapapnoesyndroom en gekende cardiovasculaire ziekte niet kon voorkomen.

Financiering van de studie

National Health and Medical Research Council of Australia, Philips Respironics (CPAP-materiaal), ResMed (diagnostische toestellen voor slaapapnoe).

Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors hadden geen invloed op de studieopzet, de verzameling en analyse van gegevens, het schrijven van het artikel, de beslissing om het artikel voor te leggen voor publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten gebeurde in 89 klinische centra verspreid over 7 landen. Vóór de studie begon, hadden sommige landen nog geen duidelijk protocol voor diagnose en behandeling van slaapapnoesyndroom. Dankzij een intensieve training van het studiepersoneel bleef exclusie wegens het niet naleven van het studieprotocol echter beperkt tot één centrum. Voor de diagnose van OSAS gebruikte men een eenvoudig thuis te gebruiken screeningsapparaat met oxymeter en nasale drukmeting. Alhoewel dit toestel gevalideerd is in twee studies (9,10) blijkt uit een recent overzichtsartikel dat de diagnostische accuraatheid van draagbare type IV-monitors (met 1 tot 3 parameters) sterk schommelt wanneer men vergelijkt met polysomnografie (beschouwd als de gouden standaard) (5). De randomisatie gebeurde op een centrale manier en men maakte gebruik van de techniek van **minimisatie** om een evenwichtige verdeling van belangrijke prognostische eigenschappen (studiecentrum, aard van de cardiovasculaire ziekte, ernst van slaperigheid overdag) tussen de twee studiegroepen te bekomen. Gezien de aard van de interventie kon de studie niet anders dan open-label uitgevoerd worden. De beoordeling van ernstige cardiovasculaire uitkomsten gebeurde wel door effectbeoordelaars die blind waren voor de toewijzing aan de studiegroepen. Op basis van

interimgegevens (25 tot 32% toename van het cardiovasculaire risico voor elke toename van 10 apneus/hypopneus per uur) werd het benodigde aantal deelnemers gereduceerd van 5 000 naar 2 500 patiënten om met voldoende power na 4,5 jaar een verschil van 25% in de samengestelde uitkomstmaat tussen beide onderzoeksgroepen te kunnen aantonen. De studie-uitval was beperkt en gelijk verdeeld tussen beide groepen. De onderzoekers gebruikten een intention-to-treat-analyse. Het studieprotocol bevatte enkele relevante sensitiviteitsanalyses, alsook een methode die de invloed van therapietrouw op de resultaten kan nagaan.

Interpretatie van de resultaten

Deze secundaire preventiestudie bij volwassenen met cardiovasculaire ziekte en obstructief slaapapnoesyndroom kon niet aantonen dat het risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen afneemt bij patiënten die behandeld worden met CPAP + usual care versus alleen usual care. Ook wanneer men therapietrouw in rekening bracht, bleek CPAP geen invloed te hebben op de primaire samengestelde uitkomstmaat. Theoretisch is het mogelijk dat voor deze propensity-score-matching de studie onvoldoende power had (n=561 patiënten in beide groepen) om een statistisch significant resultaat aan te tonen, maar het kleine verschil in absolute cijfers tussen beide groepen (15,3% versus 17,5%) doet vermoeden dat de kans op een klinisch relevant effect in een grotere studie weinig waarschijnlijk is. In een andere recente unicenter RCT met 224 patiënten met OSAS, die recent een revascularisatieprocedure wegens coronaire hartziekte ondergingen, kon met CPAP versus controle evenmin een verschil in een samengesteld cardiovasculair eindpunt (herhaling van revascularisatie, myocardinfarct, CVA, cardiovasculaire mortaliteit) na meer dan 2 jaar follow-up aangetoond worden (11). In deze studie kon men met een **Cox regressieanalyse** een statistisch significant effect aantonen wanneer patiënten CPAP gemiddeld ≥ 4 uur per nacht gebruikten in vergelijking met een gebruik van < 4 uur of geen gebruik. Gezien het brede betrouwbaarheidsinterval van dit resultaat moeten we voorzichtig zijn om hieruit conclusies te trekken. Bovendien waarschuwen de onderzoekers zelf voor een mogelijke selectiebias. Een andere RCT met 140 patiënten met een recent ischemisch CVA toonde wel een statistisch significante winst in cardiovasculaire mortaliteit maar niet voor een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit na 2 jaar follow-up (12). Een recente meta-analyse voegde alle RCT's samen die voor de behandeling van OSAS het effect van CPAP versus controle op cardiovasculaire uitkomstmaten vergeleek, zowel bij personen met als zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, en kon geen verschil in cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (8).

Zoals in eerder onderzoek (5,13,14) zag men ook hier met CPAP versus controle een sterkere daling van symptomen van slaperigheid overdag en een verbetering van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit en stemming.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie kon niet aantonen dat CPAP het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen doet dalen bij patiënten met OSAS en een coronaire of cerebrovasculaire voorgeschiedenis.

Voor de praktijk

Een behandeling met nasale continue, positieve druk in de luchtwegen (nasale CPAP) is op heden de eerstelijnsbehandeling van klinisch significant obstructief slaapapnoesyndroom (15). Om in aanmerking te kunnen komen voor een terugbetaling van nCPAP moet de diagnose van OSAS met een eerste polysomnografisch onderzoek bevestigd worden (**obstructieve apneu-hypopneu index (OAH)** $\geq 15,00$ /uur) en moet het positieve effect op ademhaling en slaapkwaliteit met een tweede polysomnografisch onderzoek aangetoond zijn (16). Er wordt geen rekening gehouden met de aanwezigheid van comorbiditeit, zoals cardiovasculaire ziekte. Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie levert geen argumenten aan om de aanbevelingen over OSAS en de huidige terugbetalingsmodaliteiten van het RIZIV aan te passen.

Referenties

1. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:720-8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783
2. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-4. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91799-G
3. Lee CH, Sethi R, Li R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2016;133:2008-17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392
4. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:131-7.
5. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Screening of obstructive sleep apnea in adults. evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;317:415-33. DOI: 10.1001/jama.2016.19635
6. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:115-22. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006
7. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7
8. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318:156-66. DOI: 10.1001/jama.2017.7967
9. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, et al. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax* 2011;66:213-9. DOI: 10.1136/thx.2010.152801
10. Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk. *Respirology* 2010;15:952-60. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01797.x
11. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:613-20. DOI: 10.1164/rccm.201601-0088OC
12. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015;24:47-53. DOI: 10.1111/jsr.12181
13. Pevernagie D, Poelman T. Met CPAP minder slaperig bij milde vorm van slaapapneesyndroom? *Minerva* 2007;6(7):108-9.
14. Marshall NS, Barnes M, Travier N, et al. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax* 2006;61:430-4. DOI: 10.1136/thx.2005.050583
15. Obstructief slaapapneesyndroom bij de volwassene. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 19/10/2015. Laatste review: 19/10/2015.
16. RIZIV. Obstructief slaapapneesyndroom: tegemoetkoming in de kosten van een thuisbehandeling met een nCPAP-toestel of met een mandibulair repositieapparaat. *Gezondheidszorg: kost en terugbetaling*. Laatste aangepast op 31 januari 2017.



Methodes om de betrouwbaarheid van observationele studies te vergroten: wat is de plaats van een instrumentele-variabele-analyse?

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Voor de meeste lezers trappen we een open deur in wanneer we zeggen dat gerandomiseerde gecontroleerde studies de hoeksteen vormen om de voor- en nadelen van interventies te onderzoeken. Daartegenover staat echter ook dat we in onze dagelijkse praktijkvoering herhaaldelijk ervaren dat klinisch relevante behandelingsvragen niet beantwoord kunnen worden met RCT's. Ofwel omdat de bestaande studies onbruikbaar zijn (te weinig patiënten, ondermaatse methodologie), of nog niet zijn uitgevoerd of... omdat ze niet uitvoerbaar zijn. Om bijvoorbeeld de effecten van een behandeling op (zeer) lange termijn te evalueren, of om (zeer) zeldzame ongewenste effecten van een behandeling op te sporen, zouden we duizenden deelnemers gedurende meerdere jaren moeten randomiseren, wat vaak praktisch, financieel en ethisch onmogelijk is. In dergelijke gevallen vormt observationeel onderzoek een belangrijk alternatief. Sommigen gaan nog verder en wijzen op de nadelen van RCT's, zoals de lage generaliseerbaarheid en de hoge kostprijs om observationeel onderzoek op de voorgrond te schuiven (1). Waar we observationeel onderzoek ook positioneren, de vraag blijft: zijn observationele gegevens over het effect van behandelingen betrouwbaar?

Het centrale probleem van observationeel onderzoek is de aanwezigheid van versturende factoren of **confounders**. In tegenstelling tot interventieel onderzoek zal bij observationeel onderzoek over het effect van een behandeling het wel of niet krijgen van de behandeling afhangen van de keuze van de patiënt en/of de arts zonder tussenkomst van de onderzoekers. Zo ontstaat er tussen de blootgestelde en de niet-blootgestelde groep, of eenvoudiger gezegd tussen de 'behandelings- en de controlegroep', een zeker onevenwicht in prognostische factoren dat het te onderzoeken effect kan beïnvloeden. Als we erin slagen om confounders, zoals leeftijd, geslacht, ziekte-ernst, comorbiditeit, op een accurate manier te meten, kunnen we vervolgens hun invloed op de uitkomst met verschillende statistische methodes neutraliseren. Sommige kwamen reeds aan bod in Minerva (2,3). Een recent artikel biedt ons een logisch overzicht van de meest gebruikte technieken (4). We hebben ze voor u hieronder samengevat.

Bij **stratificatie** verdeelt men alle onderzochte personen in homogene groepen (strata) voor telkens één prognostische factor (bijvoorbeeld <50 jaar en ≥ 50 jaar). Vervolgens berekent men het verschil in effect tussen de behandelings- en de controlegroep (geen behandeling of een andere behandeling) in alle strata om nadien al deze verschillen te combineren.

Stel: in een cohortonderzoek worden 100 personen wel (behandelingsgroep) en 100 personen niet (controlegroep) blootgesteld aan een behandeling tijdens een bepaald tijdsinterval. 80% van de behandelingsgroep is <50 jaar en 80% van de controlegroep is ≥ 50 jaar.

In de behandelingsgroep sterven 12 personen (8 zijn <50 jaar en 4 zijn ≥ 50 jaar) terwijl er in de controlegroep 18 personen (2 zijn <50 jaar en 16 zijn ≥ 50 jaar) sterven. Dat komt neer op een 'ongecorrigeerde' RR van $12\%/18\%=0,67$ of een 'ongecorrigeerde' RRR van 33% op overlijden in de behandelgroep.

Maar, wanneer we de 200 personen van het cohortonderzoek verdelen in een stratum <50 jaar en een stratum ≥ 50 jaar zien we:

- in het stratum <50 jaar: 8/80 overlijdens in de behandelingsgroep en 2/20 overlijdens in de controlegroep of een RR_1 van $10\%/10\%=1$
- in het stratum ≥ 50 jaar: 4/20 overlijdens in de behandelingsgroep en 16/80 overlijdens in de controlegroep of een RR_2 van $20\%/20\%=1$

De combinatie van RR_1 en RR_2 levert een 'gecorrigeerde' RR van 1 op. Rekening houdend met het verschil in leeftijd tussen de behandelingsgroep en de controlegroep leidt de behandeling dus niet tot een daling in mortaliteit.

Hoe meer prognostische factoren waarvoor men wil corrigeren, hoe meer strata men zal moeten voorzien (aantal strata=aantal factoren²). Vandaar dat het op een bepaald moment eenvoudiger wordt om gebruik te maken van een **multivariate regressieanalyse** (2). Door in deze vergelijking de waarde van alle confounders constant te houden kunnen we het eigenlijke effect van een interventie op de uitkomst inschatten. Wanneer de uitkomstmaat (of afhankelijke variabele) dichotoom is, spreken we van een **logistische regressieanalyse**. Voor continue uitkomstmaten gebruiken we een lineaire regressieanalyse en wanneer men wil weten in hoeverre de interventie een bepaalde gebeurtenis in de tijd uitstelt, past men een **Cox proportional hazards model** toe. Respectievelijk wordt het verband dan uitgedrukt in odds ratio (OR), absoluut risicoverschil (AR) en hazard ratio (HR).

Als we in verhouding tot het aantal observaties voor te veel confounders gaan corrigeren, zal de multivariate regressieanalyse tot weinig valide resultaten leiden. Dat probleem kan men opvangen door vooreerst aan elke patiënt een propensity score (0 tot 1) toe te kennen (3). Deze score, die de kans uitdrukt om een behandeling te krijgen, zal afhangen van andere prognostische factoren (bijvoorbeeld: ernstig zieke ouderen zullen vlugger behandeld worden dan minder ernstig zieke jongeren). Door te corrigeren voor deze score zullen we dus meteen voor veel prognostische factoren corrigeren zonder aan validiteit te moeten inboeten. Maar, hoeveel we ook corrigeren, toch zullen nog altijd 'onbekende' prognostische factoren voor een onevenwicht blijven zorgen. Houdt het verhaal hier op? Nee... In een observationele studie kunnen factoren voorkomen die samenhangen met het wel of niet krijgen van een behandeling maar níet geassocieerd zijn met de prognose. Deze instrumentele variabele zorgt er in feite voor dat de behandeling in zekere mate door toeval toegewezen werd (pseudorandomisatie) waardoor ook voor onbekende prognostische factoren een evenwicht in de onderzochte groepen kon ontstaan (5).

Stel: in een cohortstudie wordt 80% van de patiënten van centrum X behandeld met geneesmiddel A en 20% met geneesmiddel B terwijl in centrum Y 40% wordt behandeld met geneesmiddel A en 60% met geneesmiddel B. Als we aannemen dat patiënten toevallig in centrum X en Y terechtkomen en als andere aspecten van de behandeling niet verschillend zijn tussen centrum X en Y, dan kunnen we het verschil van 40% in gebruik van geneesmiddel A of B tussen de patiënten van beide centra beschouwen als een pseudorandomisatie.

Stel nu dat 48% van de patiënten uit centrum X klachtenvrij is versus 42% uit centrum Y, dan kunnen we het verschil van 6% in effect voor 40% toeschrijven aan het gebruik van geneesmiddel A in plaats van geneesmiddel B. Stel dat alle patiënten geneesmiddel A in plaats van geneesmiddel B hadden gekregen (100%), dan waren er naar schatting 15% ($6\%/0,40$) meer patiënten klachtenvrij geweest met geneesmiddel A in plaats van met geneesmiddel B.

Uit het bovenstaande fictieve voorbeeld kunnen we enkele belangrijke voorwaarden voor een betrouwbare instrumentele variabele afleiden:

- de onderzoekers moeten duidelijk rapporteren hoeveel patiënten de interventie wel en niet gekregen hebben
- er moet een substantieel verschil zijn in de status van de instrumentele variabele (bijvoorbeeld: duidelijk minder of meer kans op het krijgen van een interventie in ziekenhuis A versus ziekenhuis B)
- de instrumentele variabele zelf mag de uitkomst niet beïnvloeden (bijvoorbeeld: het mag niet zijn dat men in ziekenhuis A naast de onderzochte behandeling ook meer bijkomende

- behandelingen geeft die de genezing van patiënten kunnen beïnvloeden)
- de prognostische factoren moeten gelijk verdeeld zijn naargelang de status van de instrumentele variabele (bijvoorbeeld: het mag niet zijn dat ziekenhuis A vooral oudere patiënten opvangt).

Als we met deze voorwaarden rekening houden, kunnen er vijf soorten van instrumentele variabelen voorkomen: regionale verschillen in zorg, verschillende hospitaalgewoontes, verschillen in (huis-) artspraktijken (alle drie analoog met clusterrandomisatie), alsook de voorgeschiedenis van de patiënt die niet samenhangt met de onderzochte uitkomstmaat en de kalendertijd (zoals tijd tot goedkeuring van een geneesmiddel).

Omdat een instrumentele-variabele-analyse ook kan corrigeren voor niet-gemeten en onmeetbare confounders, zal de schatting dus dicht bij de waarheid liggen dan met andere technieken. Maar, hoe dicht? Dat kan dan weer alleen met gerandomiseerd onderzoek achterhaald worden...

Besluit

Er bestaat een breed arsenaal van statistische methodes om de resultaten van observationeel onderzoek betrouwbaarder te maken. Omdat een instrumentele-variabele-analyse ook corrigeert voor niet-gemeten en onmeetbare confounders, zullen de resultaten ervan meer aanleunen bij deze van een RCT.

Referenties

1. Goodman SN, Schneeweiss S, Baiocchi M. Using design thinking to differentiate useful from misleading evidence in observational research. *JAMA* 2017;317:705-7. DOI: 10.1001/jama.2016.19970
2. Poelman T. Het verschil tussen regressie en correlatie. *Minerva* 2016;15(2):51-3.
3. Poelman T. Propensity Score Matching. *Minerva* 2013;12(8):103.
4. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, et al. Adjusted analyses in studies addressing therapy and harm. *Users' guides to the medical literature. JAMA* 2017;317:748-59. DOI: 10.1001/jama.2016.20029
5. Boef AG, le Cessie S, Dekkers OM. Instrumentele-variabele-analyse. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013;157: A5481.