



# Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

## Inhoud oktober 2018 volume 17 nummer 8

### Duiding

- Is een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid veilig?  
Jan Verbakel 103
- Corticosteroïden nuttig voor de behandeling van acute urticaria?  
Emma Coussens en Hilde Lapeere 107

### Bondig

- Een familiale gedragsaanpak van obesitas bij kinderen  
Paul De Cort 110

# Is een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid veilig?

## Referentie

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3

## Duiding

Jan Verbakel, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven; Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford (UK)

## Klinische vraag

Wat is het effect van een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid op mortaliteit bij patiënten met een acute luchtweginfectie?

## Achtergrond

Procalcitonine, een voorloper van calcitonine, wordt vrijgegeven door menselijke epitheelcellen als reactie op een bacteriële infectie (1,2). Tijdens het herstel van de infectie treedt er vervolgens een snelle daling van procalcitonine op (3). Vandaar dat deze biomarker een aanvullende rol zou kunnen spelen bij de diagnose van bacteriële infecties en de beslissing om al dan niet antibiotica voor te schrijven (4). Acute luchtweginfecties behoren tot de meest voorkomende oorzaken van ziekenhuisopnames en mortaliteit en zijn bovendien geassocieerd met overmatig antibioticagebruik (5). Eerdere meta-analyses konden aantonen dat het gebruik van procalcitonine effectief was om het antibioticagebruik te beperken maar vonden onvoldoende bewijs over het effect van een procalcitonine-gestuurd beleid op vlak van klinische uitkomsten zoals mortaliteit (6). Omdat ze geen gebruik maakten van individuele patiëntengegevens, konden deze meta-analyses bovendien geen differentiatie van het effect maken in verschillende settings (eerste lijn, spoedgevallen, intensieve zorgen) en bij verschillende soorten infecties.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE en Embase (tot 10 februari 2017)
- geen restricties in taal en publicatiestatus.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies bij volwassenen met een bovenste of onderste acute luchtweginfectie, zoals pneumonie buiten of in het ziekenhuis, ventilator geassocieerde pneumonie, COPD-exacerbatie en bronchitis
- exclusiecriteria: pediatrische studies en studies waarbij men procalcitonine niet gebruikte om de start of de duur van een antibioticabehandeling te sturen
- uiteindelijk selecteerde men 26 studies, waarvan 2 studies in de eerste lijn, 11 op spoedgevallen en 13 op intensieve zorgen.

### Bestudeerde populatie

- 6 708 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 61 (SD 18) jaar, 57% mannen en 40% met een community-acquired pneumonie.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit en therapiefalen binnen de 30 dagen na randomisatie; definitie van therapiefalen varieerde van overlijden, ziekenhuisopname, optreden van complicaties, persisterende symptomen, toenemende of recidiverende infectie (nieuwe AB-kuur of dosisverhoging van bestaande AB-kuur) in de eerste lijn tot overlijden en toenemende of recidiverende infectie op intensieve zorgen
- secundaire uitkomstmaten: opstart van antibiotica, duur van antibioticagebruik (in dagen), totale blootstelling aan antibiotica (totaal aantal dagen antibiotica gedeeld door aantal patiënten), duur van ziekenhuisopname, (duur van) verblijf op intensieve zorgen, ongewenste effecten van antibiotica, aantal dagen met verminderde dagelijkse activiteiten
- analyse volgens intention to treat
- random-effects-model-analyse.

## Resultaten

- de mortaliteit binnen de 30 dagen na randomisatie was statistisch significant lager bij patiënten die men behandelde na een procalcitonine-bepaling versus een controlegroep zonder procalcitonine-bepaling (9% versus 10%); tussen beide groepen was er geen verschil in therapiefalen binnen de 30 dagen na randomisatie (*zie tabel*)
- in vergelijking met een controlegroep startte men in de groep met procalcitonine-bepaling minder antibiotica op (70% versus 86%), gaf men minder lang antibiotica (8,0 versus 9,4 dagen), waren patiënten minder lang blootgesteld aan antibiotica (5,7 versus 8,1 dagen) en waren er minder ongewenste effecten door antibioticagebruik (16% versus 22%); er waren geen verschillen in duur van ziekenhuisopname of duur van opname op intensieve zorgen (*zie tabel*).

Tabel. Verschil in primaire en secundaire uitkomstmaten tussen de groep met procalcitonine-bepaling en de controlegroep, uitgedrukt in odds ratio met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde.

primaire uitkomstmaten	odds ratio	95% betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
• mortaliteit binnen de 30 dagen	0,83	0,70 tot 0,99	0,037
• therapiefalen	0,90	0,80 tot 1,01	0,068
secundaire uitkomstmaten			
• opstart van antibiotica	0,27	0,24 tot 0,32	<0,0001
• duur van antibioticagebruik	-1,83	-2,15 tot -1,5	<0,0001
• totale blootstelling aan antibiotica	-2,43	-2,71 tot -2,15	<0,0001
• duur van ziekenhuisopname	-0,19	-0,96 tot 0,58	0,626
• duur van verblijf op intensieve zorgen	0,39	-0,81 tot 1,58	0,524
• nevenwerkingen van antibiotica	0,68	0,57 tot 0,82	<0,0001

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een antibioticabeleid dat gestuurd wordt door een procalcitonine-bepaling bij patiënten met een acute luchtweginfectie de totale blootstelling aan antibiotica vermindert, het aantal ongewenste effecten door antibiotica doet afnemen en de globale overleving doet toenemen. Een uitgebreide implementatie van procalcitonine-gebaseerde protocols bij patiënten met acute luchtweginfecties kan dus volgens hen het antibioticabeleid verbeteren met positieve effecten op klinische uitkomstmaten en op de huidige bedreiging van een toenemende resistentie voor antibiotica.

## Financiering van de studie

Onderzoeksbeurs van National Institute for Health Research (NIHR).

## Belangenconflicten van de auteurs

19 auteurs kregen in meer of mindere mate financiële steun voor dienstverlening, vergaderingen, lezingen of onderzoeksfinanciering van Thermo-Fisher, bioMérieux, Brahms, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Pfizer, Wyeth, Johnson & Johnson, Nektar-Bayer, Arpida, Janssen Cilag, Gilead, Astellas,

Orion Pharma, Novavax, Hologic, Gilead, and MedImmune, AstraZeneca, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, ADMA Biologics of Roche Pharmaceuticals.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De meerwaarde van een systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens ten opzichte van klassieke meta-analyses bestaat er onder andere in dat men een meer doorgedreven subgroepanalyse kan uitvoeren en het probleem van **heterogeniteit** tussen de studies op vlak van setting (eerste lijn, spoedgevallen, intensieve zorgen) en patiëntenpopulatie kan omzeilen (7). Van de 32 oorspronkelijke studies moesten de auteurs echter 4 studies excluderen omdat ze geen individuele patiëntengegevens aanleverden. Er bestaan echter methodologische technieken om de analyse van individuele patiëntengegevens te combineren met resultaten uit geaggregeerde data, om zo de kans op **selectiebias** te beperken (8).

De methodologische kwaliteit van de verschillende studies was matig tot hoog. Tussen de studies varieerde de opvolgingsgraad van het procalcitonine-protocol van 44 tot 100%. In een **sensitiviteitsanalyse** kon men echter geen verschil in uitkomstmaten tussen hoge en lage opvolging vaststellen. In de helft van de studies gebeurde de verificatie van de uitkomstmaten niet door een geblindeerde effectbeoordelaar en werden de uitkomstmaten dus geïnterpreteerd met kennis van alle beschikbare informatie over de patiënt inclusief het resultaat van de procalcitoninebepaling. Dat kan in deze studies tot een aanzienlijke **bias** geleid hebben. Tot slot is er onvoldoende eenduidigheid over welk type zorg (al dan niet suboptimaal) er werd verleend aan de patiënten in de controlegroep van de verschillende geïncludeerde studies. Dat maakt het moeilijk om het effect van de interventie juist te beoordelen.

### Interpretatie van de resultaten

Op basis van de resultaten van hun meta-analyse met individuele patiëntengegevens besluiten de onderzoekers dat een procalcitonine-gestuurd antibioticabeleid bij patiënten met acute luchtweginfecties de algemene overleving statistisch significant verbetert. Na inclusie van alle studies (dus ook de studies zonder individuele patiëntengegevens) in een klassieke meta-analyse (die men dus mag beschouwen als een sensitiviteitsanalyse) bleek de winst in mortaliteit niet langer statistisch significant te zijn. Dit relateert sterk de bevindingen van deze meta-analyse. De daling in mortaliteit bleek wel consistent te zijn in de verschillende subgroepen qua setting en type infectie, maar was door een tekort aan power in de verschillende subgroepen niet langer statistisch significant. Voor de eerste lijn kon men deze uitkomstmaat trouwens niet analyseren omdat er zich slechts één sterfgeval voordeed. Het effect op de mortaliteit was het grootst op de afdeling intensieve zorgen. In de meest recente grootschalige studie bij patiënten op intensieve zorgen zag men een verminderde mortaliteit wanneer het beleid zich baseerde op de procalcitonine-resultaten. De absolute mortaliteitsreductie bedroeg 5,4% (95% BI van 1,2 tot 9,5%) (9).

In de groep met een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid zag men een statistisch significante daling van de totale blootstelling aan antibiotica. In de eerste lijn en in geval van bronchitis was dat vooral gelinkt aan een verminderd opstarten van antibiotica. Op intensieve zorgen en in geval van community-acquired pneumonie was dat vooral toe te schrijven aan een kortere duur van een behandeling met antibiotica. Vermoedelijk leidt de snelle expressie van procalcitonine bij een bacteriële infectie (wanneer de symptomen nog relatief aspecifiek zijn) tot het vroegtijdig identificeren van patiënten met een bacteriële infectie en een performanter antibioticumbeleid in de eerste lijn. Het is momenteel echter niet duidelijk in hoeverre een algoritme met procalcitonine hier betere resultaten geeft dan een algoritme met CRP. Een eerdere meta-analyse kon alleszins geen verschil in diagnostische waarde van beide laboratoriumtesten voor de diagnose van ernstige infecties bij kinderen in de eerste lijn aantonen (10).

## Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens toont weinig overtuigend aan dat een procalcitonine-gestuurd antibioticumbeleid leidt tot een daling van de

mortaliteit en een afname van de blootstelling aan antibiotica in verschillende settings en voor verschillende types van infectie. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van procalcitonine in de eerste lijn voor de diagnose en het antibioticabeleid bij acute luchtweginfecties is noodzakelijk.

## Voor de praktijk

Voor het diagnostisch beleid bij volwassenen met acute respiratoire klachten wordt in de eerste lijn naast een grondig klinisch onderzoek (tachypnee, tachycardie, abnormale bevindingen bij longauscultatie, zuurstofsaturatie <92%) het gebruik van CRP aanbevolen om pneumonie aan te tonen of uit te sluiten (11,12). De bepaling van CRP zou vooral nuttig zijn bij matig zieke patiënten met ziekteverschijnselen die kunnen wijzen op een pneumonie (12). De klinische relevantie van het bepalen van CRP om een pneumonie in de eerste lijn uit te sluiten blijft echter onduidelijk (13). Wel is aangetoond dat een bijkomende CRP-bepaling het gebruik van antibiotica in de eerste lijn doet dalen (14,15). Procalcitonine wordt tot op heden in de eerste lijn niet gebruikt bij de diagnose van luchtweginfecties. Er is verder onderzoek in de eerste lijn nodig naar de effectiviteit van klinische beslisregels op basis van klinische tekens en symptomen, al dan niet aangevuld met CRP en/of procalcitonine, op klinisch relevante uitkomstmaten en in combinatie met een grondige kosten-batenanalyse.

## Referenties

1. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107
2. Schuetz P, Christ-Crain M, Mueller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009;139:318-26. DOI: 10.4414/smw.2009.1258
3. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009;13:R38. DOI: 10.1186/cc7751
4. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7
5. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28. DOI: 10.1056/NEJMra1312885
6. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322-31. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318
7. Chevalier P. Meta-analyse op basis van individuele gegevens: voordelen en beperkingen. *Minerva* 2010;9(8):96.
8. Riley RD, Dodd SR, Craig JV, Thompson JR, Williamson PR. Meta-analysis of diagnostic test studies using individual patient data and aggregate data. *Stat Med* 2008;27:6111-36. DOI: 10.1002/sim.3441
9. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
10. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082. DOI: 10.1136/bmj.d3082
11. Acute hoest. *Domus Medica* 2002. Laatste update 1/04/2011. EBPracticenet.
12. Verheij TJ, Hopstaken RM, Prins JM, et al. NHG-Standaard Acuut hoesten (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2011;54:68-92.
13. Aabenhuis R, Jensen JU, Jorgensen KJ, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub2
14. De Sutter A. Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? *Minerva* 2010;9(5):54-5.
15. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374. DOI: 10.1136/bmj.b1374

# Corticosteroiden nuttig voor de behandeling van acute urticaria?

## Referentie

Barniol C, Dehours E, Mallet J, et al. Levocetirizine and prednisone are not superior to levocetirizine alone for the treatment of acute urticaria: a randomized double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med* 2018;71:125-31.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.006

## Duiding

Emma Coussens en Hilde Lapeere, Dienst Dermatologie, UZ Gent

## Klinische vraag

Versnelt het toevoegen van prednison aan antihistaminica de afname van jeuk bij patiënten met acute urticaria zonder angio-oedeem?

## Achtergrond

Niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica vormen de hoeksteen voor de behandeling van acute urticaria (1,2). Een korte kuur met orale corticosteroiden wordt aanbevolen om de ziekteduur en de activiteit van ernstige acute urticaria te reduceren (1,2). Tot op heden suggereerden slechts twee studies, één RCT en één cohortstudie, dat corticosteroiden effectief zijn voor de behandeling van acute urticaria (3,4). Er is dus dringend nood aan nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studies om het effect van corticosteroiden te bestuderen bij patiënten die met tweede generatie H<sub>1</sub>-antihistaminica behandeld worden.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 100 patiënten van 18 jaar of ouder (mediaan 27 jaar) en een ongeveer gelijke geslachtsverdeling, die zich op de spoedgevallendienst van een universitair ziekenhuis presenteren met een acute gegeneraliseerde rash van  $\leq 24$ u, gekenmerkt door vluchtige kwaddels en jeuk
- exclusiecriteria: angio-oedeem, anafylaxie, koorts, gebruik van antihistaminica of corticosteroiden gedurende 5 dagen die voorafgingen aan de aanmelding op de spoedgevallendienst, bekende allergie voor de studiemedicatie, diabetes, chronisch respiratoir falen, cardiaal of renaal falen, actieve gastro-intestinale ulcera, zwangerschap of borstvoeding, inclusie in een andere studie.

### Onderzoeksoepzet

Prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met twee parallelle groepen:

- interventiegroep (n=50): kreeg oraal levocetirizine 5 mg per dag gedurende 5 dagen + prednison 40 mg per dag gedurende 4 dagen
- controlegroep (n=50): kreeg oraal levocetirizine 5 mg per dag gedurende 5 dagen + placebo gedurende 4 dagen
- patiënten werden 1 uur na de eerste toediening van de medicatie klinisch opgevolgd op de spoedgevallendienst en de verdere opvolging verliep telefonisch op dag 2, 5, 15 en 21 na ontslag op de spoedgevallendienst.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verlichting van de jeuk 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst; gemeten op een numerieke schaal van 0 tot 10
- secundaire uitkomstmaten: volledig verdwijnen van de rash, percentage patiënten met herval, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse.

## Resultaten

- follow-upgegevens waren beschikbaar op dag 2, 5, 15, en 21 voor respectievelijk 100, 88, 85 en 92 patiënten; 41 patiënten (82%) in de prednisongroep en 39 patiënten (78%) in de placebogroep voltooiden hun behandeling en waren op dag 21 beschikbaar voor follow-up
- 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst was de numerieke schaal voor jeuk gedaald tot 0 op 10 bij 62% van de patiënten in de prednisongroep versus 76% van de patiënten in de placebogroep (dus bij 14% met 95% BI van -31% tot 4% minder patiënten in de prednisongroep)
- 2 dagen na het bezoek op de spoedgevallendienst was de rash verdwenen bij 70% van de patiënten in de prednisongroep versus 78% van de patiënten in de placebogroep (dus bij 8% met 95% BI van -25% tot 9% minder patiënten in de prednisongroep)
- 15 patiënten (30%) in de prednisongroep en 12 patiënten (24%) in de placebogroep rapporteerden herval (dus 6% met 95% BI van -11% tot 23% meer in de prednisongroep)
- in beide groepen werden telkens bij 7 patiënten (14%) milde ongewenste effecten gerapporteerd; er waren geen ernstige ongewenste effecten in beide groepen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van prednison de symptomatische en klinische respons van acute urticaria op levocetirizine niet verbetert. Deze studie biedt dus geen ondersteuning voor de toevoeging van corticosteroiden aan H<sub>1</sub>-antihistaminica als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem.

## Financiering van de studie

French society of Emergency Medicine, Toulouse University Hospital.

## Belangenconflicten van de auteurs

Geen van de auteurs verklaarde belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Zowel randomisatieproces als **concealment of allocation** zijn correct beschreven. Om zowel artsen als patiënten te blinderen gebruikte men identieke capsules voor prednison en placebo. De patiënten werden tijdens de follow-up opgebeld door steeds dezelfde onderzoeker die blind was voor de groepsverdeling en een numerieke schaal voor het objectiveren van de jeuk gebruikte. Op die manier kon men een belangrijke bron van **rapporteringsbias** vermijden. Om de meerwaarde van een bijkomende behandeling met corticosteroiden met voldoende **power** te kunnen aantonen berekende men een steekproefgrootte op basis van de resultaten van eerder onderzoek. Daarin werd aangetoond dat een complete remissie van acute urticaria na drie dagen te verwachten is bij 66% van de patiënten onder H<sub>1</sub>-antihistaminica en bij 94% van de patiënten onder corticosteroiden (4) en dat het grootste verschil tussen H<sub>1</sub>-antihistaminica en corticosteroiden plaatsvindt binnen de 2 dagen na de start van de behandeling (3). De onderzoekers haalden de vooropgestelde steekproefgrootte maar de succesratio voor prednison viel lager uit dan verwacht.



## Interpretatie van de resultaten

Deze studie kon geen toename in het verdwijnen van acute urticaria aantonen bij patiënten die naast een behandeling met H<sub>1</sub>-antihistaminica een bijkomende behandeling met corticosteroiden kregen. Er was wel een grote studie-uitval wat de kans deed dalen om een effect van prednison te demonstrenen in de **intention-to-treat-analyse**. Een **per protocolanalyse** met exclusie van patiënten die de medicatie stopten of niet de toegewezen behandeling volgden, kon het uitblijven van een bijkomend effect met prednison echter wel bevestigen. Deze resultaten contrasteren met deze van eerder onderzoek waar wel een effect met corticosteroiden aangetoond kon worden. In een gelijkaardige gerandomiseerde gecontroleerde studie met slechts 43 patiënten op spoedgevallen zag men na 2 en 5 dagen wel een toename in symptomatische en klinische respons van acute urticaria op H<sub>1</sub>-antihistaminica wanneer de patiënten 4 dagen prednison innamen. Het gunstige resultaat in deze studie zou echter het gevolg kunnen zijn van een minder goede respons op eerste generatie H<sub>1</sub>-antihistaminica die men gebruikte (2). De andere studie was een niet-gerandomiseerde cohortstudie waaruit we weinig kunnen concluderen (4). Niettegenstaande de studie plaatsvond op spoedgevallen, zijn de resultaten waarschijnlijk wel extrapoleerbaar naar de eerste lijn omdat het gaat om patiënten met recent ontstane nog niet behandelde acute urticaria zonder angio-oedeem. Bovendien hadden ze eerder een lichte tot matige vorm van urticaria. De mediane score voor jeuk was 7 (IQR 5 tot 8) en mediaan was er ongeveer 30% (IQR 10 tot 50) van het lichaamsoppervlak aangedaan. Wat de extrapoleerbaarheid echter wel bemoeilijkt, is de sterk geselecteerde studiegroep. Van de 710 patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie werden er uiteindelijk slechts 100 gerandomiseerd. 412 patiënten vielen uit na het toepassen van de exclusiecriteria. Daarvan hadden er 116 reeds H<sub>1</sub>-antihistaminica of corticosteroiden gebruikt en bij 103 was de rash al langer dan 24 uur aanwezig.

Tot slot weten we niets over het effect van jeukstillende topica omdat men deze gegevens niet verzameld heeft. Door de randomisatie zal ook deze variabele vermoedelijk wel gelijk verdeeld zijn tussen beide studiegroepen.

## Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde RCT kunnen we besluiten dat het als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem niet aangewezen is om orale corticosteroiden te associëren aan H<sub>1</sub>-antihistaminica.

## Voor de praktijk

Als hoeksteen voor de behandeling van urticaria in de eerste lijn worden niet-sederende H<sub>1</sub>-antihistaminica aanbevolen. Initieel gebruikt men een normale dosis tot wanneer de urticaria verdwenen zijn. Bij onvoldoende respons kan men de dosis tot het tweevoudige of viervoudige verhogen. Bij ernstige symptomen kunnen systemische corticosteroiden voorgeschreven worden. Deze aanbevelingen zijn grotendeels gebaseerd op consensus (1,2). De huidige studie toont aan dat het als eerstelijnsbehandeling van acute urticaria zonder angio-oedeem niet aangewezen is om corticosteroiden te associëren aan H<sub>1</sub>-antihistaminica.

## Referenties

1. Urticaria (netelroos). Duodecim Medical Publications. EBPracticeNet 30/05/2017.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87. DOI: 10.1111/all.12313
3. Pollack CV, Romano TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med* 1995;26:547-51. DOI: 10.1016/S0196-0644(95)70002-1
4. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-7. DOI: 10.2340/0001555576295297





### Een familiale gedragsaanpak van obesitas bij kinderen

#### Referentie

Wilfley DE, Saelens BE, Stein RI, et al. Dose, content, and mediators of family-based treatment for childhood obesity. A multisite randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2017;171:1151-9. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2960

#### Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

In een vorige bijdrage van Minerva (1) gaven we duiding bij een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie (2) die het effect van zelfregulatie met kleine of grote aanpassingen in calorie-inname en fysieke activiteit onderzocht bij jongvolwassenen. Vooral een sterke daling in calorie-inname (500-1000 kcal minder per dag) en een forse toename in fysieke activiteit (tot 250 min/week) leidden op korte tijd tot een gewichtsdaling. We stelden echter vragen bij de klinische relevantie en de duurzaamheid van dit resultaat. Bovendien wezen we op het toegenomen risico op het ontstaan van eetstoornissen door een (te) sterke focus op gewichtsdaling (3). Een recente systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration (4) kwam tot het besluit dat een behandeling die gelijktijdig focust op dieet, fysieke activiteiten en gedragstherapie bij kinderen tussen 6 en 11 jaar (mediaan 10 jaar) met obesitas leidt tot een gemiddelde daling van de BMI van  $-0,53 \text{ kg/m}^2$  (95% BI van  $-0,82$  tot  $-0,24$ ,  $p < 0,00001$ ;  $N=24$  studies met  $n=2785$  kinderen) en een gemiddeld gewichtsverlies van  $-1,45 \text{ kg}$  (95% BI van  $-1,88$  tot  $-1,02$ ,  $p < 0,00001$ ;  $N=17$  studies met  $n=1774$  kinderen). De graad van evidentie was laag tot zeer laag door het hoge risico op **performance** en **detection bias** in een belangrijk deel van de studies en door de inconsistentie van de studieresultaten. Bovendien was de follow-up in sommige studies beperkt tot slechts 6 maanden.

Een recente parallelle groepen RCT (5) selecteerde 172 ouder-kind-paren. De kinderen waren tussen 7 en 11 jaar oud, hadden een gewicht  $\geq 85^{\text{ste}}$  percentiel voor leeftijd en geslacht en hadden minstens één ouder met een BMI  $\geq 25$ . Na een periode van 4 maanden familie-gebaseerde gedragstherapie (FGT) die bestond uit wekelijkse sessies van 30 minuten met familie en van 45 minuten in afzonderlijke kind- en oudergroepen waarin men praktische vaardigheden aanleerde voor de aanpassing van dieet en bewegingsactiviteiten (bekrachtiging, stimuluscontrole, planning, hervalpreventie...), werd de onderzoekspopulatie gedurende 8 maanden verdeeld in 3 groepen:

- een controlegroep ( $n=57$ ) die aanvullende informatie kreeg over voeding en beweging en deelnam aan workshops over koken, winkelen in een grootwarenhuis en stretching
- een groep met lage therapie-intensiteit ( $n=56$ ) die een tweewekelijkse sessie kreeg (30 minuten met familie en 75 minuten in afzonderlijke kind- en oudergroepen) met focus op het optimaliseren van de sociale en de fysieke omgeving (thuis, school, werk, restaurant, vrienden) om een gezonde leefstijl en gewichtsreductie te bevorderen; zowel ouder als kind werden gewogen tijdens iedere sessie
- een groep met hoge therapie-intensiteit ( $n=59$ ) die dezelfde sessies wekelijks kreeg, waardoor de motivatie en het verwerven van de aangeleerde vaardigheden (zoals omgaan met negatieve reacties van peers, uitbouwen van een familiale omgeving die gezond gedrag ondersteunt) intenser was; ook hier woog men ouder en kind tijdens iedere sessie.

Als primaire uitkomstmaat kozen de onderzoekers voor het percentage kinderen met overgewicht, gedefinieerd als een BMI boven het gemiddelde voor leeftijd en geslacht volgens een gevalideerde tabel (6), wat voor deze studie bijzonder relevant was omdat 50% van de geïncludeerde patiënten in het

hoogste gewichtspercentiel vertoefde. Als secundaire uitkomstmaat hanteerde men een vermindering van minstens 9% in lichaamsgewicht ten opzichte van de beginsituatie. Een meta-analyse kon aantonen dat deze daling geassocieerd is met een verbetering van het cardiovasculaire risico (7). Ten opzichte van de controlegroep zag men tussen 4 en 12 maanden 6,71% (met 95% BI van -9,57 tot -3,84;  $p < 0,001$ ) minder kinderen met overgewicht in de hoog intensieve therapiegroep en 3,34% (met 95% BI van -6,21 tot -0,47;  $p = 0,02$ ) minder in de laag intensieve therapiegroep. Men zag een klinisch relevante gewichtsreductie van 9% bij 82% van de kinderen in de hoog intensieve therapiegroep versus 64% in de laag intensieve therapiegroep (verschil van 18% met 95% BI van 1 tot 34%;  $p = 0,03$ ; NNT=6) en 48% in de controlegroep (verschil van 34% met 95% BI van 16% tot 51%;  $p < 0,001$ ; NNT=3).

Deze RCT is van goede methodologische kwaliteit, behalve dat er **selectiebias** mogelijk is omdat men alleen vrijwillige, dus gemotiveerde deelnemers, rekruteerde. Over de blinding hebben we geen gegevens en er is een verschil in basiskenmerken tussen de verschillende behandelingsgroepen wat betreft de aanwezigheid van ernstige obesitas (opvallend hoger in de groep met hoge therapie-intensiteit). We kunnen ons ook afvragen of deze gunstige resultaten zullen standhouden op langere termijn, met of zonder continue therapeutische ondersteuning. Deze studie biedt wel belangrijke informatie over een dosisrespons van uitgebreide gedrags- en systeemtherapie op gewichtsreductie. Nieuw is ook dat deze studie niet alleen focust op gewichtsreductie (alhoewel de weegschaal toch nog prominent aanwezig blijft bij elke therapiesessie), maar dat ook veel aandacht wordt geschonken aan contextuele verbeteringen zoals hulp bij gezonde voeding en eetgewoonten binnen het gezin, aandacht voor (niet) stigmatiseren, geestelijk en lichamelijk welgevoelen, lichaamsbeeld, betrekken van school en vrije tijd omgeving enzovoort. Het is jammer dat in deze studie geen gegevens werden verzameld over een eventuele verbetering van het algemeen welbevinden van kind en ouders. Het verschuiven van de behandelingsfocus van een loutere gewichtsreductie naar een verbetering van de algemene gezondheid en het welgevoelen als motor voor de benadering van obesitas, komt immers meer en meer op de voorgrond als nieuw paradigma (8).

## Besluit

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat een familiale gedragsmatige aanpak leidt tot een statistisch significante gewichtsreductie bij kinderen met obesitas.

## Voor de praktijk

Naast het wijzigen van eetgewoonten, het bestrijden van sedentariteit en het aanmoedigen van lichamelijke activiteiten wijst de aanbeveling van Domus Medica over obesitas bij kinderen op het belang van een gedragswijziging van het hele gezin en van de omgeving (9). De huidige studie bevestigt het nut van een familiale, gedragsmatige aanpak. Implementatie van deze aanpak veronderstelt multidisciplinaire samenwerking, deskundigheidsbevordering van de eerstelijnsactoren en beleidsmatige ondersteuning. De draaiboeken van eetexpert.be (voor huisartsen, diëtisten, CLB artsen, psychologen) kunnen hiervoor een goede leidraad voor de praktijk vormen (10).

**Referenties** zie website