



Inhoud november 2023 volume 22 nummer 9

Duiding

- Geen verlaagde mortaliteit met een regelmatige consumptie van een kleine hoeveelheid alcohol
Jean-Paul Sculier 197
- Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie bij kinderen: is een 3-daagse kuur even werkzaam als een langere kuur?
Stéphanie Valentin 200
- Wat is de werkzaamheid van antihistaminica voor de preventie van reisziekte bij volwassenen en kinderen jonger dan 18 jaar?
Annick Nonneman 205
- Wat is het voordeel van een draagbare luchtreiniger voor ex-rokers met COPD?
Thérèse Leroy 211
- Wat is de diagnostische waarde van het buikgevoel van huisartsen bij het opsporen van kanker en ernstige aandoeningen?
Louise Joly 215

Geen verlaagde mortaliteit met een regelmatige consumptie van een kleine hoeveelheid alcohol

Referentie

Zhao J, Stockwell T, Naimi T, et al. Association between daily alcohol intake and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analyses. JAMA network open 2023;6:e236185. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6185
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.6185>

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp..

Klinische vraag

Is er een verband tussen de consumptie van een bepaalde hoeveelheid alcohol per dag en de globale mortaliteit bij volwassenen?

Achtergrond

Overmatig alcoholgebruik is een reëel probleem voor de volksgezondheid. Volgens een eerdere duiding in Minerva is de opsporing (1,2) alsook de behandeling (3,4) in de huisartsenpraktijk niet eenvoudig. De vraag vanaf welke hoeveelheid er een schadelijk effect op de gezondheid waar te nemen is, blijft voor veel controverse zorgen gezien de moeilijkheid om kwaliteitsvolle studies over dit onderwerp te verrichten en gezien het industriële lobbywerk om de verkoop van alcoholhoudende dranken te vrijwaren (5). Sommige gegevens wijzen op een gunstig effect van een matige dosis alcohol op het cardiovasculaire risico (6,7). Maar er is sprake van bias en niet alle studies ondersteunen deze gegevens. Zo heeft een groep onderzoekers geen beschermend effect kunnen aantonen van kleine doses alcohol op de totale mortaliteit in een eerste systematische review met meta-analyse (8). Dezelfde groep heeft deze review geüpdatet met enkele methodologische verfijningen (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed
- Web of Science
- handmatig zoeken in geselecteerde referenties
- publicatiedata: 1980 tot juli 2021.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve of retrospectieve observationele studies over het verband tussen de globale mortaliteit en het alcoholgebruik, gepubliceerd in het Engels
- exclusiecriteria: elk artikel dat niet voldeed aan deze inclusiecriteria
- uiteindelijke inclusie van 107 studies waaronder 20 nieuwe ten opzichte van de vorige review uit 2016, met 724 schattingen van de risicoverhouding (risk ratio) tussen het alcoholgebruik en de globale mortaliteit.

Bestudeerde populatie

- 4 838 825 personen van alle leeftijden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: globale mortaliteit ten opzichte van niet-drinkers voor:
 - voormalige drinkers (dus die nu niets meer drinken)

- gelegheidsdrinkers (<9,1 g per week)
- klein volume (1,3-24,0 g per dag)
- matig volume (25,0-44,0 g per dag)
- groot volume (45,0-64,0 g)
- de grootste drinkers (≥65,0 g per dag).
- correctie van de resultaten voor variatie tussen de studies en potentiële confounders.

Resultaten

- in totaal 425 564 sterfgevallen
- ten opzichte van niet-drinkers zag men een:
 - niet-significante toename van het globale overlijdensrisico bij drinkers van 25 tot 44 g per dag: RR 1,05 met 95% BI van 0,96 tot 1,14; p=0,28
 - significant verhoogd risico bij drinkers van 45 tot 64 en 65 gram of meer per dag: RR 1,19 met 95% BI van 1,07 tot 1,32 en 1,35 met 95% BI van 1,23 tot 1,47; p=0,001
 - significant hoger overlijdensrisico bij vrouwen die alcohol drinken versus vrouwen die niets van alcohol drinken in de loop van hun leven: RR 1,22 met 95% BI van 1,02 tot 1,46; p=0,03; in tegenstelling tot mannen is bij vrouwen het risico al significant bij een matig gebruik (25 tot 44 g per dag), namelijk RR van 1,21 met 95% BI van 1,08 tot 1,36 bij vrouwen versus RR van 1,01 met 95% BI van 0,93 tot 1,10 bij mannen.

Besluit van de auteurs

Een laag of matig dagelijks alcoholgebruik is niet significant gecorreleerd aan een hoger globaal overlijdensrisico, terwijl er een verhoogd risico bestaat voor alle hogere niveaus van alcoholconsumptie. Bij vrouwen ligt de drempel lager dan bij mannen.

Financiering van het onderzoek

Dit onderzoek werd gedeeltelijk gefinancierd door CCSA in het kader van een Health Canada grant.

Belangenverstrengeling bij de auteurs

Eén auteur meldde persoonlijke honoraria te hebben ontvangen van ambtenaren van de Ontario Public Servants Employees Union. Een andere auteur verklaarde subsidies te ontvangen van het Canadian Centre on Substance Use and Addiction (CCSA). Er werden geen andere verklaringen gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om meta-analyses op basis van studies die zijn gepubliceerd in de literatuur en niet op basis van individuele patiëntgegevens. De auteurs hebben zich gehouden aan de richtlijnen van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Twee auteurs selecteerden de studies onafhankelijk van elkaar en drie auteurs extraheerden de gegevens. Er werd geen enkel bewijs van publicatiebias gevonden, noch bij het nakijken van symmetrie in de **funnel plot**, noch met een lineaire regressieanalyse volgens Egger. Er werd een significante statistische heterogeniteit waargenomen voor alle categorieën van alcoholconsumptie, bevestigd zowel door de Q-test als door de I²-toets. Bij detectie van heterogeniteit gebruikte men mixed models voor de schatting van het relatieve risico (RR). Wegens de significante heterogeniteit werden mixed-effects regressieanalyses uitgevoerd waarbij men de alcoholconsumptie categorieën en de controlevariabelen behandelde als fixed-effects met een random studie-effect.

Bespreking van de resultaten

De auteurs hebben zich beperkt tot schriftelijke publicaties in het Engels. De geografische herkomst van de studies was gevarieerd: 41 uit Noord- en Midden-Amerika, 53 uit Europa (gecombineerd met Australië) en 14 uit Azië. De resultaten werden gecorrigeerd voor potentiële confounders, met name de mediane verdeling voor leeftijd en geslacht, bias bij de indeling van drinkers in een van de vooraf

bepaalde groepen, het land waarin het onderzoek werd verricht, het aantal jaren opvolging en het al of niet corrigeren voor confounders in de oorspronkelijke studies (hartproblemen, sociale status, ras, dieet, beweging, BMI en rookstatus). Er gebeurde geen geografische analyse van de subgroepen. Dit punt had nochtans meer aandacht verdiend, aangezien er grote demografische verschillen bestaan tussen de populaties, zoals aangetoond in een recente Duitse studie over het cardiovasculaire risico (10). De classificatie van proefpersonen volgens hun alcoholgebruik is een potentiële oorzaak van bias. De definitie van een geheelonthouder of gelegenheidsdrinker kan immers variëren. Ook de leeftijd op het moment van inclusie en de duur van de follow-up kunnen een invloed hebben op de resultaten. In een subgroep van studies met deelnemers tot 56 jaar die ten minste 10 jaar werden gevolgd, vertoonden de gelegenheidsdrinkers en matige drinkers na correctie geen verhoogd overlijdensrisico. Het risico was daarentegen veel groter voor een hogere consumptie ten opzichte van geheelonthouders en ook de risicoschattingen waren aanzienlijk hoger dan de algemene resultaten voor een hoge consumptie. Bovendien waren de geïncludeerde studies gespreid over meer dan 40 jaar, waardoor er veranderingen als gevolg van nieuwe levensstijlen mogelijk zijn.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

De Amerikaanse aanbevelingen ‘Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025’ opgenomen door de ‘US Preventive Services Task Force’ in de richtlijnen voor levensstijl stellen dat volwassenen op de wettelijk toegelaten leeftijd voor alcoholconsumptie ervoor kunnen kiezen om niet te drinken of matig te drinken door de consumptie te beperken tot 2 glazen of minder per dag voor mannen en 1 glas of minder per dag voor vrouwen (11,12). Minder drinken is beter voor de gezondheid dan meer drinken. Sommige volwassenen zouden geen alcohol mogen drinken, zoals zwangere vrouwen. In België beveelt de Hoge Gezondheidsraad in 2018 aan om het alcoholgebruik te beperken (omdat elk alcoholgebruik een weerslag heeft op de gezondheid), geen alcohol te drinken vóór de leeftijd van 18 jaar, niet meer te drinken dan 10 standaardeenheden alcohol per week, het alcoholgebruik te spreiden over meerdere dagen, meerdere alcoholvrije dagen per week te plannen. Vrouwen die zwanger zijn, het wensen te worden of borstvoeding geven, mogen geen alcoholhoudende dranken drinken (13).

Besluit van Minerva

Uit deze prospectieve observationele studie blijkt dat een lage of matige dagelijkse alcoholconsumptie niet significant gepaard gaat met een globaal overlijdensrisico, terwijl er wel een verhoogd risico bestaat bij een hogere alcoholconsumptie. De schadelijke drempel ligt lager bij vrouwen dan bij mannen. Uit deze studie kunnen we niets besluiten over een mogelijks beschermend effect van lage doses alcohol tegen cardiovasculaire complicaties. In het kader van deze specifieke context zou een gelijkaardige analyse moeten uitgevoerd worden.

Referenties: zie website

Antibioticabehandeling voor community acquired pneumonie bij kinderen: is een 3-daagse kuur even werkzaam als een langere kuur?

Referentie

Li Q, Zhou Q, Florez ID, et al. Short-course vs long-course antibiotic therapy for children with nonsevere community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2022;176:1199-1207. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4123

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is een 3-daagse kuur even werkzaam als een langere kuur met antibiotica voor de behandeling van community acquired pneumonie bij kinderen?

Achtergrond

Community acquired pneumonie (CAP) is een van de meest voorkomende en ernstige infectieziekten bij kinderen (1). Hoewel het meestal gaat om een virale etiologie zijn de meeste sterfgevallen te wijten aan een bacteriële infectie (1,2). Een veilige en werkzame antibioticabehandeling is daarom een belangrijk aandachtspunt in het kader van de volksgezondheid (3). Een korte kuur geeft aanleiding tot een betere therapietrouw, minder ongewenste effecten en minder antibioticaresistentie en beperkt ook de kosten van de behandeling. Een te korte kuur daarentegen kan leiden tot therapiefalen, verminderde longfunctie en zelfs overlijden (4). De WHO (5) beveelt momenteel een 3-daagse kuur amoxicilline aan voor de behandeling van pneumonie met tachypneu bij immunocompetente kinderen, en van 5 dagen voor een pneumonie die gepaard gaat met supraclaviculaire intrekkingen. Een systematische review van de verschillende aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van community-acquired pneumonie bij kinderen toonde aan dat er grote verschillen bestaan zowel op het vlak van de diagnose (zuurstofsaturatie, inflammatoire eiwitten) als op vlak van de duur van de antibioticabehandeling (6). Een in 2008 verschenen Cochrane review van de Cochrane Collaboration concludeerde dat een 3-daagse antibioticakuur even werkzaam is als een 5-daagse kuur (7). Andere reviews die sindsdien zijn gepubliceerd, tonen aan dat met korte kuren (3 dagen) meer antibioticabehandelingen falen dan met lange kuren (5 tot 10 dagen). Minerva nam in 2021 de duur van antibioticabehandelingen voor community-acquired pneumonie bij volwassenen (8,9) reeds onder de loep en kwam tot het besluit dat een behandeling van 3 dagen niet inferieur is aan een behandeling van 8 dagen, op voorwaarde dat een bevredigende klinische respons wordt waargenomen op dag 3. Met betrekking tot community-acquired pneumonie bij kinderen besloot Minerva (10,11) in 2015 dat meer studies nodig zijn om de non-inferioriteit van een 5-daagse kuur ten opzichte van een 10-daagse kuur te bevestigen. Om deze tegenstellingen uit te klaren, voerden de auteurs een systematische review met meta-analyse uit om te bepalen of een korte antibioticakuur (3 dagen) niet inferieur is aan een langere antibioticakuur (5 of zelfs 10 dagen) bij kinderen met een community-acquired pneumonie (12).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met non-inferioriteit meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline
- Embase
- Web of Science
- Cochrane Library

- 3 Chinese databanken
- registers van RCT's zoals ClinicalTrial.org
- Google
- handmatig zoeken naar referenties
- tot 31 maart 2022
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij kinderen ≤ 18 jaar die een korte versus een lange kuur van dezelfde antibioticabehandeling vergeleken voor de behandeling van een niet-ernstige CAP
- exclusiecriteria: studies met alleen pasgeborenen; vergelijking van verschillende antibiotica of van hetzelfde antibioticum in verschillende doses; narratieve studies, protocollen, expertopinions, editorials, rapporten
- uiteindelijke selectie van 9 RCT's met 11 143 kinderen.

Bestudeerde populatie

- 11 143 immunocompetente kinderen van 2 maanden tot 10 jaar met een niet-ernstige CAP; voor ernst gebruikte men de volgende criteria: verandering van de algemene toestand, bewustzijnsstoornissen, nood aan ziekenhuisopname of intraveneuze behandeling
- de geïncludeerde populatie bestond uit 58% jongens en 42% meisjes, en 98% was tussen de 2 en 59 maanden oud
- de patiëntjes kregen amoxicilline of cotrimoxazol in monotherapie zoals voorgeschreven door de huidige aanbevelingen, hetzij in een korte kuur (3-5 dagen), hetzij in een lange kuur (5-10 dagen).

Uitkomstmeting

- resultaten worden weergegeven als RR met 95% BI
- men hanteert een non-inferioriteitsgrens van 5%
- primaire uitkomstmaat: falen van de behandeling, gedefinieerd als persisterende pneumonie of optreden van *nieuwe* tekenen van verslechtering, zoals lichaamstemperatuur $>38^{\circ}\text{C}$, bewustzijnsstoornissen, hospitalisatie of overlijden
- secundaire uitkomstmaten:
 - herval
 - optreden van ongewenste effecten
 - antibioticaresistentie
 - afwezigheid op het werk van de patiënt of de primaire verzorger
 - kosten van de behandeling
- statistische heterogeniteit beoordeeld met de I^2 -test
- random effects model
- subgroepanalyse op basis van volgende criteria:
 - methode van diagnosestelling van pneumonie (klinisch bevestigd of bevestigd op RX thorax)
 - kenmerken van de pneumonie (aanwezigheid van tachypneu of supraclaviculaire intrekkingen)
 - leeftijd van de patiënt (2-59 maanden of 5-10 jaar)
 - soort antibioticum (amoxicilline of cotrimoxazol)
 - dosis amoxicilline (laag of hoog)
 - frequentie van toediening (2 of 3 keer per dag).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - 8 van de 9 studies (n=10 662 kinderen) rapporteerden een falen van de behandeling voor 12,8% van de kortdurende antibioticakuren versus 12,6% van de langdurige antibioticakuren: een kortdurende antibioticakuur was niet inferieur aan een langdurige antibioticakuur (RR van 1,01; 95% BI van 0,92 tot 1,11 en een risicoverschil (RD) van 0,00; 95% BI van -0,01 tot 0,01; I^2 0%); er werd voldaan aan het non-inferioriteitscriterium
 - in de subgroepanalyse werd aan het non-inferioriteitscriterium voldaan in de subgroep van kinderen van 2 tot 59 maanden (RR van 1,01; 95% BI van 0,91 tot 1,11 en een RD van 0,00; 95% BI van -0,01 tot 0,01), maar niet in de subgroep van kinderen ouder dan 5 jaar (RR van 2,07; 95% BI van 0,76 tot 5,63 en DR van 0,15; 95% BI van -0,05 tot 0,36).
 - wat betreft het falen van de behandeling was een 3-daagse antibioticakuur niet inferieur aan een 5-daagse kuur (RR van 1,01; 95% BI van 0,91 tot 1,12), en was een 5-daagse antibioticakuur niet inferieur aan een 10-daagse kuur (RR van 0,87; 95% BI van 0,50 tot 1,53); non-inferioriteit werd niet vastgesteld voor de vergelijking van de 3-daagse antibioticakuur met de 10-daagse antibioticakuur (RR van 6,55; 95% BI van 0,41 tot 105,10)
- secundaire uitkomstmaten:
 - 6 studies (n=9 447 patiënten) rapporteerden herval: de korte antibioticakuur was niet inferieur (RR van 1,12; 95% BI van 0,94 tot 1,34 en DR van 0,00; 95% BI van 0,00 tot 0,01); in de groep kinderen van 2 tot 59 maanden werd aan het non-inferioriteitscriterium voldaan (RR van 1,10; 95% BI van 0,92 tot 1,32 en DR van 0,00; 95% BI van 0,00 tot 0,01), maar niet in de subgroep van kinderen ouder dan 5 jaar (RR van 6,43; 95% BI van 6,43 en DR van 0,07; 95% BI van -0,04 tot 0,19).
 - 5 studies (n=4 475 patiënten) rapporteerden ongewenste effecten: bij de korte antibioticakuur lag het risico van gastro-intestinale symptomen significant lager (RR van 0,79; 95% BI van 0,66 tot 0,95), alsook het risico van de ontwikkeling van rash (RR van 0,79; 95% BI van 0,65 tot 0,97)
 - 4 studies (n=2 876 patiënten) beschreven antibioticaresistentie, maar de resultaten varieerden naargelang de studie en het gebruikte antibioticum
 - slechts één studie onderzocht de verschillen op het vlak van afwezigheid op het werk van de ouder (5-daagse behandeling versus 10-daagse behandeling) (RR van 0,74; 95% BI van 0,65 tot 0,84); afwezigheid van het kind op school was vergelijkbaar in beide groepen (RR van 0,95; 95% BI van 0,71 tot 1,27)
 - zoals te verwachten correleerden de kosten van de behandeling met de duur van de behandeling, maar dit werd slechts door één studie gerapporteerd
 - volgens het GRADE-systeem is de kwaliteit van het bewijs hoog voor de groep kinderen tussen 2 en 59 maanden en laag voor kinderen ouder dan 5 jaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een korte antibioticakuur (3 dagen) niet inferieur is aan een langere kuur (5 tot 10 dagen) voor de behandeling van een niet-ernstige community-acquired pneumonie bij kinderen van 2 tot 59 maanden.

Financiering van de studie

Deze studie werd financieel gesteund door een subsidie van het General Project van het National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China), het Youth Project van het National Clinical Research Center for Child Health and Disorders en het General Basic Research Project van het Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Twee groepen van onderzoekers extraheerden de gegevens om ze te rapporteren volgens het PRISMA-protocol. Het literatuuronderzoek was exhaustief, met gebruik van verschillende databanken en dit zonder taalbeperkingen. De auteurs selecteerden 9 RCT's en vermelden in een flowdiagram de redenen voor de exclusie van bepaalde studies. Ook de selectie van studies gebeurde door 2 groepen van 3 onderzoekers en meningsverschillen werden opgelost via consensus of door het raadplegen van een derde onafhankelijke onderzoeker. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de *Cochrane Risk of Bias tool*. Slechts één studie had een hoger risico van bias. Heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van de I^2 -test. De verschillende gerapporteerde resultaten hadden een I^2 van 0%. De mate van zekerheid van de resultaten is hoog voor kinderen van 0 tot 59 maanden en matig voor kinderen van 5 tot 10 jaar. De non-inferioriteitsdrempel werd vastgelegd op 5%, hetgeen lager is dan de aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie suggereert dat een korte antibioticakuur niet inferieur is aan een langere kuur voor de behandeling van CAP bij kinderen tussen 2 en 59 maanden. Uit de resultaten blijkt dat een 3-daagse kuur niet inferieur is aan een 5-daagse kuur en dat een 5-daagse kuur niet inferieur is aan een 10-daagse kuur. Deze non-inferioriteit werd ook aangetoond in een systematische review van de Cochrane Collaboration uit 2008 waar men de diagnose CAP uitsluitend stelde op basis van de aanwezigheid van tachypneu (7). Daardoor konden ook andere niet-bacteriële etiologieën zoals astma, bronchitis en andere geïnccludeerd worden, weliswaar in beide studiemerms. De radiografische diagnose liet hier toe de resultaten te verfijnen. Men bereikte immers ook non-inferioriteit in de groep patiënten met een radiografisch bevestigde pneumonie.

De meeste geïnccludeerde kinderen waren tussen 2 en 59 maanden oud (98%), en de korte kuur was in deze leeftijdsgroep niet inferieur aan de lange kuur. De non-inferioriteit van de korte antibioticakuur bij kinderen ouder dan 5 jaar moet echter verder onderzocht worden. De auteurs rapporteren dat korte behandelingskuren (3-5 dagen) eveneens werkzaam zijn wanneer ze in een lage dosis (25-50 mg/kg/dag) en minder frequent (twee keer per dag) worden toegediend. Dat strookt met de aanbevelingen van de WHO en heeft als voordeel dat hierdoor de therapietrouw bevorderd kan worden. Niettemin is het aan de arts om de juiste dosis amoxicilline te bepalen volgens de lokale aanbevelingen en rekening houdend met de resistentiegegevens voor verschillende pneumokokkenstammen. Met betrekking tot de behandelingsduur maakt de WHO een onderscheid tussen pneumonie gekenmerkt door tachypneu (3 dagen) en pneumonie gekenmerkt door supraclaviculaire intrekkingen (5 dagen) (5). Dit onderscheid is gebaseerd op gegevens uit studies die orale toediening vergeleken met parenterale toediening in het ziekenhuis. De huidige studie bij ambulante patiënten toont de non-inferioriteit van een 3-daagse kuur aan, zelfs bij een pneumonie met supraclaviculaire intrekkingen. De auteurs stellen derhalve voor om, ongeacht de klinische kenmerken van CAP, de duur van de behandeling voor alle gevallen van CAP terug te brengen op 3 dagen. Dit geldt alleen voor lage- en middeninkomenslanden omdat we uit subgroepanalyses met hoge-inkomenslanden geen aparte gegevens hebben. Amerikaanse richtlijnen (met name de Pediatric Infectious Disease Society) bevelen een behandelperiode van 7 tot 10 dagen aan en dit op basis van bewijs van lage kwaliteit (13). Deze studie toont met een hoge mate van zekerheid aan dat een behandeling van 5 dagen zou kunnen volstaan. De auteurs moedigen klinici aan om progressief de voorkeur te geven aan een korte antibioticakuur zonder hiervoor een standaardduur te specificeren. Tegelijk manen ze ook aan om voorzichtig te blijven en rekening te houden met de aanwezige ziekteverwekker en de klinische respons op de behandeling. Merkwaardig genoeg selecteerden de auteurs twee studies met cotrimoxazol in plaats van met amoxicilline. Prescrire beveelt amoxicilline als eerste keuze aan wanneer een antibioticum gerechtvaardigd is en dit in een dosis van 50-100 mg/kg/dag gedurende 5 dagen (14). Prescrire stelt bovendien dat cotrimoxazol moet worden vermeden vanwege de zeldzame, maar ernstige ongewenste effecten ter hoogte van huid en lever.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische antibioticagids beveelt amoxicilline aan in een dosis van 100 mg/kg/dag in 3 doses gedurende 5 dagen bij een "*sterk vermoeden van bacteriële pneumonie, gebaseerd op klinische symptomen (hoest met dyspneu, tachypneu, wheezing; vaak gecombineerd met koorts; soms gepaard met thoracale en abdominale pijn, braken en hoofdpijn)*" (15). De WHO beveelt momenteel een 3-daagse amoxicillinekuur aan voor de behandeling van pneumonie met tachypneu bij immunocompetente kinderen, en een 5-daagse kuur voor pneumonie met supraclaviculaire intrekkingen (5).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyses, van goede methodologische kwaliteit, toont aan dat een 3-daagse antibioticakuur niet inferieur is aan een 5-daagse antibioticakuur voor de behandeling van community acquired pneumonie bij kinderen tussen 2 maanden en jonger dan 5 jaar op het vlak van genezing en optreden van ongewenste effecten.

Referenties zie website

Wat is de werkzaamheid van antihistaminica voor de preventie van reisziekte bij volwassenen en kinderen jonger dan 18 jaar?

Referentie

Karrim N, Byrne R, Magula N, Saman Y. Antihistamines for motion sickness. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD012715.pub2

Duiding

Annick Nonneman, pharmacienne, Centre Académique de Médecine Générale UCLouvain et Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van antihistaminica voor de preventie en behandeling van reisziekte bij volwassenen en kinderen jonger dan 18 jaar?

Achtergrond

Reisziekte is een syndroom dat zich voordoet als gevolg van een passieve beweging van het lichaam wanneer men echt in beweging is of wanneer men de illusie heeft van bewegen bij blootstelling aan een virtuele bewegende visuele omgeving. Over het algemeen gaat het om een fysiologische reactie bij een normale, gezonde persoon met een intact vestibulair systeem (1). De kenmerkende symptomen van reisziekte zijn misselijkheid, braken, bleekheid, duizeligheid, slaperigheid, zweten, speekselvloed, warmte-opwellingen, bradycardie, arteriële hypotensie en hoofdpijn (1). Reisziekte komt zelden voor bij kinderen jonger dan 2 jaar, maar de incidentie neemt toe tijdens de kinderjaren met een piek op 9 jaar, om daarna tijdens de adolescentie geleidelijk weer af te nemen (2). Opmerkelijk is ook dat de gevoeligheid voor reisziekte vermindert naarmate men vaak en regelmatig reist; gewenning kan dus een doeltreffende niet-farmacologische maatregel zijn (3). Een andere werkzaam gebleken niet-farmacologische preventiemaatregel is de vermindering van het aantal passieve hoofdbewegingen en een daling van de posturale instabiliteit door naar de horizon te kijken en breder te gaan zitten of staan (4). Preventieve geneesmiddelen omvatten voornamelijk het gebruik van anticholinergica en antihistaminica. Scopolamine is hierbij het meest gebruikte anticholinergicum. In een meta-analyse van de Cochrane Collaboration gepubliceerd in 2011 is scopolamine werkzaam gebleken ten opzichte van placebo voor de preventie van reisziekte. Er waren echter onvoldoende gegevens wat betreft de behandeling van symptomen (5). Antihistaminica worden het vaakst gebruikt, maar er zijn tegenstrijdige resultaten voor de werkzaamheid, wat een systematische review rechtvaardigt (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review van RCT's met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, Cochrane ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Web of Knowledge, Web of Science, CNKI (via Google Scholar), ClinicalTrials.gov (via Cochrane Registers of Studies), World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform.

Geselecteerde studies

- alle gepubliceerde en niet-gepubliceerde RCT's, inclusief clustergerandomiseerde studies tot 7 december 2021
- inclusiecriteria:

- populatie: volwassenen en kinderen (≤ 18 jaar), met een eerdere ervaring van reisziekte en/of die vatbaar zijn voor reisziekte op basis van de resultaten van een gevalideerde schaal, en dit in gebruikelijke omstandigheden (transport via de lucht, over water of over de weg); afzonderlijke analyse voor studies met experimenteel geïnduceerde reisziekte
- interventie: antihistaminica
- comparator: hetzij geen behandeling, hetzij placebo, hetzij elke andere farmacologische of niet-farmacologische interventie
- geen taalrestrictie
- exclusiecriteria: cross-over studies, patiënten met een vestibulaire, visuele of neurologische comorbiditeit
- uiteindelijke inclusie van 8 RCT's en 1 cross-over studie (waarvan één studie-arm voldeed aan de inclusiecriteria) met 4 verschillende interventies.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 658 patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen 16 en 55 jaar in een 2/1 verhouding man/vrouw; in 5 studies is gespecificeerd dat de patiënten geen geassocieerde comorbiditeit hadden; in 3 studies wordt geen informatie over de aan- of afwezigheid van comorbiditeit gegeven.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen hebben vertoond van reisziekte, gemeten aan de hand van een subjectieve rapportage van misselijkheid en/of braken of met een gevalideerde schaal
- secundaire uitkomstmaten: fysiologische parameters: pols, centrale temperatuur en gastrische tachyarritmie (gemeten met elektrogastrografie) op korte termijn (≤ 24 uur) of op lange termijn (> 24 uur).

Resultaten

Uitkomstmaten	Aantal deelnemers (aantal geïncludeerde studies)	Resultaten (met 95% BI)	Graad van zekerheid (GRADE)
Antihistaminica versus placebo			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in gebruikelijke omstandigheden Opvolging: variabel	240 (3 studies)	RR 1,81 (1,23 tot 2,66)	matig
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in experimentele omstandigheden Opvolging: variabel (7 dagen, 1 uur en 20 minuten)	62 (2 studies)	SMD 0,32 (0,18 tot 0,83)	zeer laag

Fysiologische metingen: gastrische tachyaritmie	42 (1 studie)	Gemiddeld verschil van - 2,2 punten (-11,71 tot 7,31)	laag
Opvolging: 1 uur 20 minuten			
Ongewenste effecten: - sedatie - cognitieve stoornissen - visusstoornissen	190 (2 studies)	RR 1,51 (1,12 tot 2,02) RR 0,89 (0,58 tot 1,38) RR 1,14 (0,53 tot 2,48)	laag
Opvolging: vóór het vertrek en na de terugkeer van een zeereis met een totale duur van 4 tot 6 uur in één onderzoek, en 5 uur in een ander onderzoek			
Antihistaminica versus scopolamine			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in gebruikelijke omstandigheden	71 (2 studies)	RR 0,89 (0,68 tot 1,16)	zeer laag
Fysiologische metingen: pols	20 (1 studie)	"geen verschil in de polsfrequentie"	zeer laag
Opvolging: variabel			
Ongewenste effecten: - sedatie - visusstoornissen	90 (2 studies) 51 (1 studie)	RR van 0,82 (0,07 tot 9,25) "het gebruik van transdermaal scopolamine veroorzaakte vóór de beweging enkele ongewenste effecten zoals een droge mond, slaperigheid en troebel zicht, maar alleen de incidentie van de droge mond was statistisch significants (p=0,001)"	zeer laag
Opvolging: om de 1 tot 2 uur bij een zeereis van een totale duur van 7 tot 8 uur in het ene onderzoek en niet gepreciseerd in het andere onderzoek.			
Antihistaminica versus anti-emetica			
Percentage van vatbare deelnemers die geen enkel	42	Gemiddeld verschil van - 0,20 (-10,91 tot 10,51)	laag

symptoom van de reisziekte hebben meegemaakt in experimentele omstandigheden Opvolging: 1 uur en 20 minuten	(1 studie)		
Fysiologische metingen: gastrische tachyaritmie Opvolging: 1 uur en 20 minuten	42 (1 studie)	Gemiddeld verschil van 4,56 (-3,49 tot 12,61)	laag
Antihistaminica versus acupunctuur			
Percentage van vatbare deelnemers die geen symptomen van reisziekte hebben ondervonden in experimentele omstandigheden Opvolging: voor en na de behandeling (precieze tijdstip niet gespecificeerd)	100 (1 studie)	RR 1,32 (1,12 tot 1,57)	zeer laag

SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil

- geen enkele studie rapporteerde afname of verdwijnen van symptomen van reisziekte.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antihistaminica van de eerste generatie bij volwassenen die vatbaar zijn voor reisziekte in gebruikelijke bewegingsomstandigheden het risico van het ontstaan van symptomen van reisziekte waarschijnlijk verlagen ten opzichte van placebo. Antihistaminica kunnen wel meer sedatie veroorzaken dan placebo. Geen enkele studie bestudeerde de aanvalsbehandeling van reisziekte en er zijn weinig gegevens over het effect van antihistaminica bij kinderen. Voor alle andere resultaten en vergelijkingen (ten opzichte van scopolamine, anti-emetica en acupunctuur), is de graad van zekerheid van het bewijs laag of zeer laag, waardoor er onzekerheid blijft bestaan over deze effecten van antihistaminica.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research, UK en Infrastructure funding for Cochrane ENT.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze geen belangenconflict hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met meta-analyse is van goede kwaliteit. Het protocol dat voor de aanvang van de studie geregistreerd werd in de *Cochrane Database of Systematic Reviews Protocol – Intervention* is goed gerespecteerd. De meta-analyse werd uitgevoerd en gerapporteerd volgens de richtlijnen beschreven in het *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* versie 5.1.0. Men raadpleegde naast 9 databases met gecontroleerde zoektermen ook aanvullende bronnen. Twee onderzoekers selecteerden de abstracts onafhankelijk van elkaar. Acht gerandomiseerde klinische studies voldeden aan de inclusiecriteria. Eén cross-over studie werd toch geïnccludeerd omdat van elke arm de deelnemers niet identiek waren. Wegens het lage aantal geïnccludeerde studies evalueerde men de kans op publicatiebias niet aan de hand van een funnel plot of een statistische toets voor asymmetrie. De auteurs verklaren wel dat er geen enkele niet-gepubliceerde studie gevonden werd die potentieel in aanmerking kwam voor inclusie. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies werd geëvalueerd aan de hand van de *Cochrane's tool for assessing the risk of bias*. Van de 9 geïnccludeerde studies hadden er 7 een hoog risico van selectieve rapportage van de resultaten. Eén studie vertoonde een hoog risico van bias door de invasieve aard van de vergelijkende interventie (i.c. acupunctuur). Globaal genomen heeft slechts één enkele studie van de 9 een laag risico van bias en hebben er 3 een matig risico. De beoordeling van de resultaten houdt rekening met de evaluatie van het risico van bias. Men gebruikte gepaste methoden om de resultaten van de verschillende studies te poolen. De auteurs evalueerden ook de algemene zekerheidsgraad van de bewijsvoering aan de hand van de GRADE-methode. Men moet echter opmerken dat alle geïnccludeerde studies een vrij kleine steekproefgrootte hadden (maximaal 100 patiënten).

Bespreking van de resultaten

Bij de beoordeling van de resultaten moeten we rekening houden met volgende overwegingen: slechts de helft van de studies gebruikte gevalideerde schalen en in een aantal van de studies die geen gevalideerde schalen gebruikten, mat men alleen misselijkheid en/of braken of zelfs geen van beiden. In geen enkele studie werd de aanvalsbehandeling van symptomen van reisziekte bestudeerd, wat een grote lacune betekent. De 2 secundaire uitkomstmaten werden opgenomen in 2 van de 8 studies; voor de pols waren de gegevens onvolledig en er waren geen gegevens over de centrale temperatuur. In 5 studies rapporteerde men ongewenste effecten van antihistaminica, terwijl geen enkele studie ongewenste effecten op lange termijn onderzocht. Er was een grote variabiliteit in het type en de doses van antihistaminica. De vatbaarheid van de deelnemers voor reisziekte berustte voornamelijk op eigen verklaringen en was niet evenwichtig gespreid over de studies. In slechts één enkele studie werd reisziekte geëvalueerd bij kinderen (met als definitie jonger dan 18 jaar terwijl men voor volwassenen een definitie 16 tot 55 jaar hanteerde). Vanwege het beperkte aantal studies van goede kwaliteit is grote voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten. De lage nauwkeurigheid als gevolg van de zeer kleine steekproefomvang kan tot de maskering van een effect geleid hebben. De resultaten tonen aan dat het risico om reisziek te worden in gebruikelijke bewegingsomstandigheden waarschijnlijk afneemt door het gebruik van antihistaminica ten opzichte van placebo bij volwassen patiënten die vatbaar zijn voor reisziekte. We merken op dat het resultaat slechts gebaseerd is op 3 studies met laag of matig risico van bias en met slechts 240 patiënten (voor de vergelijking met het hoogste aantal patiënten). Om deze redenen wordt de zekerheidsgraad als matig beschouwd.

Met betrekking tot de ongewenste effecten heeft het bewijs dat antihistaminica versus placebo de kans op sedatie vergroot bij volwassen patiënten een lage graad van zekerheid. Er is daarnaast ook weinig of geen verschil ten opzichte van placebo wat betreft troebel zicht en verandering in cognitie. Voor de vergelijking tussen antihistaminica en scopolamine is de reële schatting van het effect niet duidelijk. Het bewijs heeft een zeer lage graad van zekerheid. Tot slot werd de pediatrie populatie in geen enkel onderzoek duidelijk bestudeerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Als niet-farmacologische preventieve maatregelen adviseert BCFI in de Folia Pharmacotherapeutica (2019) aan: een lichte maaltijd vóór het vertrek, veel water drinken onderweg, alcohol vermijden, vooraan in het voertuig of in het midden van het vliegtuig gaan zitten of op de brug van een schip, recht naar de horizon kijken en frisse lucht (7). Volgens de aanbevelingen van BMJ Best Practice hangt de keuze tussen gedrags- of farmacologische maatregelen af van de kenmerken van de patiënt (leeftijd, noodzaak om veeleisende taken te verrichten tijdens de beweging, gevoeligheid voor geneesmiddelen) en van de ernst en de verwachte duur van de blootstelling aan beweging (8). Als preventieve farmacologische behandeling voor reisziekte stelt Folia Pharmacotherapeutica van 2019 voor om sederende antihistaminica H1 (dimenhydrinaat, meclozine) als eerste keuze te gebruiken. Vanwege hun anticholinerge effecten is voorzichtigheid geboden bij kinderen (vooral jonger dan 2 jaar) en bejaarden. In deze gevallen is cinnarizine eerste keuze. Deze molecule heeft ook anticholinerge effecten en kan in zeldzame gevallen extrapiramidale symptomen veroorzaken (7).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met correct uitgevoerde meta-analyse, maar met studies die meestal een hoog risico op bias hebben, toont aan dat antihistaminica van de eerste generatie waarschijnlijk preventief werkzaam zijn bij patiënten ≥ 16 jaar met een bekende vatbaarheid voor reisziekte in gebruikelijke bewegingsomstandigheden. Er is met een lage graad van zekerheid aangetoond dat antihistaminica versus placebo een hogere kans op sedatie veroorzaken.

Referenties zie website

Wat is het voordeel van een draagbare luchtreiniger voor ex-rokers met COPD?

Referentie

Hansel NN, Putcha N, Woo H, et al. Randomized clinical trial of air cleaners to improve indoor air quality and chronic obstructive pulmonary disease health: results of the CLEAN AIR study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:421-30. DOI: 10.1164/rccm.202103-0604OC

Duiding

Thérèse Leroy, biologiste
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Kan het gebruik gedurende 6 maanden van een luchtreiniger voor fijne stofdeeltjes en stikstof (NO₂) in de thuisomgeving de levenskwaliteit, het risico van exacerbaties, de respiratoire symptomen en de longfunctie van ex-rokers met COPD verbeteren?

Achtergrond

Hoge concentraties fijne stofdeeltjes en stikstofoxiden (NO₂) binnenshuis worden in verband gebracht met een toename van respiratoire symptomen en van het risico van exacerbaties bij ex-rokers met COPD (1). Fijne stofdeeltjes met een diameter $\leq 2,5$ μm vormen het grootste gezondheidsrisico (2). De GOLD-richtlijnen voor COPD bevelen adequate ventilatie en niet-vervuilende kookmethodes aan om de luchtverontreiniging binnenshuis te verminderen (3). Minerva duidde in 2004 een studie uitgevoerd bij 1 059 kinderen met astma waaruit bleek dat multifactoriële woningsanering (inclusief het gebruik van filters voor fijne stofdeeltjes) de symptomen van astma aanzienlijk verminderde (4,5). De studie van Hansel et al. is de eerste die het effect van een luchtreiniger onderzocht bij ex-rokers met COPD (6).

Samenvatting

Methodologie

- inclusiecriteria :
 - leeftijd ≥ 40 jaar
 - ex-rokers (zelfgerapporteerd, CO ≤ 6 pp, aantal pakjaren: ≥ 10 - gemiddeld 52,3)
 - matige tot ernstige COPD (FEV1/FVC $< 70\%$, FEV1 $< 80\%$)
 - slechte binnenluchtkwaliteit waarbij concentratie fijne stofdeeltjes (diameter $\leq 2,5$ μm (PM_{2,5})) of ≤ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (PM₁₀), NO₂ en nicotine in de omgevingslucht gedurende 2 tot 7 dagen gemeten voor aanvang van de studie
- exclusiecriteria :
 - chronisch gebruik van systemische corticosteroïden (≥ 3 maanden continu gebruik in een periode van 12 maanden)
 - andere chronische respiratoire aandoeningen, waaronder astma
 - niet thuiswonend (zoals resident in woonzorgcentrum), vooruitzicht op verhuizing
- in totaal includeerde men 116 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65,7 jaar, die gemiddeld 52,3 jaar hadden gerookt, met een gemiddelde FEV1 53,9 (SD 17,5)% van voorspelde waarde; het geometrisch gemiddelde (met geometrische standaardafwijking) van de verontreinigingsconcentraties bij baseline bedroeg 13,02 (2,44) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM_{2,5}, 19,80 (2,20) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM₁₀ en 7,05 (2,47) ppb voor NO₂; bij ongeveer een kwart (25,9%) van de huishoudens kon nicotine in de omgevingslucht gedetecteerd worden; na randomisatie was er geen verschil in verontreinigingsniveaus tussen de behandelgroepen.

Studieopzet

Mon center dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep: 2 luchtreinigers (elk met een HEPA-filter voor fijne stofdeeltjes en een koolstoffilter voor NO₂) geplaatst in de slaapkamer en de kamer waar de patiënt de meeste tijd doorbrengt
- controlegroep: 2 placebo luchtreinigers zonder filters (zelfde uiterlijk, zelfde geluid)
- evaluatiebezoek vóór randomisatie, na 1 week, na 3 maanden en na 6 maanden (=einde van de interventie).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in de globale score voor kwaliteit van leven berekend met de St Georges Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) na 6 maanden (in vergelijking met baseline)
- secundaire uitkomstmaten: risico van exacerbatie, respiratoire symptomen, gebruik van noodmedicatie en 6 minuten wandelafstand (6MWD)
 - gebruik van SGRQ-subschalen, de COPD Assessment Test (CAT), de dyspneu-vragenlijst (mMRC), de Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS)
- meting van concentraties fijne stofdeeltjes (PM $\leq 2,5$ of ≤ 10 μm), NO₂ en nicotine in de binnenlucht
- intention-to-treat en per protocolanalyse (deelnemers die zich houden aan het protocol, dus meer dan 80% van de tijd luchtreinigers gebruiken)
- vooraf gespecificeerde subgroepanalyse naargelang tijd doorgebracht in huis, baseline FEV1, atopische status, eosinofielie, BMI.

Resultaten

- 51 patiënten (87,9%) in de interventiegroep en 43 (74,1%) patiënten in de controlegroep voltooiden de studie en werden geïncludeerd in de ITT-analyse; 42 patiënten in de interventiegroep en 40 patiënten in de controlegroep werden geïncludeerd in de per-protocolanalyse.
- resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten :
 - volgens intention-to-treatanalyse:
 - primaire uitkomstmaat:
 - geen statistisch significant verschil tussen de 2 groepen qua verandering in de SGRQ-totaalscore na 6 maanden versus baseline
 - secundaire uitkomstmaten:
 - voordeel van het gebruik van een luchtreiniger ($p < 0,05$) met betrekking tot:
 - de SGRQ-subschaal 'symptomen' (β^* van -7,7 met 95% BI van -15,0 tot -0,37)
 - respiratoire symptomen (BCSS, β^* van -0,8 met 95%-BI van -1,5 tot -0,1)
 - aantal matig ernstige exacerbaties (incidentieratio van 0,32 met 95% BI van 0,12 tot 0,91)
 - gebruik van noodmedicatie (incidentieratio van 0,54 met 95% BI van 0,33 tot 0,86)
 - geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten
 - volgens per protocolanalyse:
 - primaire uitkomstmaat:
 - statistisch significant verschil tussen de 2 groepen qua verandering in de SGRQ-totaalscore na 6 maanden versus baseline (β^* van -4,76 met 95% BI van -9,2 tot -0,34)
 - secundaire uitkomstmaten:
 - voordeel van het gebruik van een luchtreiniger ($p < 0,05$) met betrekking tot

- de SGRQ-subschaal ‘symptomen’ (β^* van -12,4 met 95% BI van -20,75 tot -4,02)
- respiratoire symptomen (BCSS, β^* van -0,86 met 95% BI van -1,61 tot -0,11)
- de 6 minuten wandeltest (β^* van 87,5 met 95% BI van 0,06 tot 174,9)
- aantal matig ernstige exacerbaties (incidentieratio van 0,17 met 95% BI van 0,03 tot 0,98)
- geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten
- na 6 maanden was er in de actieve behandelgroep een significante afname in kleine stofdeeltjes en NO₂ terwijl in de controlegroep geen enkele verandering kon worden vastgesteld
 - PM_{2,5}: -53,5% (95% BI van -63,4% tot -41,0%); p<0,001
 - PM₁₀: -46,0% (95% BI van -56,5% tot -33,1%); p<0,001
 - NO₂: -28,0% (95% BI van -40,4% tot -12,9%); p=0,001
- er was een significant verschil tussen de groepen wat betreft reductie van fijne stofdeeltjes en NO₂-waarden; dit verschil werd bereikt binnen een week na randomisatie en bleef behouden na 3 en 6 maanden
- de vooraf gespecificeerde subgroepanalyse liet een meer uitgesproken voordeel zien bij deelnemers die meer tijd binnenshuis doorbrachten en meer dan 80% van de tijd luchtreinigers gebruikten.

(*) β 's voor SGRQ en 6MWD: de vermindering van de gezondheidsstatus en het trainingsvermogen door een toename van de comorbiditeitsscore met één punt.

Besluit van de auteurs

Dit is de eerste milieu-interventiestudie uitgevoerd bij ex-rokers met COPD die de potentiële gezondheidsvoordelen aantoont van draagbare luchtreinigers met hoog rendement. Het effect is meer uitgesproken bij de meest therapietrouwe personen die de meeste tijd binnenshuis doorbrengen.

Financiering van de studie

Studie gefinancierd door het National Institute of Environmental Health Sciences en het National Heart, Lung, and Blood Institute; de sponsors hadden geen rol in de studieopzet, gegevensverzameling, gegevensanalyse, gegevensinterpretatie noch in het schrijven van het rapport; de luchtreinigers werden gedoneerd door Austin Air Cleaners, dat niet betrokken was bij de studieopzet, de analyse noch de voorbereiding van het manuscript.

Belangenvermenging van de auteurs

Tijdens de studie ontving de eerste auteur onderzoekssubsidies en zat zij in de adviesraad van Astra Zeneca en Boehringer Ingelheim; zij ontving ook een subsidie van Mylan; de andere auteurs ontvingen studiefinanciering van officiële instellingen (NIH, COPD Foundation, NHLBI, EPA).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze dubbelblinde RCT, met studieprotocol beschikbaar op [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02236858) NCT02236858, heeft een aantal methodologisch sterke punten. De inclusiecriteria zijn goed beschreven. De auteurs hebben er goed voor gezorgd dat patiënten, klinici en beoordelaars geblindeerd waren. De gebruikte SGRQ-vragenlijst is een internationaal gevalideerd instrument (7). Er zijn echter ook enkele zwakke punten. Het aantal in de ITT-analyse geïncludeerde deelnemers was lager dan het aantal dat nodig was om de verwachte power van 80% te bereiken om een verschil van 4,27 punten in de SGRQ-score tussen de 2 groepen te kunnen waarnemen. De methodes van rekrutering en randomisering zijn onvoldoende beschreven. De exclusiecriteria zijn in het artikel niet gerapporteerd, maar wel beschikbaar op [ClinicalTrial.gov](https://clinicaltrials.gov/). Niettegenstaande de kenmerken van de geïncludeerde patiënten

vergelijkbaar waren, had de groep met de actieve interventie (luchtreiniger) een hoger percentage blanke deelnemers dan de placebogroep. De concentraties vervuilde stofdeeltjes waren echter wel gelijkmatig verdeeld over de twee onderzoeksgroepen. Het valt op dat de inclusie van patiënten in deze studie lang duurde, namelijk van april 2014 tot januari 2019. De ITT-analyses kunnen in vraag worden gesteld: terwijl men in elke groep 58 patiënten includeerde, focuste men in de analyse van de resultaten voor de primaire uitkomstmaat alleen op patiënten die de follow-upperiode van 6 maanden voltooiden, wat dus neerkomt op 51 patiënten in de interventiegroep en 43 in de placebogroep. De per protocolanalyse had betrekking op patiënten die de luchtreiniger ten minste 80% van de tijd gebruikten. Tot slot werd de buitenshuis doorgebrachte tijd door de patiënten zelf gerapporteerd en niet verder geobjectiveerd.

Beoordeling van de resultaten

De gekozen uitkomstmaten waren consistent met het doel van de studie en klinisch relevant voor de patiënt (8). De intention-to-treatanalyse toonde geen effect van luchtreinigers op de primaire uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' (globale SGRQ-score), maar wel op bepaalde secundaire uitkomstmaten zoals matige exacerbaties en gebruik van noodmedicatie. Een per protocolanalyse die zich beperkte tot patiënten met een therapietrouw van meer dan 80% toonde een verbetering van 4 eenheden op de globale SGRQ-score, ruim boven het minimale klinisch relevante verschil (9). Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse toonde een dosisafhankelijk effect bij patiënten die meer tijd thuis doorbrachten. Ook patiënten met een lagere FEV1 hadden meer kans om voordeel te halen uit de interventie. Hoewel de intention-to-treatanalyse van deze studie geen verbetering kon aantonen van luchtzuivering op de primaire uitkomstmaat kwaliteit van leven, zijn de andere resultaten dus wel bemoedigend. Het gebrek aan power van de studie, in combinatie met de relatief korte duur, zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de gevonden resultaten. Verdere studies zijn dus nodig om de voordelen van dergelijke luchtreinigers te bevestigen of te ontkrachten. Nieuwe studies worden idealiter uitgevoerd in verschillende regio's om rekening te kunnen houden met variaties in de kwaliteit van de buitenlucht, alsook over een langere periode waardoor men kan nagaan in hoeverre de waargenomen gunstige effecten aanhouden. De auteurs stellen zich de vraag of de reductie van fijne stofdeeltjes (PM_{2.5}) of eerder de reductie van stikstofdioxide (NO₂) heeft bijgedragen tot de verbetering van de symptomen. Een latere stratificatieanalyse, gepubliceerd in 2023, toonde dat de klinisch significante verbetering van de respiratoire gezondheid van personen met COPD geassocieerd was met de reductie van fijne stofdeeltjes (PM_{2.5}) in gebouwen (10). Ook de vermindering van allergenen dankzij HEPA-filters zou een rol kunnen spelen (11).

Ten slotte, stel dat we aannemen dat een toekomstige studie aantoont dat luchtreinigers een reëel klinisch voordeel opleveren bij COPD, moeten ook andere aspecten onderzocht worden: worden deze toestellen best voorbehouden voor zwaar vervuilde regio's?; vormen de kosten van dergelijke toestellen en de noodzaak van een goede therapietrouw mogelijk belangrijke hinderpalen?

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De internationale GOLD-richtlijn van 2023 over COPD maakt geen melding van het gebruik van luchtreinigers. Deze richtlijn beveelt wel voldoende ventilatie en niet-vervuilende kookmethodes aan (bewijs niveau B) (3). De WHO beveelt een fijnstofniveau aan van $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (12).

Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde RCT met heel wat methodologische tekortkomingen en onvoldoende power toont dat het gebruik van een draagbare luchtreiniger bij ex-rokers met COPD de primaire uitkomstmaat, met name de totale SGRQ-score, niet verbetert. Men zag wel een statistisch significante verbetering in secundaire uitkomstmaten, zoals het aantal matige exacerbaties, respiratoire symptomen en het gebruik van noodmedicatie. Deze resultaten zijn eerdere hypothesevormend en verdere, grootschaligere studies zijn nodig om de voordelen van deze luchtreinigers te bevestigen.

Referenties zie website

Wat is de diagnostische waarde van het buikgevoel van huisartsen bij het opsporen van kanker en ernstige aandoeningen?

Referentie

Oliva-Fanlo B, March S, Gadea-Ruiz C, et al; CORap group. Prospective observational study on the prevalence and diagnostic value of general practitioners' gut feelings for cancer and serious diseases. *J Gen Intern Med* 2022;37:3823-31. DOI: 10.1007/s11606-021-07352-w

Duiding

Louise Joly, Département de Médecine Générale, ULiège.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de diagnostische waarde van het buikgevoel van huisartsen bij het opsporen van ernstige aandoeningen en kanker?

Achtergrond

In de praktijk krijgen huisartsen te maken met vroege en vage klachten die heel vaak passen bij goedaardige aandoeningen (1). Daarom vormt het voor de huisarts een belangrijke uitdaging om tijdens het klinisch redeneren op basis van specifieke klinische tekens en symptomen patiënten te identificeren die mogelijk lijden aan een ernstige aandoening (1,2). De potentiële rol van het buikgevoel in dit proces werd onlangs beschreven (3). Zo worden twee soorten buikgevoel onderscheiden: het niet-pluisgevoel (het gevoel dat er iets mis is) en het pluisgevoel (het gevoel dat alles in orde is) (3). Er is weinig bekend over de diagnostische waarde van dit buikgevoel bij het opsporen van ernstige aandoeningen, waaronder kanker (2). Het is belangrijk om te weten dat, zoals eerder vermeld in Minerva, ook patiënten in verband met hun gezondheid een buikgevoel kunnen hebben. Dat buikgevoel van patiënten kan zorgprofessionals zelfs helpen bij het klinisch redeneren, maar de diagnostische waarde ervan werd evenwel nog niet aangetoond (4,5). Een nieuwe prospectieve studie had tot doel de plaats van het buikgevoel in het klinisch redeneerproces van huisartsen te bepalen, alsook de diagnostische waarde ervan voor het opsporen van ernstige ziekten en kanker (2).

Samenvatting

Methodologie

- 155 huisartsen gerekruteerd in medische centra in Mallorca en Zaragoza in Spanje tijdens workshops waarin de studie werd voorgesteld
 - 272 artsen namen aanvankelijk deel aan de workshops; van hen werden er 155 gerekruteerd
 - 70,3% vrouwen
 - 86,4% afkomstig uit een stedelijk gebied
 - gemiddelde leeftijd: 46,1 jaar
- 1 487 patiënten die tijdens minstens één praktijkdag door alle huisartsen samen gerekruteerd werden
 - patiënten moesten opeenvolgend worden geïncludeerd
 - inclusiecriteria: ten minste één nieuwe reden voor consultatie; deze consultatie werd dan als eerste contact met de arts omwille van deze reden gedefinieerd.
 - bij terugkerende episodes konden patiënten worden geïncludeerd wanneer ze bij de nieuwe episode een andere klacht hadden
 - voor patiënten met een voorgeschiedenis van kanker werd elke nieuwe klacht na remissie beschouwd als een nieuwe reden voor consultatie
 - exclusiecriteria:
 - patiënten <18 jaar

- consultaties om administratieve redenen
- patiënten die palliatieve zorg krijgen
- 61% van de geïncludeerde patiënten was vrouw; in 3% van de gevallen werd het geslacht niet vermeld; 85,2% was afkomstig uit een stedelijk gebied; gemiddelde leeftijd: 51,9 jaar.

Studieprotocol

Prospectieve observationele studie

- de gegevens werden beoordeeld 2 en 6 maanden na de eerste consultatie
- er werden 2 soorten variabelen verzameld:
 - variabelen m.b.t. de opvolging:
 - nieuwe kankerdiagnoses (behalve huidkankers, met uitzondering van melanomen) en ernstige aandoeningen
 - nieuwe diagnoses van ernstige aandoeningen, waarbij de ernst werd bepaald door twee onderzoekers op basis van een vooraf bepaalde lijst
 - voorgeschreven diagnostische tests tijdens de opvolgperiode, verwijzingen voor spoedeisende en specialistische zorg
 - aantal consultaties tijdens de follow-upperiode, ongeacht de reden
 - onafhankelijke variabelen:
 - voor de arts:
 - socio-demografische variabelen
 - praktijkstijl van de arts: biomedisch of psychosociaal gericht, bepaald op basis van een gevalideerde schaal
 - redeneerstijl van de arts, bepaald op basis van de gevalideerde REI-schaal (rational-experiential inventory).
 - voor de patiënt :
 - socio-demografische variabelen
 - de vertrouwde arts
 - voor de indexconsultatie:
 - type contact (gepland of niet)
 - gebruikte taal
 - datum en tijd
 - symptomen en ziekte tekens die door de arts worden vastgesteld en mogelijk verband houden met kanker of een ernstige aandoening; deze werden vooraf bepaald op basis van een lijst van symptomen en ziekte tekens met de hoogste voorspellende waarde
 - score op de gevalideerde GFQ-vragenlijst (Gut Feeling Questionnaire).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - sensitiviteit, specificiteit, negatief voorspellende waarde (NPV) en positief voorspellende waarde (PPV) van niet-pluisgevoel en pluisgevoel voor het opsporen van kanker of een ernstige aandoening na 2 en 6 maanden:
 - de PPV van niet-pluisgevoel werd gedefinieerd als het vermogen om zieke patiënten te identificeren
 - de PPV van pluisgevoel werd gedefinieerd als het vermogen om gezonde patiënten te identificeren
- secundaire uitkomstmaten:
 - beschrijving van de kenmerken van de steekproef
 - prevalentie buikgevoel tijdens de consultaties
 - het verband tussen de kenmerken van de arts en de patiënt enerzijds en het pluis- of niet-pluisgevoel anderzijds.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:

- 2 maanden :

	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	Aangepaste OR (met 95% BI)
Niet-pluisgevoel	59,3% (van 47,1 tot 70,5)	79,4% (van 77,1 naar 81,5)	12,02% (van 9,06 naar 16,3)	97,5% (van 6,4 naar 98,3)	5,3 (van 3,09 naar 9,08)
Pluisgevoel	79,4% (van 77,1 naar 81,5)	59,3% (van 47,1 tot 70,5)	97,5% (van 6,4 naar 98,3)	12,2% (van 9,06 naar 16,3)	0,19 (van 0,01 tot 0,33)

- 6 maanden:

	Sensitiviteit (met 95% BI)	Specificiteit (met 95% BI)	PPV (met 95% BI)	NPV (met 95% BI)	Aangepaste OR (met 95%- BI)
Niet-pluisgevoel	49,14% (van 40,2 naar 58,1)	80,1% (van 77,7 naar 82,1)	18,3% (van 14,4 naar 23,1)	94,5% (van 92,9 naar 95,7)	3,67 (van 2,42 naar 5,56)
Pluisgevoel	80,1% (van 77,7 naar 82,1)	49,14% (van 40,2 naar 58,1)	94,5% (van 92,9 naar 95,7)	18,3% (van 14,4 naar 23,1)	0,27 (van 0,17 tot 0,41)

- secundaire uitkomstmaten

- de belangrijkste socio-demografische variabelen zijn hogerop gerapporteerd bij de ‘studiepopulatie’ ; daarnaast:

- in 43 gevallen kon de vragenlijst over buikgevoel noch de aanwezigheid, noch de afwezigheid van het buikgevoel bevestigen; deze gevallen werden uit de analyse geweerd
 - er was een studie-uitval van 59 patiënten; van deze patiënten konden geen follow-upgegevens na 2 en 6 maanden verzameld worden
 - 6 op de 10 patiënten hadden minstens 1 symptoom dat mogelijk verband hield met kanker of een ernstige aandoening
 - bij 64 patiënten (4,6%) werd na 2 maanden een ernstige aandoening of kanker vastgesteld en bij 116 na 6 maanden (8,3%)

- prevalentie van het buikgevoel tijdens de consultaties:
 - huisartsen meldden dat ze in 97,1% van de consultaties een buikgevoel hadden; een pluis-gevoel kwam het vaakst voor (75,3%); een niet-pluisgevoel werd beschreven in 22% van de consultaties
- verband met de kenmerken van de patiënt/arts: het niet-pluisgevoel kwam vaker voor in de volgende situaties:
 - consultaties met oudere patiënten
 - praktijkvoering in een landelijke omgeving
 - aanwezigheid van ten minste 1 symptoom van kanker
 - consultaties in een vreemde taal
 - meer klinisch redeneren door de arts.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het buikgevoel zeer aanwezig is bij het klinisch redeneerproces van huisartsen en een belangrijke rol kan spelen in het opsporen van ernstige aandoeningen of kanker. Een niet-pluisgevoel moet ernstig genomen worden en de diagnostische evaluatie van een patiënt ondersteunen.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd financieel ondersteund door de Balearic Cancer League en het Institute of Health Research Carlos III, gefinancierd door EFRO/A; één auteur ontving in 2016 een PhD-beurs van de Spanish Society of Family and Community Medicine.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studieopzet is geschikt om de onderzoeksvraag te beantwoorden. De onderzoeksvraag is overigens nuttig voor de huisartsenpraktijk. Het protocol voor deze studie werd vooraf gepubliceerd (6), wat de transparantie van het onderzoek garandeert. Deze studie heeft enkele opmerkelijke methodologische tekortkomingen die de schatting van de diagnostische waarde van het buikgevoel kunnen vertekenen:

- Het protocol schreef een inclusie van 2 966 patiënten voor; uiteindelijk konden slechts 1 385 dossiers volledig opgevolgd worden.
- Er is sprake van selectiebias wat de artsen betreft aangezien de meesten praktiseerden in een stedelijk gebied. Nochtans beschouwde men deze variabele als belangrijk om de prevalentie van niet-pluisgevoelens te bepalen. Stedelijke praktijken zien, vanwege hun nabijheid tot ziekenhuizen, waarschijnlijk minder ernstige gevallen waardoor niet-pluisgevoelens minder voorkomen.
- Ook op patiëntniveau kunnen we selectiebias niet uitsluiten. De auteurs geven aan dat ze deze selectiebias trachtten te verminderen door de deelnemende artsen te vragen om patiënten opeenvolgend te includeren. We hebben echter geen bewijs dat dit daadwerkelijk gebeurde. Het is mogelijk dat de meest opvallende gevallen werden geselecteerd, waardoor de prevalentie van niet-pluisgevoelens werd overschat.
- De definitie van een ernstige aandoening is in zekere mate subjectief. De auteurs probeerden deze subjectiviteit te minimaliseren door terug te vallen op een bestaande lijst, maar het zijn uiteindelijk slechts twee onderzoekers die de knoop doorhakten.
- Er werd geen rekening gehouden met bepaalde variabelen die de kwaliteit van het buikgevoel kunnen beïnvloeden; het was bijvoorbeeld nuttig geweest om de diagnostische waarde van het buikgevoel te stratificeren naar leeftijd en aantal praktijkjaren van de arts.

- Ten slotte werden de deelnemers al vooraf bewust gemaakt van het bestaan van een buikgevoel via de informatie die ze kregen tijdens de rekruteringsworkshop en via de meegegeven lijst met alarmsymptomen. De studieomstandigheden waren dus niet helemaal neutraal. Dat kan tot een toename van de gerapporteerde prevalentie van het buikgevoel tijdens de consultaties geleid hebben.

Beoordeling van de resultaten

Wegens de hoger vermelde vormen van bias is het moeilijk om de resultaten van deze studie te extrapoleren naar alle huisartsen. Nochtans wijzen de cijfers in dezelfde richting als de cijfers die in andere publicaties zijn gerapporteerd. In een publicatie uit 2016 bedroeg de positief voorspellende waarde van een niet-pluisgevoel voor het opsporen van kanker 35% (7). Een ander artikel rapporteerde bij een niet-pluisgevoel voor een ernstige aandoening (inclusief kanker) een NPV van 97,2% na twee maanden en 93,5% na zes maanden, met een PPV van 9,8% en 16,4% na respectievelijk twee en zes maanden (8). Een meta-analyse van 4 studies gaf aan dat bij een niet-pluisgevoel de kans op kanker met 4 vermenigvuldigd wordt (9).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

We hebben geen weet van praktijkrichtlijnen die specifiek verwijzen naar het gebruik van het buikgevoel bij het opsporen van kanker of ernstige aandoeningen door huisartsen tijdens de consultatie.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve observationele studie met belangrijke methodologische tekortkomingen, maar waarvan de resultaten worden bevestigd door andere studies, toont aan dat het buikgevoel van huisartsen een valide aanwijzer is voor het opsporen van kanker of een ernstige aandoening. De afwezigheid van een niet-pluisgevoel van een ernstige aandoening heeft een specificiteit van 80% na 2 en 6 maanden en een negatief voorspellende waarde van bijna 98% na 2 maanden en 95% na 6 maanden.

Referenties

1. The European definition of general practice/family medicine. WONCA 2023. Accessed October 17, 2023. URL: https://www.woncaeurope.org/page/definition-of-general-practice-family-medicine-603f4afa6588/WONCA_European_Definitions_2_v7.pdf
2. Oliva-Fanlo B, March S, Gadea-Ruiz C, et al; CORap group. Prospective observational study on the prevalence and diagnostic value of general practitioners' gut feelings for cancer and serious diseases. *J Gen Intern Med* 2022;37:3823-31. DOI: 10.1007/s11606-021-07352-w
3. Stolper E. Gut feelings in general practice. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht; 2010.
4. Poelman T. Kan het buikgevoel van patiënten nuttig zijn voor het medisch handelen in de eerste lijn? *Minerva* 2023;22(6):153-6.
5. Stolper CF, van de Wiel MW, van Bokhoven MA. Patients' gut feelings seem useful in primary care professionals' decision making. *BMC Primary Care* 2022;23:178. DOI: 10.1186/s12875-022-01794-9
6. Oliva-Fanlo B, March S, Medina D, et al. Prevalence and diagnostic value of GPs' gut feelings for cancer and serious diseases: protocol for a prospective observational study of diagnostic validity. *BMJ Open* 2019;9:e032404. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032404
7. Donker GA, Wiersma E, van der Hoek L, Heins M. Determinants of general practitioner's cancer-related gut feelings - a prospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e012511. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012511
8. Hjertholm P, Moth G, Ingeman ML, Vedsted P. Predictive values of GPs' suspicion of serious disease: a population-based follow-up study. *Br J Gen Pract* 2014;64:e346-e353. DOI: 10.3399/bjgp14X680125
9. Smith CF, Drew S, Ziebland S, Nicholson BD. Understanding the role of GPs' gut feelings in diagnosing cancer in primary care: a systematic review and meta-analysis of existing evidence. *Br J Gen Pract* 2020;70:e612-e621. DOI: 10.3399/bjgp20X712301