

A large, stylized owl logo in a light purple color, positioned on the left side of the cover. The owl's head is at the top, with its eyes and beak visible. Its long neck extends downwards, and its body tapers into a point at the bottom. The word 'Minerva' is written in a large, white, serif font across the owl's face.

# Minerva

## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

<b>Editoriaal</b>	Continue medische navorming: de leesmodules van Minerva P. Chevalier	49
<b>Minerva</b>	Valpreventie bij thuiswonende ouderen P. Chevalier	50
	Protonpompinhibitoren voor zuigelingen die lastig zijn na de maaltijd? M. Van Winckel	52
	Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken? A. De Sutter	54
	Huidabces bij kinderen: antibiotica toedienen na incisie en drainage? P. Semaille	56
	Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? P. Chevalier	58
<b>EBM- begrippen</b>	Methodologische kwaliteit en bias in RCT's	60
<b>Woordenlijst</b>		

**Juni 2010**  
volume 9 ~ nummer 5



## Minerva ~ onafhankelijk tijdschrift voor Evidence-Based Medicine (EBM)



Lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)

### • Redactiecomité

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre, Pierre Chevalier
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman, Anne Vanwelde

### • Redactieraad

Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille

### • Redactiesecretariaat

Brenda Dierickx

UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent

09 332 24 55 ~ 09 332 49 67

redactie@minerva-ebm.be

### • Vertaling

Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen

### • Grafische vormgeving

Kris Soenen

### • Druk

Drukkerij Creative Printing

### • Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### • Electronische versie

Kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

### Belangenconflict

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

Minerva komt tot stand met de financiële steun van het RIZIV, dat de redactionele onafhankelijkheid respecteert.



### Werkten mee aan dit nummer:

- P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- A. De Sutter, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent
- P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles
- M. Van Winckel, Dienst Pediatrie, Maag-, Darm- en Leverziekten, Universitair Ziekenhuis Gent

### Onafhankelijke medische navorming

Continue medische navorming is een belangrijk instrument om het professionele gedrag van artsen te beïnvloeden, vooral op het vlak van het voorschrijven van medicatie of technische onderzoeken.

Minerva wees reeds in een editoriaal op de rol die de farmaceutische industrie speelt bij de continue navorming<sup>1</sup>. De firma's zijn betrokken bij duidelijk gesponsorde activiteiten, bij de inzet van medische vertegenwoordigers, bij het financieren en gratis verspreiden van persartikelen en bij het verspreiden van gedrukte en elektronische informatie aan artsen. De firma's beïnvloeden ook op een niet altijd transparante manier de keuze van de onderwerpen en van de sprekers bij de navorming, georganiseerd door de artsenverenigingen of instellingen<sup>2</sup>. De farmaceutische industrie doet eveneens beroep op lokale 'opinion leaders' om artsen te beïnvloeden<sup>1</sup>.

De daartegenoverstaande onafhankelijke informatiebronnen beschikken over duidelijk veel minder middelen en zijn onafhankelijk ten opzichte van hun financierders. In België gaat het over de Aanbevelingen voor Goede Medische Praktijkvoering, het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), de publicaties van de International Society of Drugs Bulletins (Folia Pharmacotherapeutica van het BCFI, Formul@Info van Projekt Farmaka, La Lettre du GRAS en Minerva) en het project onafhankelijke artsenbezoekers van Projekt Farmaka. De grote verschillen tussen industriegefinancierde informatie en informatie door onafhankelijke bronnen zijn zeer goed aangetoond<sup>3</sup>. Toegang zoeken tot onafhankelijke informatie vergt een groter engagement dan het passief ontvangen van informatie die de farmaceutische industrie op een soms geraffineerde manier aanbrengt (tijdschriften, congressen, andere medische bijeenkomsten). Maar onafhankelijke informatie heeft ook zo zijn voordelen. Het verspreiden van informatie over een rationeel geneesmiddelenbeleid bij bovenste luchtweginfecties en bij hypertensie kan het voorschrijfgedrag van artsen verbeteren<sup>4</sup>. In dezelfde zin kunnen ook leestesten een gunstige invloed hebben op het voorschrijfgedrag en op de kwaliteit van de zorg<sup>5</sup>.

### Leestesten in het kader van de continue medische navorming

Onlangs erkende La Revue Prescrire zijn 'verdienstelijke lezers'. In een editoriaal omschrijft La Revue Prescrire deze groep als volgt<sup>6</sup>: 'Hun motivatie is vooral gebaseerd op ethische en professionele gronden: ze willen hun kennis en hun competentieniveau verhogen om de dienstverlening aan hun patiënten te verbeteren. Andere motivaties zijn ook: nood aan een intellectuele stimulans en zelfevaluatie, erkenning

en accreditering'. Deze 'verdienstelijke lezers' van La Revue Prescrire zijn lezers die met succes de leestesten over de inhoud van het tijdschrift oplossen. Het is aangetoond dat meewerken aan leestesten helpt om nieuwe informatie te onthouden, wat dan weer de dagdagelijkse zorgverlening positief beïnvloedt<sup>5</sup>, zoals reeds hoger vermeld.

Sedert mei 2009 kunnen de Minervalezers ook terecht op de website voor dergelijke leestesten. Per jaar verschijnen twee modules over één of twee Minervanummers die integraal online beschikbaar zijn. Iedere module bestaat uit tien meerkeuzevragen. Om naar een volgende vraag te kunnen overgaan, moet de vorige vraag correct beantwoord zijn. De leestestmodules geven recht op accreditering.

Minerva zal binnenkort ook een bijzondere leestest uitbrengen. De Minervabespreking van een therapeutische interventie (een RCT) is hierbij rubriek per rubriek voorzien van commentaar. We lichten de algemene EBM-begrippen concreet toe en we tonen aan hoe we deze EBM-concepten gebruiken in de bespreking. Hieraan is ook een leestest verbonden als hulpmiddel om de verschillende aspecten van kritisch lezen beter te kunnen memoriseren. Nieuwe dergelijke modules over andere soorten besprekingen en over andere soorten studies zullen volgen (systematisch literatuuroverzicht, meta-analyse).

### Voor de toekomst

In de komende maanden wil Minerva nog een stapje verder gaan. Als arts of andere hulpverlener zoeken we vaak, in aanvulling op onze eigen ervaring, naar antwoorden op klinische vragen in de praktijk. Vaak is een snel antwoord on the spot nodig om nadien het probleem verder in detail uit te spitten. Een federaal project geeft hieraan vorm. Het is de bedoeling om, via het elektronisch medisch dossier, op basis van diagnostische of therapeutische codes in een patiëntendossier, toegang te krijgen tot betrouwbare richtlijnen en tot een samenvatting van de op evidentie gebaseerde gegevens over deze klinische problemen. Minerva werkt mee aan dit project, samen met alle andere Belgische onafhankelijke informatiebronnen en EBM-centra. Met dit doel voor ogen zullen aan de Minervapublicaties klinische vragen gelinkt worden.

De continue medische navorming zal op die manier een heel andere dimensie krijgen, ver van een ex-cathedra opleiding, en veel meer aansluitend bij de dagelijkse praktijk met de talloze vragen van zowel artsen als patiënten.

Zie ook aankondiging op de achterzijde van dit nummer, met de lijst van beschikbare modules.

1. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(3):35.  
 2. Moynihan R. Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship. *BMJ* 2008;336:416-7.  
 3. Van Linden A, Carbone S, Kohn L, et al. Evidence-based inhoud van geschreven informatie vanuit de farmaceutische industrie aan huisartsen. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. 2007. KCE reports 55A.

4. Akici A, Kalaça S, Ugurlu MU, et al. Impact of a short postgraduate course in rational pharmacotherapy for general practitioners. *Br J Clin Pharmacol* 2003;57:310-21.  
 5. Une vaste enquête en 2008 auprès des participants au Test de Lecture mensuel Prescrire. *Rev Prescr* 2008;28:955.  
 6. Chapeau ! [Editoriaal] *Rev Prescr* 2009;29:881.

# Valpreventie bij thuiswonende ouderen

- **Klinische vraag** Welke interventies zijn effectief voor de preventie van vallen bij thuiswonende ouderen?
- **Achtergrond** Over het effect van interventies om vallen te voorkomen bij ouderen verschenen reeds verschillende reviews<sup>1,2</sup>. Voor multifactoriële interventies waren na individuele correctie voor risicofactoren, de resultaten tegenstrijdig. Het toepassen op grote schaal van dergelijke programma's had daarentegen wel een positief effect<sup>3,4</sup>. De resultaten voor oefenprogramma's bleven tot nu toe enigszins vaag. Een nieuwe meta-analyse zou hierover meer duidelijkheid moeten brengen.

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- tot mei 2008: Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL; tot sept 2007: AMED, PsycINFO
- raadplegen van registers van lopende studies (V.K., V.S. en Australië), opzoeken van referenties van studies en raadplegen van auteurs en van onderzoekers in het domein.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 111 RCT's of **quasigerandomiseerde studies** (alternerende toewijzing of toewijzing op basis van geboortedatum) over de evaluatie van interventies voor valpreventie bij thuiswonende zestigplussers; vergelijking met gewone zorg of met een placebo-interventie (die niet bedoeld was als valpreventie); vermelding van valfrequentie of het aantal valpartijen of het aantal personen dat minstens eenmaal valt
- exclusie: geen RCT, populatie jonger dan 60 of leeftijd niet vermeld, niet thuiswonend, valpartijen niet of onvoldoende gerapporteerd.

### Bestudeerde populatie

- 55303 zestigplussers, met inbegrip van post CVA-patiënten of patiënten met de ziekte van Parkinson
- rekrutering meestal via specialisten of via een ziekenhuis; twee studies via centra voor ambulante zorg
- verschillende landen en continenten, voor het grootste deel V.K., V.S. en Australië
- 42 studies bij patiënten die regelmatig vallen of met minstens één risicofactor, 59 studies zonder deze criteria
- ouderen met cognitieve achteruitgang: geëxcludeerd in 66 studies, geïncludeerd in vijf studies, in 40 studies was dit geen in- of exclusie criterium
- analyse van de gegevens over één jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: frequentie van vallen (valratio) of aantal personen dat valt (risk ratio)
- secundaire uitkomstmaten: aantal personen dat valt met een fractuur als gevolg, ongewenste effecten, economische criteria.

## Resultaten

- Significante resultaten voor de primaire uitkomstmaat 'aantal valpartijen' (valratio met 95% BI)
  - individuele evaluatie gekoppeld aan multifactoriële interventie: 0,75 (95% BI van 0,65 tot 0,86)
  - geleidelijke afbouw van psychofarmaka: 0,34 (95% BI van 0,16 tot 0,73)
  - plaatsen van pacemaker bij personen die vallen omwille van een sinus carotis overgevoeligheid: 0,42 (95% BI van 0,23 tot 0,75)
  - cataractoperatie van het eerste oog: 0,66 (95% BI van 0,45 tot 0,95)
- Significante resultaten van de primaire uitkomstmaat 'aantal valpartijen' én 'aantal personen dat valt'
  - verschillende soorten oefeningen in groep: valratio van 0,78 (95% BI van 0,71 tot 0,86); risk ratio van 0,83 (95% BI van 0,72 tot 0,97)
  - Tai Chi: valratio van 0,63 (95% BI van 0,51 tot 0,82); risk ratio van 0,65 (95% BI van 0,51 tot 0,82)
  - verschillende soorten individuele oefeningen thuis: valratio van 0,66 (95% BI van 0,53 tot 0,82); risk ratio van 0,77 (95% BI van 0,61 tot 0,97)
- Geen significant preventief effect van
  - vitamine D
  - interventies die de veiligheid thuis verhogen, behalve wanneer dergelijke interventies gebeuren bij personen met belangrijke gezichtsproblemen of bij personen met een verhoogd valrisico; antislipzolen waren effectief bij winterweer.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat oefenprogramma's het valrisico en het aantal valpartijen verminderen. Andere studies zijn nodig om te bepalen in welke situaties een multifactoriële evaluatie met interventie effectief is of wanneer interventies gericht op veiligheid thuis, vitamine D-supplementen en andere interventies nuttig zijn.

**Financiering:** intern: University of Otago, Dunedin, New Zealand; extern: Canada Research Chairs Program, Ottawa, Canada en Accident Compensation Corporation (ACC), New Zealand (salaris twee auteurs).

**Belangenconflicten:** drie auteurs waren als onderzoeker betrokken bij acht geïncludeerde studies; deze drie auteurs evalueerden niet zelf de kwaliteit van hun studies; geen andere verklaringen van belangenconflicten.

## Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht gebeurde volgens de strikte methode van de Cochrane Collaboration. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, extraheerden de gegevens en onderzochten het risico van bias (**sequentiele toewijzing, concealment of allocation** en blinding). De gegevens van **clustergerandomiseerde studies** werden gecorrigeerd voor clustering. De auteurs spoorden heterogeniteit op met de Chi<sup>2</sup>- en de I<sup>2</sup>-testen en zochten ook naar de oorzaak ervan (verschillen tussen de interventies). De registratie van valpartijen gebeurde vaak prospectief (aan de hand van een dagboek), maar soms ook retrospectief of op een niet-continue manier. Dat kan 'recall bias' veroorzaken, een risico dat zich voordeed bij 30% van de studies. De auteurs benadrukken de methodologische beperkingen van meerdere geïncludeerde studies: kleine patiëntaantallen, vage definities van een val en verschillende registratiemethodes, analyses en rapporteringen van vallen.

## Resultaten in perspectief

Dezelfde auteurs voerden reeds in 2000 een meta-analyse uit over dit onderwerp, net zoals Chang et al. in 2004<sup>1</sup>. De huidige meta-analyse brengt op vier punten meer duidelijkheid.

Wat betreft oefenprogramma's is het preventieve effect van Tai-Chi bevestigd, maar ook andere interventies hebben een preventief effect zowel op het valrisico als op het aantal valpartijen. Het gaat hier om oefenprogramma's met meerdere componenten (onder meer stappen, evenwichtsoefeningen, kracht- en weerstandstraining, soepelheid, functionele of algemene fysieke activiteiten, uithoudingsvermogen). Deze programma's richten zich vooral op oefenen thuis en zijn dus belangrijk voor de ambulante praktijk. De resultaten van een andere meta-analyse (2008)<sup>5</sup> bevestigen dat evenwichtsoefeningen minstens tweemaal per week gedurende 25 weken vallen voorkomen. Dit effect was echter kleiner bij personen met een zeer hoog valrisico.

In een eerder gepubliceerde meta-analyse (2008) toonden Gates et al. aan dat er onvoldoende bewijs is voor het effect van multifactoriële interventies<sup>2,6</sup>. In de huidige meta-analyse zijn de resultaten genuanceerder: een significante ver-

mindering van het aantal valpartijen, maar geen significante vermindering van het aantal personen dat valt (risk ratio van 0,95 met 95% BI van 0,88 tot 1,02) of van fracturen ten gevolge van een val (risk ratio van 0,70 met 95% BI van 0,47 tot 1,04). Weinig studies evalueerden echter het fractuurrisico (2 195 deelnemers), wat op onvoldoende power kan wijzen. De auteurs wijzen ook op de statistische heterogeniteit van de studies die multifactoriële interventies evalueren (I<sup>2</sup>-test =85%).

De auteurs besluiten dat toediening van vitamine D geen preventief effect heeft op vallen, maar dat vitamine D wel een preventief effect kan hebben bij personen met een laag vitamine D-gehalte. De meta-analyse van Bischoff-Ferrari et al. (2009) over het effect van vitamine D op vallen, toonde aan dat een voldoende hoge dosis vitamine D (700 tot 1 000 I.E. per dag) effectief kan zijn voor de preventie van valpartijen bij ouderen, wat bij een lagere dosis niet het geval was<sup>7</sup>.

In vergelijking met hun vorige meta-analyse van 2000, evalueerden Gillespie et al. in de huidige meta-analyse de interventies gericht op veiligheid afzonderlijk in functie van het type interventie. Het effect van veiligheidsinterventies staat niet duidelijk vast. De resultaten voor het valrisico waren namelijk randsignificant en voor het aantal valpartijen niet significant. Toch zijn deze interventies voor bepaalde doelgroepen wel werkzaam.

## Voor de praktijk

De resultaten van deze meta-analyse bevestigen de recente aanbevelingen voor de preventie van vallen bij ouderen<sup>8</sup>. Multidisciplinaire, multifactoriële interventies met individuele evaluatie verminderen het aantal valpartijen. Sommige oefenprogramma's, bestaande uit verschillende componenten, verminderen het valrisico en het aantal valpartijen. Afbouw van psychofarmaka en cataractoperatie zijn nuttig. Veiligheidsinterventies thuis hebben een effect bij personen met ernstige gezichtsstoornissen en met een verhoogd valrisico; de aanbeveling vermeldt hierbij duidelijk dat het gaat om personen die reeds gevallen zijn. De aanbeveling wijst op het belang om psychofarmaka geleidelijk af te bouwen.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse van zeer goede methodologische kwaliteit bevestigt de werkzaamheid van verschillende interventies voor de preventie van vallen bij thuiswonende ouderen, zowel in het algemeen als voor sommige interventies bij welbepaalde doelpopulaties.



1. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2004;328:680-7.
2. Chevalier P. Valpreventie: multifactoriële evaluatie en doelgerichte interventie. *Minerva* 2008;7(3):46-7.
3. Tinetti ME, Baker DI, King M, et al. Effect of dissemination of evidence in reducing injuries from falls. *N Engl J Med* 2008;359:252-61.
4. Chevalier P. Betere valpreventie door toepassing op ruime schaal van interventies met bewezen effect? *Minerva* 2008;8(10):155.
5. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234-43.

6. Gates S, Fisher JD, Cook MW, et al. Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:130-3.
7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
8. Chevalier P. Prévention des chutes chez les personnes âgées. *Recommandations de Bonne Pratique. Société Scientifique de Médecine Générale (mise à jour mars 2008).*

# Protonpompinhibitoren voor zuigelingen die lastig zijn na de maaltijd?

- **Klinische vraag** Wat is het effect op huilen en lastig zijn na de voeding en wat is de veiligheid van lansoprazol versus placebo bij zuigelingen met symptomen die kunnen te wijten zijn aan gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)?
- **Achtergrond** In België zijn protonpompinhibitoren (PPI) en H<sub>2</sub>-antihistaminica niet geregistreerd voor gebruik bij zuigelingen. Hun werkzaamheid en veiligheid bij zuigelingen is onvoldoende aangetoond. Toch worden ze frequent voorgeschreven voor deze leeftijdsgroep als proeftherapie voor symptomen die kunnen te wijten zijn aan GORD. In België kregen naar schatting 20 000 zuigelingen, geboren tussen 2007 en 2008, een PPI of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum terugbetaald.

## Analyse

M. Van Winckel

## Referentie

Orenstein SR, Hassal E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton-pump-inhibitor lansoprazol in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20.

## Bestudeerde populatie

- 184 zuigelingen van één tot twaalf maanden met een mediane leeftijd van 16 tot 18 weken; acht centra in de V.S. en acht centra in Polen
- inclusiecriteria: >2 kg; dagelijks huilen of lastig zijn gedurende minstens één uur volgend op minstens 25% van de maaltijden; blijvende last na één tot twee weken proefbehandeling met een niet-medicamenteuze behandeling (minder blootstelling aan tabaksrook, aanpassing van de voeding zoals frequentere kleinere maaltijden en ingedikte voeding, houdingsmaatregelen zoals vermijden van ruglig na de maaltijd)
- objectivering van GOR (door diagnostisch onderzoek (pHmetrie,...) was niet vereist
- exclusiecriteria: o.a. aangeboren gastro-intestinale aandoeningen, abnormaal klinisch onderzoek of laboratoriumonderzoek, gebruik van een PPI tijdens 30 dagen of van H<sub>2</sub>-antihistaminica tijdens zeven dagen vóór de inclusie.

## Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, **dubbelblind**, placebogecontroleerd onderzoek
- interventie: lansoprazol (n=81) nuchter toegediend als suspensie van microgranula aan een dosis van 0,3 tot 0,5 mg/kg/dag voor zuigelingen ≤ tien weken en van 1 tot 1,5 mg/kg/dag voor zuigelingen > tien weken versus placebo (n=81) gedurende vier weken
- mogelijkheid van overschakeling naar **open label** lansoprazol indien na ≥ één week geen verbetering (dosis in functie van leeftijd en gewicht)
- verderzetting van doeltreffende medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen toegelaten
- noteren van voedingsmomenten en (voedingsgerelateerde) symptomen door de ouders in een dagboek.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal en duur van de huilbuien gedurende minstens één uur na de maaltijd; vermindering met ≥50% op week vier (of laatste week van dubbelblinde fase

voor deelnemers die de studie vroegtijdig stopten) werd beschouwd als respons

- secundaire uitkomstmaten: andere symptomen van GORD, globale evaluatie van de ernst van de klachten door de ouders en de behandelende arts op een schaal van 0 (afwezig) tot 5 (zeer ernstig), aanwezigheid van wheezing
- (ernstige) ongewenste effecten
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- geen statistisch significant verschil voor het vroegtijdig stoppen van de dubbelblinde behandeling (35 en 36%)
- primaire uitkomstmaat: geen verschil tussen beide groepen in aantal kinderen met respons (54%)
- geen significant verschil tussen beide groepen in aantal voedingsmomenten dat gepaard ging met hoesten, regurgitatie, voeding stoppen of weigeren, rugwaarts krommen, wheezing en heesheid
- geen verschil wat betreft globale beoordeling door de ouders of de behandelende arts
- geen significant verschil tussen beide groepen in ongewenste effecten (zoals luchtweginfecties, koorts, eczeem, diarree,...); wel meer ernstige ongewenste effecten (waarvoor hospitalisatie vereist was zoals dehydratie, lage luchtweginfectie,...) met lansoprazol versus placebo (12% versus 2%; p=0,032).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil bestaat in effectiviteit tussen lansoprazol en placebo op gebied van GORD-gerelateerde symptomen bij kinderen tussen één en twaalf maanden. In de groep behandeld met lansoprazol kwamen vaker ernstige ongewenste effecten voor, in het bijzonder lage luchtweginfecties.

**Financiering:** Takeda Global Research & Development Center Inc.

**Belangenconflicten:** drie van de zes auteurs zijn 'consultant' bij Takeda Global Research & Development Center en bij andere firma's die protonpompinhibitoren commercialiseren; twee van de zes auteurs zijn werknemers bij Takeda.

1. Moore DJ, Tao BS, Lines DR et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatric Practice Research Group. Pediatrics* 1998;102:e67-70.
3. Van Winckel M. Ingedikte voeding voor zuigelingen met gastro-oesofageale reflux? *Minerva* 2009;8(9):124-5.

4. *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).* Co-chairs: Yvan Vandenplas and Colin Rudolph. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.

## Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een sterk onderzoeksdesign (grote groep patiënten, blokrandomisatie, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd) en is zeer helder en gedetailleerd beschreven. Het aantal inclusies dat nodig was om een studie te hebben met  $\geq 80\%$  power om de superioriteit van lansoprazol aan te tonen, werd gehaald. Voor de powerberekening werd uitgegaan van een respons op placebo van  $\leq 25\%$  en een respons op lansoprazol van  $\geq 50\%$ . De placeborespons bleek achteraf wel groter te zijn (54%). Het enige zwakke punt, zoals ook door de auteurs aangegeven, is het feit dat er kon overgeschakeld worden naar open label lansoprazol indien geen of onvoldoende respons na minstens één week behandeling. Als gevolg hiervan duurde de dubbelblinde fase bij 17 zuigelingen niet langer dan één week en bij 55 zuigelingen minder dan de voorziene vier weken.

## Resultaten in perspectief

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat er géén argumenten zijn om PPI's als proeftherapie op te starten bij zuigelingen die lastig zijn tijdens of kort na de voeding. In hun discussie wijzen de auteurs er wel op dat de gebruikte dosis en de galenische vorm van lansoprazol en de korte studieduur (slechts vier weken) de resultaten kunnen beïnvloed hebben. Het is echter weinig waarschijnlijk dat met lansoprazol na een langere dubbelblinde fase toch een voordeel zou opgetreden zijn. Deze studie bevestigt de resultaten van een andere placebogecontroleerde studie met omeprazol bij prikkelbare zuigelingen met GOR<sup>1</sup>, waar men evenmin een verschil kon aantonen tussen de behandelde groep en de placebogroep.

De onderzoekers evalueerden het effect van lansoprazol versus placebo op symptomen die toegeschreven worden aan gastro-oesofageale reflux. Ze baseerden zich hiervoor op de gestandaardiseerde I-CERQquestionnaire. Deze vragenlijst is echter alleen gevalideerd voor zuigelingen met bewezen GORD (gestoorde slokdarmphmetrie en erosieve oesofagitis). De zeer hoge respons in de placebogroep kan erop wijzen dat de symptomen niet veroorzaakt zijn door zure gastro-oesofageale reflux of dat de klachten op een spontane manier, al dan niet met niet-medicamenteuze maatregelen, gradueel verminderen na verloop van tijd. Een cohortonderzoek beschreef deze spontane gunstige evolutie<sup>2</sup>. Door PPI's (of andere medicatie) te geven voor deze problematiek medicaliseren we een gedrag dat waarschijnlijk normaal is bij zuigelingen. De vaststelling dat na open label lansoprazol 80% van de ouders en 85% van de artsen vonden dat de symptomen minder erg waren tegenover 49 tot 56% na de dubbelblinde fase, wijst op een belangrijke expectation bias van de behandeling bij ouders en artsen.

## Voor de praktijk

Voor zuigelingen die lastig zijn na de maaltijd bestaat er geen eenduidige behandeling. Uit deze studie blijkt dat lansoprazol geen invloed heeft op het verloop van de klachten. Gebruik van lansoprazol gaat bovendien gepaard met meer ernstige ongewenste effecten, zoals lage luchtweginfecties. In een eerdere bespreking van Minerva wezen we erop dat indikken van de voeding slechts een gering effect heeft op de vermindering van regurgitatie<sup>3</sup>. De aanpak van symptomen van gastro-oesofageale reflux bij kinderen bestaat vooral in het bijstellen van het verwachtingspatroon van ouders en van hun kennis over normaal gedrag van zuigelingen. Daarnaast kunnen ondersteunende niet-medicamenteuze maatregelen (rust en regelmaat, 'voeden op verzoek' en dit 'verzoek' goed leren interpreteren om zowel over- als ondervoeding te vermijden) een plaats hebben.

De resultaten van deze studie mogen niet geëxtrapoleerd worden naar zuigelingen met bewezen GORD. Voor deze laatste groep patiënten bestaat wel een indicatie voor zuurremmende medicatie<sup>4</sup>.

### ● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat de placeborespons bij zuigelingen die lastig zijn tijdens of kort na de maaltijd even groot is als de respons op lansoprazol. Het gebruik van lansoprazol in deze context kan ernstige ongewenste effecten uitlokken.



# Kunnen CRP-bepaling en communicatietraining het aantal antibioticumvoorschriften beperken?

- **Klinische vraag** Verminderen een korte communicatietraining van de behandelende arts en/of een CRP-sneltest tijdens de consultatie het aantal antibioticumvoorschriften bij volwassen patiënten met een lage luchtweginfectie in vergelijking met gewone zorg?
- **Achtergrond** Een bepaling van het CRP-gehalte in de huisartsenpraktijk zou kunnen bijdragen tot het uitsluiten van een pneumonie in het kader van een onderste luchtweginfectie<sup>1</sup>. Op die manier zou het voorschrijven van antibiotica beter gericht kunnen worden. Naast diagnostische onzekerheid spelen bij het voorschrijven van antibiotica vaak ook niet-medische factoren een rol. Meer rekening houden met het perspectief van de patiënt en een verbetering van de arts-patiënt communicatie zouden mogelijk kunnen leiden tot beter onderbouwde behandelingsbeslissingen (en dus minder antibioticumvoorschriften). Op dit ogenblik is echter onvoldoende aangetoond dat het gebruik van de CRP-sneltest of een betere communicatie op een veilige manier leiden tot minder antibioticumvoorschriften bij lage luchtweginfecties.

## Analyse

A. De Sutter

## Referentie

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.

## Bestudeerde populatie

- 431 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer vijftig jaar, gerekruteerd door 40 huisartsen werkzaam in 20 praktijken in Nederland
- inclusiecriteria: vermoedelijke acute lage luchtweginfectie met acute hoest van minder dan vier weken; minstens één focaal teken van een lage luchtweginfectie (kortademigheid, wheezing, thoraxpijn of abnormale auscultatie); minstens één algemeen klinisch teken van ziek zijn (koorts >38°, zweeten, hoofdpijn, spierpijn, algemeen ziektegevoel); personen op raadpleging
- exclusiecriteria: niet expliciet vermeld.

## Onderzoeksoepzet

- gecontroleerde, **cluster gerandomiseerde studie** (alle artsen en patiënten van één praktijk kregen dezelfde interventie) met 2 x 2 factorial design
- interventie: ofwel CRP-sneltest uitgevoerd door de huisarts (n=10 artsen, 110 patiënten), ofwel een twee uur durende training in verbetering van de communicatievaardigheden van de huisarts (n=10 artsen, 84 patiënten) ofwel een combinatie van beide interventies (n=10 artsen, 117 patiënten)
- controle: gewone zorg (n=10 artsen, 120 patiënten).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal antibioticumvoorschriften tijdens de eerste consultatie
- secundaire uitkomstmaten: aantal antibioticumvoorschriften, aantal herconsultaties, klinisch herstel, patiënttevredenheid en zelfredzaamheid tijdens de 28 dagen volgend op het eerste consult
- opvolging via het medische dossier en via een dagboekje ingevuld door de patiënt gedurende 28 dagen na de eerste consultatie.

## Resultaten

- dagboekgegevens beschikbaar voor 90% van de patiënten
- minder antibioticumvoorschriften met CRP-sneltest (31%) versus gewone zorg (53%; p=0,02) en met communicatietraining (27%) versus gewone zorg (54%; p<0,01); geen statistisch significante interactie tussen beide interventies
- geen statistisch significant verschil in aantal antibioticumvoorschriften, aantal herconsultaties, klinisch herstel, patiënttevredenheid en zelfredzaamheid tijdens de 28 dagen volgend op het eerste consult.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel het gebruik van de CRP-sneltest door de huisarts als communicatietraining van de huisarts het aantal antibioticumvoorschriften voor lage luchtweginfecties significant verlaagden zonder het klinische herstel en de patiënttevredenheid in gevaar te brengen. Een combinatie van beide strategieën is waarschijnlijk nodig om voor deze veel voorkomende aandoening in de eerstelijnszorg tot een optimale reductie van het aantal antibioticumvoorschriften te komen.

**Financiering:** Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Ontwikkeling

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Coenen S. Diagnostiek van pneumonie. *Minerva* 2004;(3):7-8.
2. Falk C, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009; 26:10-21.
3. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005;331:26-9.
4. De Sutter A. De waarde van CRP bij kinderen met koorts? *Minerva* 2009;8(7):94-5.

5. Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoës AW, Verheij TJM. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:431-3.
6. Bjerrum L, Carhn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 2004;54:659-62.
7. André M, Schwan A, Odenholt J; Swedish Study Group on Antibiotic Use. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care can be questioned. *Scand J Infect Dis* 2004;36:192-7.
8. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.



## Methodologische beschouwingen

Deze studie vertrekt van een zeer nauwkeurig uitgewerkt studieprotocol. Het vereiste aantal geïncludeerde patiënten om met een power van 80% een daling van het aantal antibioticumvoorschriften van 80% naar 60% te kunnen aantonen, werd vooraf berekend. De onderzoekers kozen voor clusterrandomisatie (zelfde interventie voor alle artsen binnen één huisartsenpraktijk) om onderlinge beïnvloeding van artsen en patiënten te vermijden. Deze vorm van randomisatie kan wel leiden tot rekruteringsbias. De artsen nodigden mogelijk alleen die patiënten uit waarvan ze dachten dat ze zouden openstaan voor de interventie. Zo zouden de verschillen in voorschrijfgedrag niet zozeer door de interventie op zich, als wel door een selectie van de onderzoekspopulatie veroorzaakt kunnen zijn. De basiskarakteristieken tussen de verschillende groepen waren echter vergelijkbaar en de **sensitiviteitsanalyse** die rekening hield met persoonlijke kenmerken van de deelnemers en met de case-mix, beïnvloedde de resultaten niet. Bovendien kon men voor een subgroep van veertien participerende artsen vaststellen dat hun voorschrijfgedrag niet verschilde tussen geïncludeerde en niet-geïncludeerde patiënten. De auteurs sluiten finaal echter niet uit dat niet-gemeten variabelen de resultaten wel beïnvloed hebben.

## Bespreking van de resultaten

Beide strategieën blijken behoorlijk effectief te zijn om het aantal antibioticumvoorschriften bij lage luchtweginfecties te reduceren. Een derde van de voorgeschreven antibiotica was echter niet aanbevolen door de NHC-Standaard voor de behandeling van lage luchtweginfecties. De onderzoekers keken ook naar andere mogelijke effecten van de interventie. Zo stelden ze vast dat in de interventiegroepen de patiënten even vlot herstelden en even tevreden waren. De patiënten waren niet van plan om in de toekomst minder, maar ook niet méér op consultatie te komen voor dezelfde klachten. Vooral in de CRP-groep is dit laatste belangrijk. Het is immers niet ondenkbaar dat patiënten zouden komen consulteren, niet omdat ze zich zo ziek voelen, maar louter 'om zich te laten testen'. Op die manier zou men de medicalisering van een onschuldige aandoening in de hand werken, wat niet de bedoeling kan zijn. De auteurs verklaren het succes van de interventie door het tweesporenbeleid: enerzijds het medische spoor (verhogen van de diagnostische zekerheid) en anderzijds het communicatieve spoor (rekening houden met de ideeën, emoties en zorgen van de patiënt). Omdat de interventies ook afzonderlijk effectief waren, kan dit natuurlijk niet de enige verklaring zijn. Ook een (verborgen) selectie van de studiepopulatie (zie *methodologische beschouwingen*) kan deels verantwoordelijk zijn voor het bekomen effect.

## Andere studies

Een systematische review over de diagnostische waarde van CRP voor de diagnose van CAP (community acquired pneumonia) kwam tot de conclusie dat CRP nuttig kan zijn om CAP uit te sluiten in situaties waarin de voorafkans op een pneumonie 10% of meer bedraagt, zoals bij een spoedopname in het ziekenhuis<sup>2</sup>. In de huisartsenpraktijk zal CRP de waarschijnlijkheid van CAP echter onvoldoende veranderen om echt impact te hebben op het beleid<sup>3</sup>. Ook in Minerva werd enige tijd geleden een meta-analyse besproken waaruit bleek dat CRP niet nuttig is om bij kinderen een bacteriële infectie uit te sluiten<sup>4</sup>. In vergelijking met andere studies is het effect van de communicatie-interventie op het voorschrijfgedrag hier opvallend groot. In een ander Nederlands onderzoek waarbij een intensieve, multifacetaire interventie werd onderzocht (groepseducatiesessies, communicatietraining, feedback, educatiemateriaal voor de patiënten, educatie van praktijkassistenten) bedroeg het verschil tussen interventie- en controlegroep slechts 14%<sup>5</sup>. De resultaten uit ander onderzoek betreffende het effect van CRP-meting op het aantal antibioticumvoorschriften zijn tegenstrijdig: gebruik van CRP bij patiënten met sinusitis deed het aantal antibioticumvoorschriften met 23% dalen<sup>6</sup>, maar in een observationele studie bij een grote groep huisartsen in Zweden stelde men vast dat in consulten waarin CRP werd bepaald, deze artsen slechts enkele procenten minder antibiotica voorschreven dan in consulten zonder CRP-meting. Een CRP leidde - indien verhoogd - bij 'virale' diagnoses juist tot méér antibioticumvoorschriften<sup>7</sup>. Op basis van de studie van Cals et al. weten we niet hoe lang het effect van de eenmalige communicatietraining zal aanhouden. Men zag wel in het tweede jaar een even goed effect als in het eerste jaar van de studie. Ook uit ander onderzoek blijkt dat het effect niet meteen uitdooft<sup>8</sup>.

## Voor de praktijk

Deze studie toont aan dat bij een vermoeden van een lage luchtweginfectie zowel het bepalen van CRP als een verbeterde communicatie het aantal antibioticumvoorschriften kan doen dalen. Beide interventies vragen slechts een beperkte training (CRP-training duurde amper 30 minuten, de communicatietraining omvatte één sessie van twee uur) en verlengen de consultatieduur niet wat de praktische haalbaarheid zeker ten goede komt. Onderzoek op ruimere schaal bij meer artsen en meer patiënten is echter nodig om te zien of deze opvallend goede resultaten zich bevestigen, of het veilig is om op basis van CRP-meting een pneumonie uit te sluiten, en hoe groot de kans is dat iemand onterecht géén antibiotica zal krijgen.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij een klinisch vermoeden van een onderste luchtweginfectie zowel het bepalen van CRP als een verbeterde communicatie het aantal antibioticumvoorschriften kan doen dalen zonder de veiligheid van de patiënt in gevaar te brengen. Beide interventies vragen een beperkte opleiding en hebben geen effect op de duur van de consultaties. Een veldonderzoek met meer artsen en meer patiënten zou dit gunstige resultaat kunnen bekrachtigen.



# Huidabces bij kinderen: antibiotica toedienen na incisie en drainage?

- **Klinische vraag** Wat is het voordeel van antibiotica na chirurgische drainage van een huidabces bij kinderen?
- **Achtergrond** Het aantal huidinfecties is de laatste jaren gestegen, hoofdzakelijk door een groter aantal infecties met de multiresistente *Staphylococcus aureus* buiten het ziekenhuis (Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA). De aanpak van huidabcessen bestaat uit een chirurgische drainage. Vooral door de verspreiding van CA-MRSA is nadien soms een antibioticumbehandeling aanbevolen. Tot nu toe zijn er geen RCT's gepubliceerd over het nut van antibiotica voor deze indicatie bij kinderen.

## Analyse

P. Semaille

## Referentie

Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med* 2010;55:401-7.

## Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: kinderen tussen drie en achttien jaar die zich aanboden op de spoedafdeling van een kinderziekenhuis in de V.S. met een huidabces, klinisch vastgesteld (acuut begin <1 week, fluctuerend, verhard en erythemateus met of zonder purulent vocht) en echografisch bevestigd (indien beschikbaar), zonder tekens van septicemie (lichaamstemperatuur <38,4°C)
- 161 kinderen op 1 305 die in aanmerking kwamen, wilden deelnemen aan de studie: meisjes (58%), zwarte ras (86%), jonger dan vijf jaar (53%, gemiddelde leeftijd van vier jaar), voorgeschiedenis (41%) en familiale voorgeschiedenis (47%) van huidabcessen
- exclusiecriteria: chronische ziekte, gebruik van immunosuppressiva, recent (in de laatste week) gebruik van antibiotica, mineure of oppervlakkige huidinfecties, allergie aan de onderzochte antibiotica.

## Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, **dubbelblinde, non-inferioriteitsstudie** (vastgelegde drempel voor non-inferioriteit +7%)
- incisie van het abces, staalafname en drainage met fysiologisch serum
- na randomisatie toediening van hetzij trimethoprim (10-12 mg per kg per dag) + sulfametoxazol (co-trimoxazol) siroop in twee giften (n=78), hetzij placebo (Maalox® siroop + water) in twee giften gedurende tien dagen (n=83)
- klinische of telefonische opvolging op dag tien en telefonische opvolging op dag twee en dag negentig
- evaluatie van de therapietrouw door de resterende hoeveelheid siroop te meten op dag tien; goede therapietrouw was gedefinieerd als een inname van meer dan 50% van de siroop.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: klinisch herstel (afwezigheid van erythema, warmte, verharding, fluctuatie en vocht) of therapiefalen (nieuwe letsels of abces op minder dan vijf cm

van het oorspronkelijke abces, verergering van de klinische tekens) op dag tien

- secundaire uitkomstmaten: optreden van nieuwe letsels (op meer dan vijf cm van het oorspronkelijke abces) op dag tien of telefonisch gerapporteerd op dag 90, verspreiding naar andere huisbewoners op dag tien of telefonisch gerapporteerd op dag 90; ongewenste effecten van de behandeling.

## Resultaten

- abcessen vooral ter hoogte van de billen (55,8%), diameter erythema gemiddeld  $3,8 \pm 2,3$  cm en verharding  $3,6 \pm 1,9$  cm
- studie-uitval: 12 patiënten (7,5%)
- gevonden bacteriën: CA-MRSA (80%) 100% gevoelig aan co-trimoxazol; 66% therapietrouw
- primaire uitkomstmaten: therapiefalen bij 5,26% in de placebogroep versus 4,11% in de antibioticagroep met een verschil van 1,15% (95% BI van 1,15 tot 6,8); non-inferioriteit aangetoond
- secundaire uitkomstmaten: nieuwe letsels bij 19 patiënten in de placebogroep (26,4%) en bij 9 in de antibioticagroep (12,9%) met een verschil van 13,5% (95% BI van 13,5 tot 24,3); op dag 90 was er geen verschil meer tussen de twee onderzoeksgroepen
- ongewenste effecten: aantal en aard gelijklopend in beide onderzoeksgroepen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica niet noodzakelijk zijn voor de genezing van huidabcessen bij kinderen. Antibiotica kunnen helpen om nieuwe letsels te voorkomen op korte termijn, maar dit vereist verdere evaluatie in nieuwe studies.

**Financiering:** intern: Award Fleur de Lis

**Belangenconflicten:** zijn niet vermeld in de publicatie.

1. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
2. Sackett DL. Superiority trials, non-inferiority trials, and prisoners of the 2-sided null hypothesis. *Evid Based Med* 2004;9:38-9.
3. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007;15;44:777-84.
4. Rajendran PM, Young D, Maurer T et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at risk for community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4044-8.
5. Nathwani D, Morgan M, Masterton RC, et al; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of MRSA infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:976-94.
6. Majamaa H. Skin abscess and folliculitis. *EBM Guidelines*. Duodecim Medical Publications Ltd, 2009.
7. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. BAPCOC, editie 2008.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Environmental management of Staph and MRSA in community settings, July 2008.
9. Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:19-22.

## Methodologische beschouwingen

De belangrijkste beperking van deze studie is het risico van selectiebias (criteria niet duidelijk omschreven, exclusie mogelijk door de onderzoeker, 161 patiënten geïncludeerd op 1305 potentiële deelnemers). Deze studie met een non-inferioriteitsprotocol vertoont enkele methodologische beperkingen<sup>1</sup>. De drempelwaarde is niet vastgelegd op basis van een literatuuroverzicht. De auteurs nemen aanvankelijk arbitrair maximum 3,3% therapiefalen met antibiotica en 10,3% met placebo aan om van equivalentie te kunnen spreken. Deze equivalentiemarge van maximum 7% (bovengrens 95% BI)<sup>2</sup> zetten ze vervolgens om in een non-inferioriteitsmarge. Enerzijds is equivalentie echter niet hetzelfde als non-inferioriteit. Anderzijds zal de a priori veronderstelling dat 3% therapiefalen met antibiotica equivalent is aan 10% therapiefalen met placebo, ongetwijfeld door talrijke klinici niet als valide aanvaard worden. De evaluatie van de primaire uitkomstmaat is wel uitgevoerd volgens een **per protocolanalyse**, wat correct is voor een non-inferioriteitsstudie.

## Interpretatie van de resultaten

Deze studie werd uitgevoerd op de spoedafdeling van een pediatrisch ziekenhuis, hoofdzakelijk bij kinderen van het zwarte ras (86%). In geval van herstel of falen vermeldde men niet of het abces vóór de behandeling kleiner of groter was dan vijf cm. In de per protocolanalyse bedroeg het percentage therapiefalen met antibiotica 4,1% (resultaten van de intention to treat analyse zijn niet bekend), wat iets hoger ligt dan aanvankelijk voorzien (3,3%). Met placebo was het percentage therapiefalen 5,3% (dat op basis van het 95% BI kon oplopen tot 12,1%).

We hebben geen enkel punt van vergelijking met andere antibiotica voor deze indicatie bij kinderen. We weten niet of de nieuwe letsels op dag tien minder (primair eindpunt) of meer (secundair eindpunt) dan vijf cm van het oorspronkelijke abces waren verwijderd. Daarenboven was het aantal nieuwe letsels niet berekend op basis van het totale aantal geïncludeerde patiënten in de ene of de andere studie-arm, maar op het totale aantal geïncludeerde patiënten min het aantal patiënten met therapiefalen.

De auteurs vermelden niets over aan- of afwezigheid van letsels bij de medebewoners van de kinderen noch op het ogenblik van de start van de studie, noch tijdens de studie. CA-MRSA lijkt frequenter voor te komen in de V.S. dan in België en bovendien is het resistentieprofiel verschillend. De resultaten van deze studie zijn dus weinig toepasbaar in onze praktijk.

## Andere studies

Slechts weinig studies evalueerden het nut van antibiotica na chirurgische drainage van huidabscessen en de resultaten zijn vaak tegenstrijdig. In een retrospectieve, niet-inter-

ventionele studie bij 531 gevallen van infectie van de weke delen door MRSA, had een antibioticumbehandeling na chirurgische drainage meer effect dan een controlebehandeling (herstel resp. 95 en 87%;  $p=0,001$ )<sup>3</sup>. In een RCT bij 166 volwassenen werd cefalexine vergeleken met placebo na chirurgische drainage<sup>4</sup>. De genezingspercentages waren ongeveer gelijk in beide groepen: cefalexine 84,1% (95% BI van 74 tot 91%) en placebo 90,5% (95% BI van 82 tot 96%).

Een Britse richtlijn adviseert om geen antibiotica toe te dienen na chirurgische drainage van kleine abscessen (<5 cm) zonder cellulitis<sup>5</sup>. Empirisch antibiotica starten is wel aangevonden bij grote abscessen of bij infectie van andere huisbewoners (de richtlijn geeft hiervoor geen referentie).

In de Engelstalige richtlijnen is co-trimoxazol geen eerstekeuzebehandeling, maar wel cefalosporines van de eerste groep met amoxicilline-clavulaanzuur of cloxacilline als alternatief<sup>6</sup>.

## Voor de praktijk

Omwille van de methodologische beperkingen kan deze studie niet echt aantonen dat antibiotica niet nodig zijn na chirurgische drainage van een huidabsces bij kinderen. De huidige aanbevelingen blijven dus geldig: huidabscessen kunnen ambulant behandeld worden, met incisie en drainage, met of zonder antibiotica via orale weg<sup>7</sup>. Patiënten met grote abscessen, systemische symptomen (koorts, tachycardie, hemodynamische instabiliteit), diabetes of immunosuppressie, of kinderen jonger dan zes maanden worden bij voorkeur gehospitaliseerd voor parenterale behandeling. Op basis van gevoeligheidsbepalingen en klinische ervaring gebruikt men in geval van een orale antibiotherapie clindamycine of co-trimoxazol<sup>7</sup>. De maatregelen om overdracht van CA-MRSA te voorkomen blijven belangrijk: drainerende wonden bedekken met een proper verband, regelmatig baden en de handen wassen en ontsmetten, kleding na contact met huidletsels wassen, voorwerpen die besmet kunnen zijn niet delen (handdoeken, kleding, scheermateriaal, sportmateriaal)<sup>7,8</sup>.

Ook al stijgt het aantal MRSA-dragers in de ambulante zorg, toch komt CA-MRSA in België nog niet zo frequent voor<sup>9</sup>. Op klinische grond kan men geen onderscheid maken tussen huidinfecties veroorzaakt door methicilline-gevoelige *Staphylococcus aureus* (MSSA) of MRSA. Men moet vooral bedacht zijn op MRSA bij patiënten met een verhaal van (eerdere) MRSA-infectie bij henzelf, hun gezinsleden of contactpersonen in een gesloten gemeenschap (kinderopvang, kazerne, gevangenis) of sportclub en bij patiënten die recent in het buitenland verbleven<sup>7</sup>.

## ● Besluit Minerva

Omwille van de methodologische beperkingen kan deze studie niet echt aantonen dat antibiotica niet nodig zijn na incisie en drainage van een huidabsces bij kinderen. De huidige aanbevelingen blijven van toepassing: huidinfecties kan men ambulant chirurgisch draineren<sup>7</sup>. Het nut van toevoeging van orale antibiotica is niet bewezen. Bij ernstige letsels, co-morbiditeit en leeftijd jonger dan zes maanden is doorverwijzing naar het ziekenhuis noodzakelijk.



# Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie?

- **Klinische vraag** Wat zijn bij voorkamerfibrillatie de werkzaamheid en de veiligheid van dabigatran in vergelijking met warfarine voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten of systemische trombo-embolie?
- **Achtergrond** Bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een hoog risico van CVA, is warfarine doeltreffender dan aspirine voor de preventie van trombo-embolieën, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Warfarine verhoogt echter sterk het bloedingsrisico (extracranieel en vooral intracranieel) en vereist regelmatige INR-controle, met aanpassing van de posologie en een nauwkeurige bewaking van de interacties. Dabigatran (een directe trombine-inhibitor) is een anticoagulans voor oraal gebruik, met een vaste dosis en zonder de noodzaak van biologische monitoring. Wat zijn, naast de gebruiksvriendelijkheid, de doeltreffendheid en de veiligheid van dabigatran in vergelijking met warfarine bij chronisch gebruik?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

## Bestudeerde populatie

- 18 113 patiënten met voorkamerfibrillatie op ECG en hoog risico van CVA, gemiddelde leeftijd 71 jaar, helft van de patiënten kreeg reeds lang vitamine K-antagonisten
- rekrutering in 951 centra verspreid over 44 landen
- hoog risico van CVA op basis van minstens één van de volgende kenmerken: antecedenten van CVA of TIA, linkerventrikeldisfunctie (ejectiefraction minder dan 40%), hartfalen **NYHA-klasse**  $\geq 2$ ,  $\geq 75$  jaar oud of tussen 65 en 74 jaar met diabetes, arteriële hypertensie of coronaire hartziekte
- exclusie: ernstige hartkleppathologie, CVA in de voorbije veertien dagen of ernstig CVA in de voorbije zes maanden, verhoogd bloedingsrisico, creatinineklaring  $< 30$  ml/min, leverlijden, zwangerschap
- 20% van de patiënten gebruikte gelijktijdig acetylsalicylzuur.

## Onderzoeksoepzet

- **non-inferioriteitsstudie** met twee doses dabigatran in vergelijking met warfarine (superioriteitsanalyse indien non-inferioriteit was aangetoond); bovengrens van het 97,5% BI voor het relatieve risico van een uitkomst met dabigatran in vergelijking met warfarine moest kleiner zijn dan 1,46 en de p-waarde  $< 0,025$
- interventie: blind, tweemaal per dag 110 mg (n=6015) of 150 mg (n=6076) dabigatran
- vergelijking: **open label**, warfarine (n=6022) getitreerd tot INR van 2 tot 3 (bereikt bij 64% van de patiënten in de loop van de studie)
- gemiddelde opvolging van twee jaar
- **analyse volgens intention to treat.**

**Productnaam**  
Dabigatran: Pradaxa®

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA of systemische embolie
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: ernstige bloeding
- secundaire uitkomstmaten: CVA, systemische embolie, overlijden
- andere uitkomstmaten: myocardinfarct, longembolie, TIA, hospitalisatie.

## Resultaten

- 99,9% van de patiënten met volledige follow-up; na twee jaar minder behandelingsstop met warfarine (16,6%) dan met dabigatran 110 mg (20,7%) en 150 mg (21,2%)
- primaire uitkomstmaten: *zie tabel*
- geen significant verschil voor overlijden en voor myocardinfarct (randsignificant hoger voor dabigatran 150 mg)
- dyspepsie was het enige ongewenste effect dat frequenter voorkwam met dabigatran dan met warfarine.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij voorkamerfibrillatie de kans op CVA en systemische embolie even groot is met 110 mg dabigatran als met warfarine, en de kans op ernstige bloedingen kleiner is met 110 mg dabigatran. Dabigatran aan een dosis van 150 mg gaat gepaard met minder CVA en systemische embolie dan warfarine, maar met een vergelijkbaar risico van ernstige bloedingen.

**Financiering:** Boehringer Ingelheim

**Belangenconflicten:** 19 van de 21 auteurs verklaren dat ze diverse vergoedingen kregen van verschillende firma's voor allerlei redenen; twee auteurs zijn tewerkgesteld bij Boehringer Ingelheim.

Tabel. Jaarincidentie van de uitkomstmaten in de verschillende studie-armen, met relatief risico (95% BI) voor de twee doses dabigatran versus warfarine.

Uitkomstmaat	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine getitreerd
Primaire uitkomstmaat werkzaamheid	1,53%; non-inferioriteit vs warfarine; geen superioriteit vs warfarine: RR =0,91; 95% BI 0,74 - 1,11	1,11%; non-inferioriteit vs warfarine; superioriteit vs warfarine: RR =0,66; 95% BI 0,53 - 0,82	1,69%
Primaire uitkomstmaat veiligheid	2,71%; RR versus warfarine =0,80; 95% BI 0,69 - 0,93	3,11%; RR versus warfarine =0,93; 95% BI 0,81 - 1,07	3,36%

## Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is complex. De auteurs combineren immers een non-inferioriteitsdesign met een superioriteitsdesign (indien non-inferioriteit is aangetoond). Dat was ook het geval bij een eerder verschenen en ook in Minerva besproken studie over rivaroxaban, een ander oraal anticoagulans en directe trombine-inhibitor<sup>1</sup>. De auteurs geven een correcte berekening van de non-inferioriteitsmarge die ze afleiden uit een meta-analyse over vitamine K-antagonisten. Ze vermelden echter ook dat ze alle analyses uitvoerden volgens intention to treat. Een non-inferioriteitsstudie vereist echter een **per protocolanalyse** en geen intention to treat analyse. Dat laatste is zeker van belang in deze studie met bijna 20% behandelingsstop, wat betekent dat 20% van de gegevens ontbreekt of niet overeenkomt met een goed opgevolgde behandeling. Beide studie-armen met dabigatran waren volgens de auteurs blind. Dat is echter misleidend gezien de toediening van het vergelijkingsproduct (warfarine) niet blind gebeurde. De open labelopzet in de warfarinegroep in plaats van een dubbele blindering kan aanleiding geven hebben tot bias bij het signaleren of bij het toewijzen van gebeurtenissen. De toewijzing gebeurde echter centraal, door personen die niet op de hoogte waren van de behandeling en op basis van een duidelijke omschrijving van de te rapporteren gebeurtenissen. Het patiëntenaantal van deze studie was groot en bedroeg meer dan de 15 000 patiënten die nodig waren om een power te bekomen van 84%.

## Interpretatie van de resultaten

Voor het primaire eindpunt werkzaamheid was er een non-inferioriteit aangetoond van beide doses dabigatran ten opzichte van warfarine. Dabigatran 150 mg tweemaal per dag was zelfs superieur aan warfarine. De berekende **NNT** bedroeg 172 (het betrouwbaarheidsinterval kunnen we niet berekenen, vermits er geen gegevens zijn voor het betrouwbaarheidsinterval van de **absolute risicoreductie**). Het risico van ernstige bloedingen was kleiner met dabigatran dan met warfarine, maar dit gold alleen voor de dosis van 110 mg (men vermijdt één ernstige bloeding door 153 personen gedurende één jaar met dabigatran te behandelen in plaats van met warfarine). Gastro-intestinale bloedingen kwamen frequenter voor met dabigatran dan met warfarine. Er was een significant verschil voor de dosis van 150 mg. De aanpak van bloedingen onder dabigatran kwam in deze studie niet ter sprake. Dat is echter een cruciaal punt omdat de samenvatting van de producteigenschappen vermeldt dat er geen enkel antidoot bestaat voor dabigatran. Levertoxiciteit is niet gerapporteerd in deze studie en evenmin in vroegere studies. Ximelagatran is wereldwijd uit de handel

genomen omwille van levertoxiciteit, een ongewenst effect dat pas laat is aangetoond. De auteurs wijzen ook op de hogere incidentie van myocardinfarct met dabigatran dan met warfarine. Het verschil was echter niet significant voor de dosis van 110 mg en randsignificant voor de dosis van 150 mg. De biodisponibiliteit van dabigatran is bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) ongeveer 2,7 maal en bij ouderen ongeveer 50% groter<sup>2</sup>. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van glycoproteïne P-inhibitoren (bv. amiodaron en quinidine). Al deze vaststellingen moeten ons aanzetten tot een klinisch nauwgezette opvolging van patiënten die dabigatran gebruiken en tot een nauwkeurige farmacovigilantie. In België is dabigatran niet geregistreerd voor voorkamerfibrillatie.

## Alternatieven voor warfarine

In 2007 verscheen een meta-analyse over de preventie van CVA bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie<sup>3,4</sup>. Orale anticoagulantia waren werkzamer dan anti-aggregantia. De associatie van clopidogrel met aspirine was minder effectief dan warfarine. Bij contra-indicaties voor warfarine toonden de resultaten van de ACTIVE-studie een voordeel aan van de combinatie clopidogrel/aspirine ten opzichte van aspirine alleen. Dit voordeel zou lichtjes kunnen opwegen tegen het verhoogde bleedingsrisico, maar dat moet nog bevestigd worden in de praktijk<sup>5</sup>. Idraparinux (via subcutane weg) gaat gepaard met een groter bleedingsrisico en is in België niet beschikbaar. Andere directe trombine-inhibitoren of factor X-inhibitoren, waaronder rivaroxaban, worden nog onderzocht voor de behandeling van voorkamerfibrillatie.

## Voor de praktijk

Een antitrombotische behandeling bij voorkamerfibrillatie dient rekening te houden met het absolute risico van CVA: bij een verhoogd risico zijn anticoagulantia aangewezen. Vooraleer een anticoagulerende behandeling te starten moeten we rekening houden met het bleedingsrisico maar ook met de mogelijke kwaliteit van het opvolgen van de INR. Aspirine is een alternatief wanneer de risico's van een anticoagulerende behandeling te groot zijn omwille van contra-indicaties, problemen van therapietrouw, co-morbiditeit en polyfarmacie<sup>6</sup>. In de hier besproken studie met dabigatran waren de patiënten met verhoogd bleedingsrisico uitgesloten. Wanneer er geen contra-indicaties zijn voor een anticoagulerende behandeling, zijn directe trombine-inhibitoren in theorie een interessant alternatief (geen biologische monitoring nodig). Deze middelen zijn echter niet vrij van medicamenteuze interacties, er is geen antidoot beschikbaar in geval van overdosering en de veiligheid op lange termijn moet nog onderzocht worden.

## ● Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT tonen aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA maar zonder verhoogd bleedingsrisico, dabigatran aan een dosis van tweemaal 110 mg per dag een interessant alternatief kan zijn voor warfarine. De risico's van dit geneesmiddel, vooral bij chronisch gebruik, moeten nog verder onderzocht worden en er is geen antidoot beschikbaar.



## Referenties

- Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2008;7(10):148-9.
- Dabigatran : en rester à une héparine, mieux connue. *Rev Presc* 2008;28:806-10.
- Hart RC, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- Willems R, De Cort P. Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF? *Minerva* 2008;7(5):74-5.
- Chevalier P. Clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie. *Minerva* 2009;8(9):134-5.
- Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. *Folia Pharmacotheapeutica* 2008;35:2-3.

## Methodologische kwaliteit en bias in RCT's

P. Chevalier

Om de methodologische kwaliteit van RCT's in een systematisch literatuuroverzicht te evalueren verwijzen auteurs vaak naar de Jadad-score. Minerva benadrukte reeds dat de Jadad-score minstens drie punten zou moeten bedragen, maar dat daarnaast ook een intention to treat analyse aanwezig moet zijn. In de rubriek 'methodologische beschouwingen' vermelden we ook of bias in de besproken studie mogelijk is, waardoor men de interne validiteit van de studie kan bespreken. Betekenen de termen validiteit, kwaliteit en bias alle hetzelfde? Wat is hierbij de plaats van de Jadad-score?

### • Validiteit, kwaliteit en bias

De termen validiteit, kwaliteit en bias worden vaak ten onrechte door elkaar gebruikt. Het is nochtans nuttig de verschillen in betekenis te kennen. De validiteit van een studie geldt zowel 'extern' (toepasbaarheid en extrapoleerbaarheid) als 'intern' (methodologische kwaliteit van de studie). De evaluatie van de methodologische kwaliteit van een studie richt zich niet alleen op het zoeken naar bias (zijn de resultaten betrouwbaar), maar ook op het beoordelen van andere elementen (ethische goedkeuring, correcte steekproefberekening, correcte rapportering). Wanneer bias of vertekening optreedt wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Deze vertekening kan het werkelijke resultaat zowel onder- als overschatten, ofwel niet beïnvloeden. Het is dus correcter om te spreken over het 'risico van bias'.

### • Jadad-score en alternatieven

De Jadad-score evalueert het risico van sommige vormen van bias in een studie. Meer en meer beschouwt men deze score echter als vrij onvolledig<sup>1</sup>. Deze score heeft als voordeel dat ze een gemakkelijk reproduceerbaar scoregetal weergeeft. De Cochrane Collaboration stelt een andere aanpak voor. Zij gebruikt geen score- of controlelijst, maar zoekt op zes domeinen naar het risico van bias. Is het risico van bias aanwezig, afwezig of onzeker voor de toewijzingsmethode en concealment of allocation bij randomisatie, dubbelblinde uitvoering, verwerking van onvolledige gegevens, selectieve rapportering van gegevens en andere mogelijke vormen van bias? Hier volgt wat uitleg over deze begrippen en de evaluatie ervan.

De *toewijzing bij randomisatie* is correct als deze gebaseerd is op een gestandaardiseerde 'random numbers'-tabel, op een kop- of munt- of een gelijkaardige methode. De toewijzing gebeurt niet correct wanneer deze gebaseerd is op niet-toevallige gegevens (bv. geboortedatum, dag van opname in de studie, voorkeur van de patiënt of van de arts). *Concealment of allocation* wijst op een centrale toewijzing, met sequentiële genummerde toewijzing van omslagen of van de behandeling. Het is niet correct wanneer onderzoekers en deelnemers op de hoogte zijn van de toewijzing of de toewijzing kunnen wijzigen zoals bij open random getallen, een alternerend of een rotatiesysteem. *Blinding* wordt als 'correct' aanzien als zowel de deelnemers als de onderzoekers deze respecteren, als men oordeelt dat blinding niet nodig is (eindpunten en resultaten worden niet beïnvloed door het niet-blinden) of als de evaluatie blind gebeurt terwijl de niet-blinding van deelnemers en onderzoekers geen mogelijke bias veroorzaakt. Blinding is 'niet correct' als er geen blinding is terwijl niet-blinden de resultaten wel kan beïnvloeden. De *gegevens* kunnen we beschouwen als *compleet* als ze alle aanwezig zijn of als ze gedeeltelijk ontbreken. In het laatste geval moeten ze in de verschillende studie-armen evenveel ontbreken en omwille van dezelfde redenen. Gegevens mogen ook gedeeltelijk ontbreken indien ze de effectgrootte niet beïnvloeden of indien men ze op een correcte manier verrekent. In alle andere gevallen worden de gegevens aanzien als incompleet. De *vermelding van de resultaten* is *niet-selectief* als men de resultaten weergeeft voor alle eindpunten die beschreven zijn in het oorspronkelijke protocol. De vermelding is wel selectief als de resultaten voor sommige vooropgestelde eindpunten ontbreken, als de resultaten werden bekomen met meetinstrumenten of met analysetechnieken die vooraf niet waren vastgelegd of als het resultaten zijn van een niet vooraf vastgelegd primair eindpunt. Er zijn nog talrijke andere *risico's van bias* die moeten uitgesloten worden, onder meer de studie-opzet zelf, vroegtijdige stopzetting, sterk afwijkende basiskarakteristieken tussen de studie-armen, fraude of een ander belangrijk probleem.

Deze evaluatiemethode laat toe om de meest klassieke vormen van bias op te sporen: selectiebias (basiskarakteristieken van de verschillende studiegroepen), performance bias (toediening van complementaire behandelingen of complementaire blootstelling aan risico's), migration bias (stopzetten van de behandeling), detectiebias (evaluatie van de resultaten), notification bias (genoteerde en niet-genoteerde waarnemingen).

### • Scoren of domeinen exploreren?

De BMJ publiceerde in 2009 een studie waarbij de auteurs vaststelden dat de correlatie tussen de verschillende methodes om het risico van bias op te sporen gering is<sup>2</sup>. Ze vergeleken de methode van de Cochrane Collaboration (op basis van domeinen), de Jadad-score en de methode van Schultz (concealment of allocation, intention to treat analyse en dubbelblinding)<sup>3</sup>. Ze stelden vast dat de interobservervariatie (vijf onderzoekers van hetzelfde universitair centrum) sterk varieerde naargelang de onderzochte domeinen van de Cochrane Collaboration. De variatie was over het algemeen groter voor domeinen waar men op een meer subjectieve manier de mogelijkheid van bias moest beoordelen. De techniek van de Cochrane Collaboration is duidelijk minder goed reproduceerbaar, tenminste voor sommige domeinen. Bij afwezigheid van een score met een valide drempelwaarde voor de evaluatie van een studie, stelt zich de vraag op welke basis (welke waarde) men zich finaal kan baseren om te besluiten of de resultaten van een studie al of niet in de meta-analyse kunnen geïncludeerd worden. Is dat een echt probleem? Leiden de verschillen tussen de observatoren tot andere keuzes die de betrouwbaarheid van de gepoolde resultaten in het gedrang brengen? Op deze vraag is er nog geen antwoord.

### Referenties

1. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from <http://www.cochrane.org/resources/handbook/>
2. Hartling L, Ospina M, Liang Y, et al. Risk of bias versus quality assessment of randomised controlled trials: cross sectional study. BMJ 2009;339:b4012.
3. Schultz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-12.



## **ARR - Absolute risicoreductie (Eng: absolute risk reduction)**

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

## **Cluster randomisatie**

Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

## **Concealment of allocation**

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen.

## **Dubbel blind (Eng: double blind study)**

Bij een dubbel blind onderzoek zijn noch de onderzoekers noch de deelnemers aan het onderzoek op de hoogte van de toegewezen behandelingsvorm. Een blinde uitkomstevaluatie houdt in dat het klasseren of benoemen van de uitkomsten wordt uitgevoerd door personen, die niet op de hoogte zijn van de groep waarin de patiënten zijn ingedeeld.

## **Intention to treat**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben. Op deze wijze wordt de kans op vertekening van de resultaten verkleind.

## **NNT - Number needed to treat**

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld om één extra geval van een bepaalde ziekte te voorkomen.

## **Non-inferioriteitsstudie**

In een non-inferioriteitsstudie wil men aantonen dat een experimentele behandeling niet minder effectief is dan een controlegehandeling. De nulhypothese stelt in dit geval dat het verschil tussen beide behandelingen groter is dan een vooraf vastgelegde waarde. Wanneer er minder dan 5% kans is dat het verschil groter is dan die vastgelegde waarde, wordt de experimentele behandeling als niet-inferieur beschouwd.

## **NYHA - New York Heart Association classificatie voor hartfalen**

### · NYHA-klasse I

Geen symptomen of beperkingen: geen vermoeidheid, kortademigheid of pijn op de borst bij normale fysieke inspanning.

### · NYHA-klasse II

Enige beperking van de fysieke activiteiten: bij rust geen symptomen, maar normale activiteiten veroorzaken kortademigheid, vermoeidheid of pijn op de borst

### · NYHA-klasse III:

Belangrijke beperking van de inspanningscapaciteit: geen symptomen bij rust, maar een minieme inspanning kan reeds symptomen uitlokken.

### · NYHA-klasse IV

De patiënt kan geen enkele inspanning uitvoeren zonder symptomen. De symptomen zijn reeds aanwezig bij rust en bij de minste inspanning nemen deze toe in ernst.

## **Open (label) onderzoek**

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot blind onderzoek.

## **Per protocolanalyse (Eng: per protocol analysis)**

Bij een analyse per protocol sluit men bij het analyseren alle patiënten uit die niet strikt beantwoorden aan de criteria die zijn vastgelegd in het protocol. Dit in tegenstelling tot de analyse volgens intention-to-treat waarbij alle gerandomiseerde patiënten worden geanalyseerd.

## **Quasi-randomisatie**

Toewijzing door middel van randomisatie betekent dat iedere aan het onderzoek deelnemende persoon evenveel kans heeft om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen. De verdeling in groepen gebeurt meestal aan de hand van 'random numbers'.

Men spreekt van systematische of quasi-randomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onderzoeksgroepen worden verdeeld. Dit kan bijvoorbeeld alternerend gebeuren, dit wil zeggen 'om en om' op volgorde van binnenkomst of dossieropmaak of op geboortjaar. Deze methode is een goede benadering van randomisatie, maar heeft methodologische bezwaren. Het is in dit geval bijvoorbeeld gemakkelijker te achterhalen aan welke groep een patiënt is toegewezen.

## **Sensitiviteitsanalyse (Eng: sensitivity analysis)**

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

## **Sequentiële toewijzing (Eng: sequence generation)**

Sequentiële toewijzing laat toe dat de verdeling in groepen werkelijk op het toeval gebaseerd is. Voorbeeld van adequate sequentiële toewijzing: (beperkte) randomisatie in blokken van 10, waarbij elk blok vijf deelnemers bevat uit groep 1 en vijf deelnemers uit groep 2. Voorbeeld van inadequate toewijzing: randomisatie op basis van de dag waarop iemand zich aanbiedt (hangt niet alleen af van het toeval).

## Continue navorming

### Lopende modules

- Leestest 1. Minerva september 2007 (accrediteringsperiode afgelopen)
- Leestest 2. Minerva april 2009 (1 credit point; accrediteringsperiode t.e.m. 30 september 2010)
- Leestest 3. Minerva oktober 2009 (1 creditpoint; accrediteringsperiode t.e.m. 30 september 2010)

### Nieuwe modules

- Leestest 4. Pedagogisch lezen van een RCT (beschikbaar vanaf juni 2010)
- Leestest 5. Minerva maart 2010 en april 2010 (2 credit points; accrediteringsperiode t.e.m. 14 mei 2011)

## Nieuw op de website: online korte besprekingen

De Minervawebsite heeft een nieuwe rubriek: 'Online besprekingen'. Deze rubriek bevat korte analyses van recent verschenen studies.

Volgende besprekingen zijn nu online toegankelijk:

- COPD: inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van exacerbaties?
- Lage enkelarmindex: preventieve toediening van aspirine?
- Welke cardiovasculaire risicotabel gebruiken?
- Type-2 diabetes en vasculair risico (vervolg)
- Astma: hoger gedoseerde inhalatiecorticosteroiden voor de preventie van exacerbaties?
- ACE-inhibitoren of sartanen voor myocardischemie?
- COPD: cardiovasculair risico van ipratropium
- Oefeningen voor de preventie van recidiverende lagerugpijn
- Vitamine D voor de preventie van vallen bij ouderen (vervolg)
- Laaggedoseerde thiaziden blijven eerste keuze bij ongecompliceerde hypertensie
- Effect van gewichtsvermindering bij obese patiënten met diabetes mellitus type-2 en met het slaapapnoesyndroom