

Nut van een algoritme bij kinderen met chronische hoest

Klinische vragen

Welke is bij kinderen met chronische hoest de werkzaamheid van een klinische, gestandaardiseerde aanpak volgens een algoritme op de klinische resultaten na 6 weken versus standaardzorg? Welke zijn de betrouwbaarheid (respecteren van de verschillende stappen) en de validiteit (klinisch falen, finale diagnose) van het algoritme?

Achtergrond

Chronische hoest is een frequent probleem bij kinderen en zorgt voor veel ongemak, zowel op het persoonlijke vlak (kwaliteit van leven, frequente artsbezoeken) als op het sociale vlak (schoolverzuim, medische kosten). Er zijn verschillende richtlijnen beschikbaar met beslissingsondersteunende algoritmes over chronische hoest¹⁻³, maar zonder nauwkeurige klinische evaluatie.

Samenvatting

Duiding

Sophie Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, et al. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics* 2013;131:e1576-e1583.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 272 kinderen jonger dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 4,5 jaar (SD 3,7) die reeds meer dan 4 weken hoesten (mediaan 16 weken (IQR 8-32)); op een totaal van 346 kinderen tussen januari 2008 en februari 2011 doorverwezen naar pediatrie pneumologische centra van 5 steden in Australië
- exclusiecriteria: kinderen met bekende chronische respiratoire aandoeningen waarvan de diagnose bevestigd is door een pneumoloog.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter studie
- 1:1 toewijzing aan een groep kinderen (n=140) die vrij snel (binnen de 3 weken, gemiddeld 1,94 +/- 1 week na inclusie) een afspraak krijgen voor een gestandaardiseerde aanpak en een groep kinderen (n=132) die binnen de normale wachttijd van 6 tot 8 weken (gemiddeld 5,1 +/- 1,8 weken) een afspraak krijgen voor dezelfde aanpak; de aanpak is in beide groepen gebaseerd op dezelfde klinische beslissboom
- stratificatie van de kinderen volgens leeftijd (≤ 6 en > 6 jaar); de gewone zorg door huisarts of pediater bleef tijdens de wachtperiode in beide groepen ongewijzigd
- de klinische beslissboom (ontwikkeld in de V.S.¹) bevat volgende stappen: aanwezigheid van alarmtekens of kenmerken van hoest die wijzen op een bepaalde pathologie (diagnose te bevestigen), al of niet aanwezigheid van abnormale radiologie en/of spirometrie, productieve hoest of droge hoest (zie figuur 1).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ proportie kinderen die niet meer hoesten na 6 weken; 'hoestvrij' is gedefinieerd als een verbetering van minstens 75% op een hoestscore gedurende minstens 3 opeenvolgende dagen
 - ~ kwaliteit van leven bij de ouders: score op de parent-proxy cough-specific quality of life (**PC-QoL**) na 6 weken
- secundaire uitkomstmaten: score op de PC-QoL en op de pediatric quality of life (**PedsQL**) na 10, 14, 26 en 52 weken
- evaluatie van de betrouwbaarheid op basis van een heranalyse van een random steekproef van medische dossiers op overeenkomst tussen de keuzes van de clinicus en de verschillende stappen van het algoritme (kappawaarde $> 0,6$)
- evaluatie van de validiteit op basis van klinisch falen, diagnosestelling na 12 maanden en aantal verkeerde diagnoses
- **intention to treat analyse** en per protocolanalyse.

Resultaten

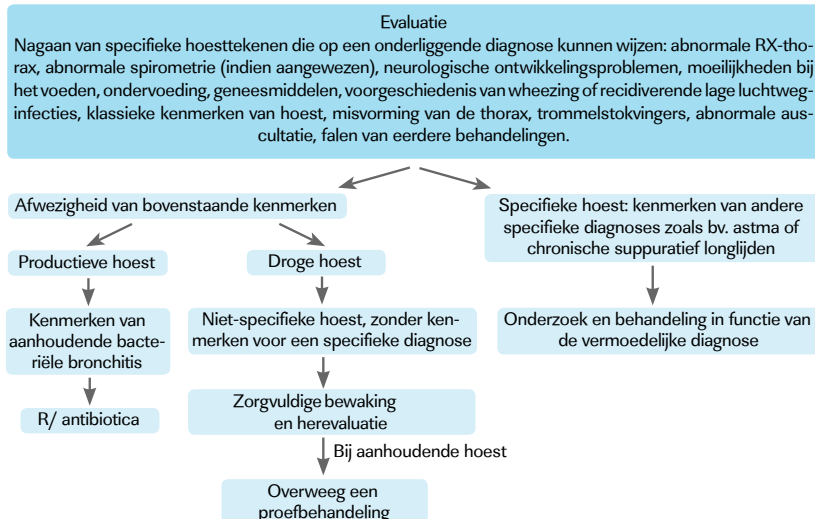
- studie-uitval: 7 %
- primaire uitkomstmaten
 - ~ aantal kinderen dat hoestvrij is na 6 weken: 54,3% in de snelle interventiegroep versus 29,5% in de uitgestelde interventiegroep ($p \leq 0,0001$); **ARR** van 24,7% (95% BI van 13 tot 35); **NNT** van 4 (95% van 3 tot 8)
 - ~ **PC-QoL**: gemiddelde verschil van 0,6 (95% BI van 0,29 tot 1,0)
- secundaire uitkomstmaten: **Peds-QL**: geen verschil tussen beide onderzoeksgroepen
- betrouwbaarheid van het algoritme: alle ondernomen stappen in de steekproef van medische dossiers waren conform aan de verschillende stappen van het algoritme
- validiteit: klinisch falen (primaire diagnose niet bereikt) bij 0,4% van de kinderen; geen verkeerde diagnoses vastgesteld tijdens de follow-up van 6 maanden.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de aanpak van chronische hoest bij kinderen volgens een gestandaardiseerd algoritme de klinische uitkomsten verbetert, onafgezien van het tijdstip van de implementatie ervan. Een verdere evaluatie van dit gestandaardiseerd klinisch algoritme in verschillende settings is aanbevolen.

Financiering van de studie Australian National Health and Medical Research Council, NHMRC Centre for Research Excellence in Lung Health of Aboriginal and Torres Strait Islander Children.

Figuur 1. Vereenvoudigde versie van het algoritme voor de initiële evaluatie en de therapeutische aanpak van chronische hoest bij kinderen (Chang 2013).



Methodologische beschouwingen

In de eerste lijn gebeurt er zeer weinig onderzoek naar aanhoudende hoest bij kinderen. De hier voorgestelde beslisboom¹ is gebaseerd op studies bij patiënten in de derde lijn en expertopinions, voornamelijk van pneumologen/pediateren. De pathologie van de kinderen in de hier besproken studie wijkt dus mogelijk sterk af van de dagelijkse praktijk in de eerste lijn; bv. bovenste luchtweg- of NKO-pathologieën komen in de hier besproken studie weinig voor, net zoals in de vroegere studies waarop het algoritme gebaseerd is; productieve hoest is een sleutelement in dit algoritme, maar kan bij een NKO-pathologie een andere betekenis krijgen. De toepassing van het algoritme heeft ook tot gevolg dat er regelmatig een antibioticum zal voorgeschreven worden: in de hier besproken studie had 41,6% van de kinderen tekenen van een aanhoudende bacteriële bronchitis (gedefinieerd als aanhoudende productieve hoest die verdwijnt na 2 weken behandeling met antibiotica). De definitie van aanhoudende bacteriële bronchitis en de behandeling hiervan met antibiotica wordt best nog geëvalueerd in de eerste lijn. We weten immers dat in de eerste lijn het nut van antibiotica bv. in het geval van rhinosinusitis bij kinderen maar matig is.

Zoals reeds hoger vermeld komen lage luchtweginfecties, NKO-infecties of infecties van digestieve oorsprong weinig voor in de hier besproken studie. Er zou sprake kunnen zijn van bias gerelateerd aan het referentiespectrum en aan het feit dat de geïncludeerde diagnoses niet representatief zijn voor de eerste lijn.

De tijd tot de eerste afspraak is het essentiële verschil tussen de beide onderzoeksgroepen. De toewijzing gebeurde dan wel op toevallige wijze, maar blinding was niet mogelijk noch voor de arts, noch voor de patiënt. Vermits de controle van hoest gebeurt op het niveau van het centrale zenuwstelsel en vermits placebo ook werkzaam blijkt te zijn bij hoest⁶, lijkt het aannemelijk dat weten tot welke interventiegroep men behoort, naast het gevoel te genieten van een snelle en optimale aanpak, een invloed gehad heeft op de hoest en op de perceptie ervan.

Het aantal kinderen dat niet meer hoest op week 6 na de inclusie (of ten minste waarvan de beschrijvende, subjectieve hoestscores met minstens 75% verbeterd zijn) is één van de primaire uitkomstmaten. De eerste auteur van de hier besproken studie had reeds vastgesteld dat een dergelijke beschrijvende score niet goed gecorreleerd is met een objectieve meting van de hoest en ook niet met de kwaliteit van leven van de kinderen of hun ouders⁴; de

validiteit van dit meetinstrument staat dus ter discussie⁴⁻⁵. Is deze uitkomstmaat klinisch relevant? Gaat het hier om de subjectieve perceptie van het belang van een symptoom, een perceptie die mogelijk kan beïnvloed worden door op de hoogte te zijn van de onderzoeksgroep waartoe men behoort?

Interpretatie van de resultaten

De kinderen uit deze studie zijn gerekruteerd in een specialistische setting op basis van chronische hoest, gedefinieerd als hoest die langer duurt dan 4 weken. De duur van de hoest bij inclusie bedraagt gemiddeld 16 weken, wat dus ruim boven de gestelde minimumgrens ligt. Is het wel relevant om als inclusie criterium te kiezen voor 4 weken als minimale duur van hoest terwijl de Britse aanbevelingen spreken over 'chronische hoest' wanneer deze 8 weken duurt²? We hebben in de hier besproken studie dus te maken met een zeer geselecteerde populatie die weinig representatief is voor de groep kinderen met hoest die we in de huisartspraktijk zien.

Het aantal kinderen waarbij de hoest verdwenen is op week 6, is statistisch superieur in de snelle interventiegroep (NNT van 4). De duur van de hoest vanaf de toepassing van het algoritme was in beide groepen dezelfde. Het gemiddelde verschil in de PC-QoL bedroeg 6 weken na de inclusie 0,6 (95% BI van 0,29 tot 1,0). De eerste auteur publiceerde in 2011 een studie waarbij ze een minimaal relevant verschil van 0,9 vooropstelt⁷. Voor de Peds-QL op lange termijn was er evenmin een verschil. Op basis van de cijfers in het artikel blijkt er geen significant verschil te zijn in het aantal artsbezoeken (10 bezoeken vermeld bij 51 kinderen in de snelle interventiegroep en bij 48 kinderen in de uitgestelde interventiegroep).

Een vroegtijdige implementatie van dit algoritme lijkt na 6 weken weinig en op langere termijn geen effect te hebben op de kwaliteit van leven van kinderen en hun ouders en op het aantal consultaties, maar wel op een snellere verlichting van de hoest. De mogelijke gevolgen van de uitgestelde interventie op lange termijn zijn niet onderzocht.

Het ware ook nuttig geweest om de ongewenste effecten te vermelden van de geneesmiddelen die gebruikt werden als gevolg van de toepassing van de beslisboom (ongewenste effecten van antibiotica bv.)

Klinische aanpak

Dit is de eerste klinische studie die het algoritme evalueert van de ACCP-richtlijn¹. De basisevaluatie bestaat uit het nagaan van klinische tekenen als aanwijzing en uit een RX-thorax en/of spirometrie (van 3 tot 6 jaar).

Hoekstenen voor de aanpak van chronische hoest bij kinderen in de eerste lijn zijn een evaluatie van alarmtekens of tekens die wijzen op een behandelbare aandoening, opsporen van omgevingsfactoren die de hoest kunnen bevorderen en rekening houden met de bezorgdheden, de ervaringen en de verwachtingen van het gezin aangaande dit frequent voorkomend symptoom. Technisch onderzoek gebeurt op basis van klinische vermoedens, en RX-thorax of spirometrie kunnen uitgevoerd worden wanneer de hoest niet verdwijnt⁸.

Referenties zie website

Belangenconflicten van de auteurs twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor hun instituut vanwege 1 of 2 farmaceutische firma's die niet betrokken waren bij de hier besproken studie; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor de hier besproken publicatie.

Besluit van Minerva

Deze RCT is uitgevoerd bij een groep geselecteerde kinderen in een (zeer) specialistische context. Bij de vroegtijdige implementatie (binnen de 2 weken) van een klinisch algoritme bij kinderen met chronische hoest, kan het aantal kinderen met een verbeterde hoest score sneller toenemen.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede praktijkvoering over aanhoudende hoest beveelt als basisevaluatie aan om de klinische tekens te onderzoeken en om andere onderzoeken uit te voeren naargelang de evolutie en de klinische tekens⁸. De Britse richtlijn beveelt deze onderzoeken aan bij hoest die langer duurt dan 8 weken, met een aandachtige bewaking bij hoest van 3 tot 8 weken². Omwille van de context van de hier besproken RCT, kunnen we de besluiten niet extrapoleren naar de algemene populatie van kinderen en zijn er geen argumenten om de huidige aanbevelingen in vraag te stellen.