



# Minerva

7 september 2014 | volume 13

onafhankelijk tijdschrift

Evidence

Based

Medicine

voor de eerste lijn

[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Maandblad ~ verschijnt niet in de maanden  
januari en augustus

P 309115 ~ Afgiftekantoor Kortrijk

## EDITORIAAL

De integriteit van klinische praktijkrichtlijnen 79  
Pierre Chevalier

## MINERVA

Ischias: de beste behandeling? 80  
Jean-Marc Feron

Preventief antibiotica toedienen om infecties  
te vermijden bij brandwonden? 82  
André Crismer

Behandeling van bacteriële of allergische  
conjunctivitis 84  
Pierre Chevalier

Pijn bij veneus ulcus: werkzaamheid van  
topische pijnstilling en verbanden? 86  
Jean Luc Belche

Multidisciplinaire, geïntegreerde zorg voor de  
aanpak van COPD? 88  
Alain Van Meerhaeghe

## EBM-BEGRIPPEN

Intermediaire uitkomstmaten:  
beperkte betrouwbaarheid van de resultaten 90  
Pierre Chevalier

VERKLARENDE WOORDENLIJST 91



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

Minerva is een tijdschrift voor Evidence-Based Medicine en heeft als doelstelling onafhankelijke, wetenschappelijke informatie te verspreiden. Minerva brengt een kritische duiding van relevante publicaties uit de internationale literatuur.

Minerva is 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)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en alle gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

De redactie volgt systematisch de wetenschappelijke literatuur op en maakt hieruit een strenge selectie van relevante artikels. Op basis van hun expertise maken deskundige collega's of leden van de redactie kritische duidingen. Binnen de redactie worden alle teksten peer reviewed.

### Redactie

- Hoofdredactie: Marc Lemiengre
- Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

- Eindredactie: Michel De Jonghe
- Redactie: Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Kris Soenen

### Belangenconflicten

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.

### Secretariaat

Minerva centraal secretariaat: Brenda Dierickx ~  
UZ-6K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent ~  
09 332 24 55 ~ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)

MinervaF: Anne De Waele ~ CAMG-UCL, Tour Pasteur B1.53.11, B-1200 Bruxelles ~ 02 764 53 44 ~  
[anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be)

### Abonnementen

België: gratis abonnement via de website of via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be) of [anne.dewaele@uclouvain.be](mailto:anne.dewaele@uclouvain.be))

Buiten België: 50 euro per jaar te storten op IBAN BE52 7370 1217 0109

Elektronisch abonnement: maandelijksse email-alert met rechtstreekse link naar de artikelen: abonneren via de website.

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

### Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financiering

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



### Copyright

Het is niet toegelaten om de informatie in Minerva te gebruiken voor promotionele of commerciële doeleinden, noch bij het uitvoeren van commerciële of promotionele activiteiten.

### Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

In elk Minervanummer is de uitleg over enkele belangrijke begrippen beschikbaar op de laatste pagina. Alle termen zijn tevens gebundeld in een handig, gedrukt boekje.

Bestellen: door overschrijving van 6,83 euro (5 euro voor het boekje + 1,83 euro voor de verzendkosten) op rekeningnummer 737-0121701-09 van Minerva, De Pintelaan 185, 6K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat ([redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)).

### Continue Medische Navorming online [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in twee Minervanummers. Voor deelname aan deze navorming is een (gratis) registratie op de website vereist. Het afwerken van een leestest geeft, indien gewenst, recht op accrediteringspunten.

## Een zwarte zomer voor richtlijnen

In de zomer van 2013 verschenen verschillende publicaties die de integriteit van sommige richtlijnen fel in het gedrang brachten. Onderzoekers uit Michigan evalueerden de betrouwbaarheid van 122 oncologische klinische praktijkrichtlijnen (en 47 consensusverklaringen) gepubliceerd tussen 2005 en 2010<sup>1</sup>. De auteurs onderzochten of de richtlijnen over long-, borst-, prostaat- en colorectale kanker in overeenstemming waren met de standaard voor richtlijnontwikkeling van het Institute of Medicine (V.S.). Ze stelden vast dat 94 internationale en 75 Amerikaanse richtlijnen, dus de grote meerderheid, niet voldoen aan de criteria voor 'betrouwbare' richtlijnen.

De Amerikaanse Endocrine Society gebruikt sedert 2005 het GRADE-systeem voor de ontwikkeling van richtlijnen. Een internationale auteursgroep onderzocht in hoeverre sterke aanbevelingen in deze klinische praktijkrichtlijnen gebaseerd waren op een zwak of zeer zwak niveau van bewijskracht<sup>2</sup>. Volgens GRADE gebeurt dit best alleen maar uitzonderlijk en is een goede argumentatie wenselijk. De auteurs vonden 357 sterke aanbevelingen (58%) en 121 (59%) van deze sterke aanbevelingen waren gebaseerd op zwakke of zeer zwakke evidentie. Bij iets meer dan één vierde van de richtlijnen was dit niet beargumenteerd.

## Belangenconflicten in klinische praktijkrichtlijnen

Choudhry et al. publiceerden in 2002 een onderzoek waarin ze de relatie onderzochten van richtlijnauteurs (Noord-Amerika en Europa, 37 verschillende richtlijnen) met de farmaceutische industrie<sup>3</sup>. De respons op het onderzoek was laag, maar 87% van de auteurs had op één of andere manier interactie met de farmaceutische industrie. Het ging hier over ontvangen onderzoeksgelden, vergoedingen voor consultancy of voordrachten, en terugbetaling van diverse kosten. Een editoriaal in de JAMA (2009) stelt dat richtlijnen vaak een marketinginstrument geworden zijn voor fabrikanten van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen<sup>4</sup>. Als gevolg hiervan hebben bepaalde beroepsorganisaties een striktere reglementering van de belangenconflicten opgesteld. Het uitvoerend comité van de American College of Chest Physicians ontwikkelde bijvoorbeeld een strategie met 3 innoverende aspecten<sup>5</sup>. In de eerste plaats zijn de intellectuele en de financiële conflicten even belangrijk en moeten er voor beide duidelijke criteria opgesteld worden. Vervolgens stelt dit comité voor dat een methodoloog zonder belangenconflicten de hoofdverantwoordelijke is voor elk hoofdstuk. Ten slotte kunnen experts met belangrijke financiële of intellectuele belangenconflicten wetenschappelijke gegevens verzamelen en interpreteren, maar alleen panelleden zonder belangrijke belangenconflicten kunnen meewerken aan het opstellen van aanbevelingen voor specifieke vragen.

## Financiële belangen

De BMJ publiceerde in de late zomer van 2013 een manifest voor klinische richtlijnen dat uiteindelijk bedoeld is om patiënten te beschermen tegen alle vormen van financiële belangenconflicten<sup>6</sup>. De auteurs gaan ervan uit dat richtlijnen met financiële belangenconflicten voor de patiënt zeer negatieve gevolgen kunnen hebben. In dergelijke richtlijnen is niet het belang van de patiënt maar eerder het particuliere belang of een bepaalde ideologie primordiaal. De auteurs stelden een Guideline Panel Review op, een manifest waarmee auteurs van klinische richtlijnen de betrouwbaarheid

van hun richtlijn kunnen aantonen. Daarnaast is dit manifest ook belangrijk voor gebruikers van richtlijnen. De lijst bevat 8 'rode vlaggen' die elk op zich aanzetten om een kritische houding aan te nemen tegenover de inhoud van een richtlijn (en van medische tijdschriften in het algemeen).

Rode vlaggen voor de evaluatie van de betrouwbaarheid van richtlijnen:

- de sponsor is een beroepsorganisatie die een substantiële financiële steun ontvangt van de industrie
- de sponsor is een privébedrijf, is niet aangegeven, of de financiering is niet transparant
- de voorzitter(s) van het panel heeft (hebben) financiële conflicten\*
- verschillende panelleden hebben een financieel conflict\*
- vermoeden van selectie van panelleden met een eenzijdig wetenschappelijk standpunt, waardoor de inhoud van een aanbeveling over een controversieel onderwerp vrijwel vastligt (zie verder in de tekst).
- geen of weinig betrokkenheid van een expert in methodologie voor de evaluatie van de bewijskracht
- geen externe review
- geen betrokkenheid van experts die geen arts zijn, van patiëntenvertegenwoordigers en van belanghebbenden uit de gemeenschap.

\* incl. financiële relatie met een privaat gezondheidszorgbedrijf en/of omstandigheden waarin iemands klinische praktijk of specialiteit afhangt van testen of interventies die aan bod komen in de richtlijn.

De auteurs van dit manifest evalueerden aan de hand van hun rode vlaggenlijst verschillende klinische praktijkrichtlijnen over prostaatkankerscreening met PSA, behandeling van hypercholesterolemie, behandeling van CVA met alteplase, behandeling van depressie bij volwassenen en coronaire revascularisatie. Al deze richtlijnen kregen heel wat rode vlaggen voor belangenconflicten. De bezorgdheid van de auteurs gaat vooral uit naar de keuze van de panelleden. Uit een vroeger onderzoek bleek dat 71% van de voorzitters en 90,5% van de ondervoorzitters van een panel financiële conflicten had<sup>6</sup>. Het zijn vaak deze personen die panelleden selecteren en kiezen, en dus op die manier 'kritische' personen kunnen uitsluiten.

Dit manifest is een bijkomende aanmoediging om de literatuur die we in handen krijgen (van klinische studie tot praktijkrichtlijn of medisch tijdschrift) kritisch te lezen.

Referenties: zie website

### Bedankt Pierre!

In juni 2014 heeft Pierre Chevalier zijn hoofdredacteurschap bij Minerva beëindigd. Hij zette in 2002 de Franstalige versie van Minerva mee op poten en was al die tijd ook hoofdredacteur.

Het bovenstaande editoriaal over de betrouwbaarheid van richtlijnen is een typisch voorbeeld van de lijnen die hij doorheen Minerva getrokken heeft met een uiterst kritische en wetenschappelijke ingesteldheid.

Evidence-Based Medicine en zorg voor de patiënt zijn voor Pierre de twee belangrijkste drijfveren om te zoeken naar betrouwbare, integere en objectieve informatie.

Bedankt Pierre voor de kwaliteit van je werk, je expertise en je doorzettingsvermogen en voor de grote berg werk die je verzet hebt!

# Ischias: de beste behandeling?

## Achtergrond

Ischias is een klinisch syndroom gekenmerkt door radiculare uitstralende pijn in een been. De diagnose en de behandeling van ischias wijken zowel nationaal als internationaal sterk af van elkaar en zijn niet zozeer gebaseerd op bewijskracht, maar eerder op de beschikbaarheid van de behandelingen, de voorkeur van de klinici en een aantal socio-economische variabelen. De hier besproken netwerk meta-analyse is een verfijning van een eerder verschenen HTA-rapport dat ook in Minerva besproken is<sup>1,2</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Referentie

Lewis RA, Williams NH, Sutton AJ, et al. Comparative clinical effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and network meta-analyses. Spine J. Available online 3 October 2013.

## Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- uitgebreide zoektocht o.a. in MEDLINE, EMBASE en AMED tot december 2009, zonder taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: vergelijkende studies (RCT of observationeel onderzoek) bij volwassenen met ischias of lumbosacraal radiculair syndroom, klinisch vastgesteld (beenpijn erger dan rugpijn) of via beeldvorming (aantonen van zenuwwortelprikkeling); inclusie van alle behandelingsvormen; onderverdeling in 21 behandelingscategorieën
- exclusiecriteria: interventies die meer dan één behandeling combineren, interventies na chirurgie (vermits chirurgie reeds opgenomen is als behandelingscategorie), experimentele interventies
- inclusie van 122 studies (waarvan 90 RCT's en quasi-RCT's).

### Bestudeerde populatie

- volwassenen met pijn in een been als gevolg van ischias.

## Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
  - ~ globale verbetering, dichotoom gemeten, uitgedrukt in odds ratio (OR)
  - ~ pijnintensiteit uitgedrukt in **gewogen gemiddeld verschil**
- netwerk meta-analyse van de gegevens na 6 maanden follow-up
- evaluatie van de heterogeniteit met de I<sup>2</sup>-test; sensitiviteitsanalyse om de impact van exclusie van niet-gerandomiseerde studies na te gaan.

Tabel 1. Resultaten van de netwerk meta-analyse: interventies met een statistisch significant effect op het vlak van globale verbetering in vergelijking met een niet-actieve controlegroep (geen behandeling, shaminterventie, placebo), uitgedrukt in mediane OR met 95% betrouwbaarheidsinterval.

Behandelingscategorie	Mediane OR (95% geloofwaardigheidsinterval)
Acupunctuur	7,92 (1,11 tot 66,65)
Manipulatie	4,88 (1,07 tot 22,8)
Epidurale injecties/zenuwblokkade	3,48 (2,14 tot 5,78)
Andere interventies tijdens discusheeskunde	3,64 (1,70 tot 7,81)
Discusheeskunde	2,46 (1,33 tot 4,51)
Niet-opioïde pijnstilling	2,18 (1,27 tot 3,78)

## Klinische vraag

Wat is de relatieve werkzaamheid van verschillende therapeutische opties op globale recuperatie en pijnintensiteit bij volwassenen met ischias?

## Resultaten

- globale verbetering: zie tabel 1
- pijnintensiteit: zie tabel 2
- biologische behandelingen (TNF-remmers) en acupunctuur hebben een gunstig effect op beide uitkomstmaten, maar het betrouwbaarheidsinterval is zeer breed, wat het resultaat nog onduidelijker maakt en de klinische relevantie minder zeker.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat voor het eerst alle verschillende interventies voor ischias met elkaar vergeleken zijn in eenzelfde systematische review en meta-analyse. Uit de resultaten blijkt dat niet-opioïde pijnstilling, epidurale injecties en discusheeskunde effectieve behandelingen zijn. De resultaten suggereren ook dat spinale manipulatie, acupunctuur en experimentele behandelingen net zoals anti-inflammatoire biologische behandelingen in overweging kunnen genomen worden. Het effect van opioïden, bedrust, oefeningen, alleen educatie en advies, percutane discectomie of tractie is niet onderbouwd. Hoe we binnen een stapsgewijze aanpak best de werkzaamheid van de therapeutische opties kunnen inschatten, blijft een belangrijke uitdaging.

Financiering van de studie National Institute for Health Research (NIHR, U.K.) dat in geen enkele fase van de studie tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs 11 van de 12 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben; 1 auteur kreeg vergoeding van de farmaceutische industrie voor verschillende prestaties.

Tabel 2. Resultaten van de netwerk meta-analyse: interventies met een statistisch significant effect op het vlak van verbetering van de pijnintensiteit in vergelijking met een niet-actieve controlegroep (geen behandeling, shaminterventie, placebo), uitgedrukt in het mediane gewogen gemiddeld verschil met 95% betrouwbaarheidsinterval.

Behandelingscategorie	Mediane gewogen gemiddeld verschil (95% betrouwbaarheidsinterval)
Biologische behandelingen	-19,51 (-32,85 tot -6,43)
Epidurale injecties/zenuwblokkade	-11,4 (-19,19 tot -3,75)



## Methodologische beschouwingen

Deze publicatie is een verfijnde analyse van een Health Technology Assessment door vrijwel dezelfde auteursgroep<sup>1,2</sup>. Ook de zoektocht in de literatuur is identiek, maar in de nieuwe analyse gaan de auteurs strikter te werk bij de inclusie van studies (122 in de plaats van 270 in hun eerste publicatie). Niettegenstaande de striktere inclusiecriteria zijn de besluiten van beide publicaties vrij gelijklopend. De zoektocht in de literatuur was zeer uitgebreid en de auteurs includeerden ook niet-gepubliceerde studies en observationele onderzoeken. De selectie en de inclusie van studies en de gegevensverwerking gebeurden door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar. Voor de evaluatie van de methodologische kwaliteit gebruikten ze 2 gevalideerde scorelijsten. De kwaliteit van de studies over chemonucleolyse, niet-opioïde geneesmiddelen, alternatieve behandelingen, passieve kinesitherapie, immunomodulators, educatie en advies was onvoldoende. Slechts 5 studies van de 122 scoorden goed op beide evaluatielijsten.

In een klassieke meta-analyse moeten populaties, interventies en uitkomstmaten relatief homogeen zijn om betrouwbare conclusies te kunnen trekken. Omdat een netwerk meta-analyse gebruik maakt van indirecte vergelijkingen, zijn deze voorwaarden nog belangrijker maar moeilijker te combineren. De auteurs geven zelf toe dat er een grote klinische en methodologische heterogeniteit bestaat tussen de geïncludeerde studies. Voor de meta-analyse gebruikten ze 2 uitkomstmaten: pijnintensiteit (komt overeen met een essentiële klinische uitkomstmaat bij ischias) en globale verbetering. De definitie van globale verbetering is niet duidelijk en expliciet weergegeven. Waarschijnlijk gaat het hier om een mix van de verschillende, in de studies gebruikte definities. Een dichotome meting van de globale verbetering sluit minder goed aan bij de realiteit.

De studies waren zo heterogeen dat de auteurs verplicht waren om de therapeutische opties onder te verdelen in verschillende behandelingscategorieën, waardoor ook hier de vergelijkingen minder nauwkeurig zijn. In hun eerste meta-analyse hadden ze 18 behandelingscategorieën opgesteld en in de tweede 21 (op basis van hetzelfde literatuuroverzicht). Het is logisch dat er enige overlapping is tussen de verschillende categorieën. Het was blijkbaar niet mogelijk om met zoveel beschikbare studies zowel brede als diepgaande vergelijkingen te maken.

De heterogeniteit tussen de studies varieerde van matig tot zeer groot ( $I^2 \geq 75\%$ ). Voor de meeste vergelijkingen

waren er onvoldoende studies om eventuele **publicatiebias** of rapporteringsbias op te sporen.

## Resultaten in perspectief

Het omvangrijke en gevarieerde therapeutische arsenaal dat voorgesteld wordt aan patiënten met ischias weerspiegelt waarschijnlijk de beperkte werkzaamheid en de belangrijke neveneffecten van de behandelingen. Het was dus wel zinvol om alle therapeutische opties die in de literatuur aan bod komen op een rijtje te zetten, vooral op het vlak van werkzaamheid. Naast de bovenstaande beperkingen zijn er nog enkele elementen waardoor we de resultaten van deze netwerk meta-analyse voorzichtig moeten interpreteren.

De werkzaamheid van de verschillende therapeutische opties is maar geëvalueerd over een periode van 6 maanden.

De resultaten van dit vergelijkend onderzoek zijn in de praktijk moeilijk toepasbaar omwille van 2 redenen. Voor eerst is er geen rekening gehouden met de ongewenste effecten en de risico's die verbonden zijn aan iedere behandeling. Dat was ook geen doelstelling in deze meta-analyse, maar in de praktijk moeten we wel rekening houden met de risico's. Verder hebben klinische symptomen een tijdelijk karakter en is de overeenstemming tussen de kliniek en de beeldvorming geen criterium bij de keuze van een behandeling. De auteurs geven toe dat de RCT's die het effect van heelkunde evalueerden meer patiënten includeerden met acute ischias bevestigd via beeldvorming. Spreken we over dezelfde patiënten bij de vergelijking van heelkunde en conservatieve behandelingen?

In vergelijking met een conservatieve behandeling heeft discussheelkunde bij sommige patiënten een gunstig effect op korte termijn, maar dit verdwijnt na 1 jaar<sup>3-7</sup>. De hier besproken meta-analyse bevestigt de twijfels die in ander onderzoek rezen over het nut van vertebrale manipulatie<sup>8,9</sup>, tractie<sup>10</sup> of kinesitherapie<sup>11</sup>.

## Referenties

- Heytens S, Poelman T. Ischias: effectiviteit van verschillende invasieve en niet-invasieve behandelingsopties. *Minerva* 2012;11(10):123-4.
- Lewis R, Williams N, Matar HE, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2011;15:1-578.
- Peul WC, van Houwelingen HC, van den Hout WB, et al; Leiden-The Hague Spine Intervention Prognostic Study Group. Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. *N Engl J Med* 2007;356:2245-56.
- De Geeter K. Chirurgische versus niet-chirurgische behandeling van degeneratieve spondylolisthese. *Minerva* 2008;7(4):58-9.
- Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.
- Albert HB, Manniche C. The efficacy of systematic active conservative treatment for patients with severe sciatica. *Spine* 2012;37:531-42.
- LRM. Ernstige ischias: is een actieve conservatieve behandeling werkzaam? *Minerva online* 15/09/2013.
- Santilli V, Beghi E, Finucci S. Chiropractic manipulation in the treatment of acute back pain and sciatica with disc protrusion: a randomized double-blind clinical trial of active and simulated spinal manipulations. *Spine J* 2006;6:131-7.
- Wambeke P, Peers K. Manipulatie bij acute lagerugpijn en ischias met discusprotrusie. *Minerva* 2007;6(4):59-61.
- Wegner I, Widyahening IS, van Tulder MW, et al. Traction for low-back pain with or without sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 8.
- Dahm KT, Brurberg KC, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 6.
- NICE Clinical Knowledge Summaries. Sciatica (lumbar radiculopathy). Last revised in November 2009.

## Besluit van Minerva

De resultaten van deze netwerk meta-analyse tonen aan dat discussheelkunde, epidurale injecties, niet-opioïde pijnstilling, intra-operatieve interventies, manipulatie en chemonucleolyse in vergelijking met andere behandelingen een gunstig effect hebben op globale verbetering bij de behandeling van ischias. Voor opioïde pijnstilling, bedrust, oefentherapie, percutane discectomie en tractie is er geen bewijs beschikbaar.

## Voor de praktijk

Niettegenstaande ischias frequent voorkomt en zeer invaliderend kan zijn, vinden we hierover geen Belgische richtlijnen terug. Door het ontbreken van voldoende bewijskracht stelt NICE/CKS bij patiënten met ischias een stapsgewijze aanpak voor, met een voorkeur voor behandelingen met de minste negatieve gevolgen<sup>12</sup>. Paracetamol en NSAID's blijven de eerste stap. Epidurale injecties en heelkunde kunnen een volgende stap zijn, nadat de patiënten voldoende geïnformeerd is.

# Preventief antibiotica toedienen om infecties te vermijden bij brandwonden?

## Achtergrond

Infecties van brandwonden zijn een ernstige complicatie omdat de genezing van de wonde hierdoor kan vertragen en het risico van littekens toeneemt, en omdat een invasieve infectie soms fataal kan zijn. Antibioticaprofylaxie is één van de mogelijke interventies om infecties van brandwonden te voorkomen.

## Samenvatting

### Duiding

André Crismer, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

### Referentie

Barajas-Nava LA, López-Alcalde J, Roqué i Figuls M, et al. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 6.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, EBSCO CINAHL (tot januari 2013)
- raadpleging van referentielijsten van relevante artikels
- geen restricties voor taal, publicatiedatum of studiecontext.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die de werkzaamheid en de veiligheid evalueren van antibioticaprofylaxie voor de preventie van infecties bij brandwonden; toediening van antibiotica: oraal of parenteraal, via respiratoire weg, intestinale decontaminatie met antibiotica, topische toepassing
- exclusiecriteria: **quasigerandomiseerde** studies, studies bij personen die reeds een geïnfecteerde wonde hadden, andere profylactische behandeling
- inclusie van 36 RCT's; toediening van topische antibiotica in 26 studies, via systemische weg in 7 studies, niet-resorbeerbare antibiotica voor darmdecontaminatie in 2 studies en via respiratoire weg in 1 studie.

### Bestudeerde populatie

- 2 117 patiënten van alle leeftijden met om het even welk type brandwonde (bovenste of middenste huidlaag, onderhuids weefsel, vaten, zenuwen, pezen, beenderen).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: objectieve meting van de infectie van de brandwonde, invasieve infectie, infectiegerelateerde mortaliteit, ongewenste effecten gerelateerd aan de profylactische behandeling
- secundaire uitkomstmaten: objectieve meting van de wondgenezing, antibioticaresistentie, globale mortaliteit, hospitalisatieduur
- intention to treat analyse.

## Resultaten

- topische antibiotica (N=26; n=1 329): zilverulfadiazine versus verband of huidsubstituut (N=11; n=645): meer infecties (OR 1,87; 95% BI van 1,09 tot 3,19; I<sup>2</sup> 0%) en langere hospitalisatieduur (gemiddelde verschil van 2,11 dagen met 95% BI van 1,93 tot 2,28 en I<sup>2</sup> 36%) bij patiënten in de zilverulfadiazinegroep

## Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van antibiotica voor de preventie van infecties bij brandwonden?

- systemische antibiotica bij patiënten zonder operatie (N=3 ; n=119):
  - ~ versus placebo of geen behandeling: geen significant verschil voor het aantal brandwondeninfecties (N=2)
  - ~ significant minder patiënten met pneumonie bij toediening van co-trimoxazol versus placebo (N=1, n=40): RR van 0,18 met 95% BI van 0,05 tot 0,72; geen verschil tussen antibiotica en controlegroepen voor sepsis (N=2)
- systemische antibiotica peri-operatief (N=4; n=390): werkzaamheid niet aangetoond
- selectieve darmdecontaminatie door lokale toediening van niet-resorbeerbare antibiotica (N=2; n=140):
  - ~ geen verschil op het vlak van werkzaamheid
  - ~ significant meer patiënten met een MRSA-infectie bij associatie van niet-resorbeerbare antibiotica met cefotaxim in vergelijking met placebo (RR van 2,22 met 95% van 1,21 tot 4,07) (N=1)
- antibiotica via inhalatie versus placebo (N=1; n=30): geen significante verschillen op het vlak van mortaliteit of sepsis
- significant meer ongewenste effecten in de antibioticagroep (1 meta-analyse met 4 studies: RR 3,12; 95% BI van 1,22 tot 7,97).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het profylactische effect van antibiotica bij patiënten met brandwonden beperkt is door het aantal en de kwaliteit van de huidige studies (vrij klein aantal studies met weinig patiënten en met een onduidelijk of hoog risico van bias voor elke vergelijking). De meeste evidentie bestaat voor zilverulfadiazine dat gepaard gaat met een verhoogd risico van infectie van brandwonden en met een langere hospitalisatieduur in vergelijking met verband of huidsubstituut, maar het risico van bias van deze bewijskracht is onduidelijk of groot. Het effect van andere vormen van antibioticaprofylaxie is momenteel niet duidelijk. In één kleine studie vermindert de incidentie van pneumonie door toediening van een specifiek systemisch antiobioticum.

Financiering van de studie Iberoamerican Cochrane Centre (Spanje), Universitat Autònoma de Barcelona (Spanje), Agence de Agència de Calidad del Sistema Nacional de Salud (Spanje), Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Mexico), NIHR/Department of Health (Engeland).

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend.

## Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht van de Cochrane Collaboration is zeer minutieus weergegeven. Ook al staat de informatie soms in verspreide volgorde, toch zou men deze studie, die beantwoordt aan alle items van de PRISMA-criteria, stap voor stap kunnen reproduceren. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en bij discordantie kwam een derde auteur tussen. Bij de gegevensextratie contacteerden ze de auteurs van de oorspronkelijke studies wanneer bepaalde informatie niet duidelijk was of ontbrak. Alle vormen van bias zijn systematisch en grondig onderzocht volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. De auteurs analyseerden de resultaten volgens het intention to treat principe. Ze evalueerden de heterogeniteit op basis van de  $I^2$ -test en **publicatiebias** aan de hand van een funnel plot.

Door de uitgebreidheid van de studie zijn er ook veel indicatoren, met alle moeilijkheden vandien. Alle studies zijn ondergebracht in 6 vergelijkingen en elk van deze vergelijkingen telt een 10-tal uitkomstmaten.

De auteurs zochten naar studies in de periode van 1968 tot 2010. Heel wat elementen bemoeilijkten hun werk: variabele studiekekenmerken (oorzaken, grootte en graad van de brandwonde, plaats van interventie (ambulant, operatiekwartier ...)), verschillen in de eenheden van toewijzing (patiënt of wonde), verschillen in definities van infecties en in diagnostische procedures (klinisch, microbiologisch). Soms was een meta-analyse niet mogelijk en beperkten de auteurs zich tot een narratieve review.

De studies waren dikwijls klein en heteroog op het vlak van uitkomstmaten en van duur van de follow-up. Volgens de auteurs was er in 28 studies een hoog risico van bias en in 8 andere studies was het risico van bias niet duidelijk. De meeste studies volgden de CONSORT-aanbevelingen<sup>1</sup> niet op.

## Resultaten in perspectief

Bij ernstige brandwonden zijn infecties de belangrijkste doodsoorzaak<sup>2</sup>. In de hier besproken systematische review is het profylactische nut van zilverulfadiazine of van een ander lokaal, systemisch of via inhalatie toegediend antibioticum niet aangetoond voor de preventie van infecties. Het enige gunstige effect dat men kon vaststellen is de preventie van pneumonie door de toediening van co-trimoxazol aan patiënten zonder operatie, maar

het 95% betrouwbaarheidsinterval (0,05 tot 0,72) van dit resultaat is zeer ruim.

Een Australische richtlijn over de aanpak van ernstige brandwonden wijst erop dat necrotiserend weefsel een gunstige voedingsbodem is voor het woekeren van micro-organismen en dat de preventie van infecties prioritair is<sup>3</sup>. Deze aanbeveling geeft weinig gedetailleerde informatie. De auteurs bevelen omgevingsmaatregelen aan, een nauwkeurige opvolging, regelmatige kweekafnames, en systemische antibiotica met een specifieke indicatie en in overleg met een infectioloog.

Een richtlijn uit Nieuw-Zeeland beveelt tetanusprofylaxe aan (graad van aanbeveling C, gebaseerd op internationaal expertenadvies) en toepassing van zilverulfadiazine binnen de 72 uur<sup>4</sup>. De auteurs wijzen echter op de beperkte bewijskracht en melden dat het langdurige gebruik van zilverulfadiazine (langer dan 7 dagen) de genezing kan vertragen (graad van aanbeveling B, gebaseerd op relatief goede evidentie).

De BMJ publiceerde in 2010 een meta-analyse over profylactische behandelingen bij patiënten met brandwonden<sup>5</sup>. De auteurs stellen heel wat vroegere aanbevelingen sterk in vraag. Topische antibiotica hebben in deze meta-analyse geen gunstig effect. De auteurs besluiten dat systemische antibiotica wel een gunstig effect hebben bij patiënten met brandwonden, maar dat de methodologische kwaliteit van de gegevens gering is. Verder wijzen ze erop dat systemische antibiotica momenteel niet aanbevolen zijn, behalve peri-operatief en dat verder onderzoek nodig is om deze aanpak te evalueren.

De auteurs van een Cochrane review (2013) besluiten dat er veel soorten wondbedekkers beschikbaar zijn voor de behandeling van brandwonden, maar dat er voor geen enkele sterk bewijs van werkzaamheid bestaat. Verder besluiten ze dat er geen bewijs is voor de toepassing van zilverulfadiazine<sup>6</sup>. In een Cochrane review van 2010 besloten de auteurs reeds dat zilverhoudende wondbedekkers niet effectief zijn voor de preventie van infecties<sup>7</sup>.

In verband met de indicaties voor de toelating op de markt van zilverulfadiazine stelt de Transparantiecmissie in Frankrijk dat het werkelijke voordeel ('le Service Médical Rendu') beperkt is (advies van 18 september 2013)<sup>8</sup>.

## Referenties

1. Consolidated Standards of Reporting Trials. <http://www.consort-statement.org/>
2. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *J Trauma* 2003;54:959-66.
3. NSW Department of Health. NSW Severe Burn Injury Service. Model of Care. 2004.
4. New Zealand Guidelines Group. Management of burns and scalds in primary care. The Accident Compensation Corporation, June 2007.
5. Avni T, Levcovich A, Ad-El DD, et al. Prophylactic antibiotics for burns patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c241.
6. Wasiak J, Cleland H, Campbell F. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 3.
7. Storm-Versloot MN, Vos CC, Ubbink DT, Vermeulen H. Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 3.
8. Commission de la Transparence. Haute Autorité de Santé. Avis 18 septembre 2013.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van studies met merendeels een hoog risico van bias, brengt geen bewijs aan dat antibiotica nuttig zijn voor de preventie van infecties bij brandwonden en toont aan dat zilverulfadiazine het risico van infecties zelfs kan verhogen.

## Voor de praktijk

We beschikken niet over kwaliteitsvolle richtlijnen om met voldoende bewijskracht een profylactische behandeling met antibiotica te kunnen aanbevelen voor de preventie van infecties bij patiënten met brandwonden. Dit systematisch overzicht van goede methodologische kwaliteit, maar gebaseerd op studies van beperkte kwaliteit, toont aan dat de bewijskracht van een profylactische behandeling met antibiotica momenteel beperkt is en dat zilverulfadiazine in topische vorm mogelijk het risico van infectie doet toenemen.



# De behandeling van bacteriële of allergische conjunctivitis

## Klinische vraag

### Achtergrond

Een bacteriële oorzaak van conjunctivitis aantonen is niet altijd gemakkelijk. Volgens een cohortstudie kan men de kans op bacteriële conjunctivitis inschatten aan de hand van 3 criteria: verkleefde ogen 's morgens (vooral indien beide ogen verkleefd zijn) voorspellen best een bacteriële conjunctivitis, terwijl een voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis en jeukende ogen de kans op een bacteriële conjunctivitis doen afnemen<sup>1,2</sup>. In geen enkele studie in de eerste lijn is formeel aangetoond dat topische antibiotica zinvol zijn bij een acute, infectieuze (vermoedelijk bacteriële) conjunctivitis<sup>3,4</sup>. Alleen bij purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog is er een statistisch significant voordeel met antibiotica, maar de klinische relevantie van dit resultaat is twijfelachtig<sup>5,6</sup>. De diagnose en de behandeling van conjunctivitis (o.a. infectieuze conjunctivitis) zijn het onderwerp van een nieuw literatuuroverzicht.

Op basis van welke diagnostische criteria kunnen we een onderscheid maken tussen infectieuze, virale of bacteriële conjunctivitis en allergische conjunctivitis en welke behandelingen zijn werkzaam?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Referentie

Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. JAMA 2013;310:1721-9.

## Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, ISI Web of Knowledge database en Cochrane Library (tot maart 2013)
- raadplegen van referentielijsten
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- artikelen en meta-analyses met 'op evidentie gebaseerde informatie' over oorzaak, aanpak en behandeling van de verschillende vormen van conjunctivitis
- inclusie van 86 artikelen.

### Bestudeerde populatie

- de auteurs van dit literatuuroverzicht vermelden geen details over de geïncludeerde populatie
- de auteurs includeren de Cochrane review van Sheikh et al.<sup>7</sup> bij patiënten ouder dan 1 maand met sedert maximum 4 weken klinisch of bacteriologisch bevestigde acute bacteriële conjunctivitis.

## Uitkomstmeting

- de auteurs geven weinig informatie
- onduidelijk onderscheid tussen klinische verbetering en genezing
- in hun Cochrane review hanteren Sheikh et al.<sup>7</sup> snelle klinische en bacteriologische genezing (dag 2 tot 5) en latere klinische en bacteriologische genezing (dag 6 tot 10) als uitkomstmaten.

## Resultaten

- anamnese en fysiek onderzoek voor de diagnose
  - ~ tekenen en symptomen zijn niet altijd specifiek
  - ~ de auteurs verwijzen naar een prospectieve cohortstudie<sup>1</sup> waarin de kans op een bacteriële oorzaak groter wordt in het geval van 2 dichtgekleefde ogen 's morgens en vermindert in het geval van jeukende ogen en/of antecedenten van infectieuze conjunctivitis
- kweekafname
  - ~ referentietest voor bacteriële conjunctivitis; in de praktijk voorbehouden aan specifieke omstandigheden zoals vermoeden van gonokokken- of chlamydia-infectie
  - ~ snelle antigenetest voor adenovirussen: 89% **sensitiviteit** en 95% **specificiteit** versus PCR (polymerase chain reaction)
- virale conjunctivitis
  - ~ virussen verantwoordelijk voor 80% van alle gevallen van acute conjunctivitis

- ~ klinische accuraatheid van de diagnose: minder dan 50% in vergelijking met laboratoriumresultaten
- ~ lymfadenopathie vastgesteld bij 50% van de gevallen van virale conjunctivitis en frequenter bij virale dan bij bacteriële conjunctivitis
- ~ geen werkzame behandeling
- ~ kunsttranen, lokale antihistaminica en koude compressen verminderen de symptomen (niveau van bewijskracht C)
- ~ de auteurs vermelden keratoconjunctivitis, maar geven geen duidelijke/specifieke diagnostische criteria (behalve de aanwezigheid van blaasjes op de ooglidranden)
- bacteriële conjunctivitis (op basis van de Cochrane meta-analyse die 11 RCT's en 3673 patiënten includeerde): bij gebruik van antibiotica nam de klinische verbetering met ongeveer 10% toe in vergelijking met placebo (2 tot 5 dagen of 6 tot 10 dagen behandeling)
- patiënten die lenzen dragen hebben een groter risico van bacteriële keratitis: onmiddellijk lenzen verwijderen en behandelen met topische antibiotica is aanbevolen; de auteurs vermelden ook dat deze patiënten best doorverwezen worden naar een oftalmoloog maar baseren zich hiervoor niet op een studie.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de meeste gevallen van bacteriële conjunctivitis zelflimiterend zijn en dat in niet-gecompliceerde gevallen geen behandeling nodig is. Een conjunctivitis veroorzaakt door gonorrhoea of chlamydia of bij personen die contactlenzen dragen, moet evenwel behandeld worden met antibiotica. De behandeling van virale conjunctivitis is symptomatisch. Antihistaminica of mestcelstabilisatoren verlichten de symptomen van allergische conjunctivitis.

**Financiering van de studie** National Institutes of Health (NIH), Research to Prevent Blindness, Clinical and Translational Science Award program through the NIH National Center for Advancing Translational Sciences, die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen, noch bij de totstandkoming en publicatie van het manuscript.

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



## Methodologische beschouwingen

Dit systematisch literatuuroverzicht zonder meta-analyse heeft tal van methodologische beperkingen. De auteurs zochten in 3 databanken en consulteerden referentielijsten. Het soort studies dat de auteurs wilden selecteren is evenwel zeer vaag: "artikels en meta-analyses die EBM-informatie verstrekken...". De auteurs kozen op die manier 86 artikels, waarvan 27 over acute bacteriële conjunctivitis (*ter illustratie: Sheikh et al. selecteerden voor hun Cochrane meta-analyse over bacteriële conjunctivitis over dezelfde tijdsperiode 11 artikels*<sup>7</sup>). Talrijke studies zijn niet dubbelblind uitgevoerd. De auteurs vermelden niet of ze de methodologische validiteit van de studies onderzochten (*ter illustratie: Sheikh et al. vonden bij 11 geselecteerde studies slechts 2 studies van goede methodologische kwaliteit*). In de hier besproken review kennen de auteurs een niveau van bewijskracht toe aan behandelingen en aanbevelingen volgens de criteria van de American Heart Association: niveau A heeft de sterkste bewijskracht en wordt toegekend als er meerdere gerandomiseerde studies met grote patiëntaantallen beschikbaar zijn, niveau B betekent intermediaire bewijskracht en is gebaseerd op een beperkt aantal gerandomiseerde studies met kleine patiëntaantallen of op nauwkeurige analyses van niet-gerandomiseerde studies of van observationele gegevens en niveau C tenslotte is het laagste niveau van bewijskracht en wordt toegekend als de aanbeveling gebaseerd is op expertconsensus. De vereisten voor deze niveaus zijn zeer gering.

## Interpretatie van de resultaten

De auteurs van deze review wijzen erop dat een acute conjunctivitis in 80% van de gevallen veroorzaakt wordt door een virus, en dat het risico van overdracht geschat wordt op 10 tot 50%, maar dat er geen effectieve behandeling bestaat. Wat betreft bacteriële conjunctivitis

brengt deze review geen andere elementen aan dan de systematische review van de Cochrane Collaboration<sup>7</sup>, waarvan ze de resultaten overneemt. De review vermeldt ook enkele specifieke topics zoals conjunctivitis veroorzaakt door gonokokken of door chlamydia. 1,8 tot 5,6% van alle gevallen van acute conjunctivitis zou veroorzaakt worden door chlamydia en 54% van de mannen en 74% van de vrouwen zou tegelijkertijd een genitale chlamydia-infectie hebben. De klassieke op consensus gebaseerde behandeling is systemisch (azithromycine, doxycycline). Voor het toevoegen van een topisch antibioticum aan de systemische behandeling is er geen wetenschappelijke onderbouwing. De behandeling van conjunctivitis veroorzaakt door gonorrhoea bestaat uit orale en topische antibiotica en is wegens gebrek aan studies eveneens gebaseerd op consensus.

Ook voor allergische conjunctivitis beschikken we in deze review over weinig of geen cijfergegevens. De consensusvergadering van het RIZIV<sup>8</sup> beschikte over meer evidence-based referenties om besluiten te formuleren over de behandeling van rhinoconjunctivitis dan de auteurs van de hier besproken review.

## Andere studies

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk merkt op dat een bewezen bacteriële conjunctivitis in 65% van de gevallen spontaan geneest na 2 tot 5 dagen<sup>9</sup>.

Volgens de in Minerva besproken RCT van Rietveld et al. is fusidinezuur in vergelijking met placebo niet zinvol bij volwassenen met (vermoedelijk bacteriële) infectieuze conjunctivitis<sup>3,4</sup>.

Jefferis et al. publiceerden in 2011 in een Brits tijdschrift voor huisartsgeneeskunde een meta-analyse over acute infectieuze conjunctivitis in de eerste lijn<sup>5</sup>. De methodologie van deze meta-analyse is stukken beter dan de methodologie van de hier besproken review. Jefferis et al. baseerden zich op de individuele patiëntgegevens van 3 RCT's in de eerste lijn. Bij een acute (minder dan 4 weken) infectieuze conjunctivitis is het nut van topische antibiotica versus placebo niet aangetoond. Alleen bij purulente afscheiding en lichte roodheid van het oog is er een statistisch significant verschil, maar de klinische relevantie hiervan is twijfelachtig. Ook in vergelijking met geen behandeling zien we een geringe winst met antibiotica. Placebo (kunsttranen) had hier ongetwijfeld een zeker effect.

De systematische review van Sheikh et al. is onvoldoende gedetailleerd<sup>7</sup>. Deze auteurs publiceerden in 2012 een update van hun Cochrane meta-analyse over bacteriële conjunctivitis (klinisch of microbiologisch aangetoond). Ze stellen een snellere genezing (2 tot 5 dagen) vast met antibiotica dan met placebo: RR 1,36 (95% BI van 1,15 tot 1,61) voor klinische genezing en RR 1,55 (95% BI van 1,37 tot 1,76) voor bacteriologische genezing. Bij latere evaluatie (dagen 6 tot 10) is het voordeel nog steeds gunstig, maar bescheidener: RR 1,21 (95% BI van 1,10 tot 1,33) voor klinische genezing en RR 1,37 (95% BI van 1,24 tot 1,52) voor bacteriologische genezing. Na 6 tot 10 dagen is 41% van de patiënten in de placebogroep genezen (95% BI van 38 tot 43).

Referenties: zie website

## Besluit van Minerva

Deze review zonder meta-analyse bevat zeer veel methodologische beperkingen en voegt geen enkel nieuwe element toe aan de huidige aanbevelingen, noch voor infectieuze conjunctivitis, noch voor allergische conjunctivitis.

## Voor de praktijk

De Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk besluit op basis van een literatuuroverzicht uit 2011 dat topische antibiotica werkzaam zijn voor de behandeling van bewezen bacteriële conjunctivitis (GRADE 1B) en waarschijnlijk ook voor de behandeling van een vermoedelijk bacteriële conjunctivitis (beide oogleden dichtgeplakt 's morgens, geen jeukende ogen en geen voorgeschiedenis van infectieuze conjunctivitis) (GRADE 2C)<sup>9</sup>. De update van een meta-analyse van de Cochrane Collaboration in 2012 bevestigt dat topische antibiotica een matige klinische verbetering geven<sup>7</sup>.

De hier besproken review van beperkte methodologische kwaliteit brengt geen enkel nieuw element aan voor de behandeling van infectieuze conjunctivitis, behalve dat de auteurs ook wijzen op conjunctivitis veroorzaakt door gonorrhoea en door chlamydia.

De consensusvergadering van het RIZIV in 2010 besloot dat H1-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik werkzaam zijn tegen oculaire symptomen in het geval van intermitterende allergische conjunctivitis (GRADE A, sterke aanbeveling), maar minder werkzaam zijn in het geval van persistente allergische conjunctivitis (GRADE A, sterke aanbeveling)<sup>9</sup>. De hier besproken review brengt geen nieuwe bewijzen aan die deze aanbevelingen in vraag stellen.

# Pijn bij veneus ulcus: werkzaamheid van topische pijnstilling en verbanden?

## Achtergrond

Veneuze beenulcera komen voor bij ongeveer 1% van de bevolking. Pijn door veneuze ulcera heeft een belangrijke impact op de kwaliteit van leven<sup>1</sup>. Pijn kan persisteren door een onderliggende pathologie, het proces van wondheling en herstel van perifere zenuwen of door een lokale complicatie. Pijn kan ook het gevolg zijn van de lokale zorg bij het debrideren of het aanbrengen van verband.

## Samenvatting

### Duiding

Jean Luc Belche, Département Universitaire de Médecine Générale,

### Referentie

Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 11.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Wounds Group Specialised Register, CENTRAL, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE en EBSCO CINAHL
- als aanvulling op de laatste update van 2010.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: al of niet gepubliceerde RCT's over het effect van topische pijnstilling (lokaal analgeticum/anestheticum, NSAID in gelvorm, capsaïcine en opioïden) of verbanden (permeabel verband, hydrocolloïd, hydropolymeer, schuimverband, alginaat, gaasverband of een gelijkaardig verband, hydrogel, ander type wondverband) bij de behandeling van veneus ulcus
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met arteriële, diabetische of neuropatische ulcera, bij patiënten met sikkelcelanemie of reumatoïde artritis; studies met kwaliteit van leven en gebruik van pijnstillers als primaire uitkomstmaat; studies bij patiënten met elke andere vorm van ulcus, behalve als de resultaten voor veneus ulcus afzonderlijk waren weergegeven
- inclusie van 8 studies: 6 studies met topische pijnstilling (EMLA: lidocaïne-prilocaine hydrofiele crème) en 2 studies met schuimverband met ibuprofen met vertraagde vrijstelling.

### Bestudeerde populatie

- 343 patiënten die behandeld worden bij het debrideren van wonden met lidocaïne/prilocaine hydrofiele crème
- 470 patiënten die behandeld worden voor persisterende pijn met een schuimverband met ibuprofen met vertraagde vrijstelling.

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van topische analgetica en verbandmiddelen voor de behandeling van patiënten met een veneus beenulcus?

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: evaluatie van de pijn: pijnrapportering door de patiënt op basis van een **visueel analoge schaal (EVA)**, verbale scorelijst, numerische scorelijst of scorelijst met pictogrammen; pijnscores op basis van vragenlijsten (McGill Pain Questionnaire, Brief Pain Inventory); subjectieve globale beoordeling van de pijnstilling (beter, onveranderd, slechter); SPID en TOTPAR: vragenlijsten waarbij de verschillen in pijn over een bepaalde periode worden opgeteld
- secundaire uitkomstmaten: genezingsgraad van de wonde (tijd tot volledige genezing, aantal ulcera dat volledig genezen is of verandering in ulcusgrootte), kwaliteit van leven en ongewenste effecten.

## Resultaten

- pijn en tijd tot volledige genezing: zie tabellen 1 en 2
- geen meta-analyse mogelijk voor de andere secundaire uitkomstmaten.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er enig bewijs is dat ibuprofen in de vorm van schuimverband de pijn kan stillen bij patiënten met een pijnlijk veneus beenulcus. De associatie van lidocaïne en prilocaine (hydrofiele crème 5%) lijkt een effectieve behandeling voor pijnstilling tijdens het debrideren van een veneus beenulcus. Verdere studies moeten gebruik maken van gestandaardiseerde methodes voor de evaluatie van de pijn en zowel het effect op ulcusgenezing als de impact van langdurig gebruik van deze behandelingen onderzoeken.

Tabel 1. Effectgrootte voor pijn bij het debrideren: lidocaïne-prilocaine versus placebo of geen pijnstilling.

Uitkomstmaat	Aantal studies	Aantal deelnemers	OR (95% BI)	Gemiddelde verschil (95% BI) (I <sup>2</sup> )
EVA 100 mm	6	317		-20,65 (-29,11 tot -12,19) (I <sup>2</sup> 53%)
Ongewenste effecten: branderig gevoel bij het verwijderen van de zalf	3	232	1,72 (0,74 tot 4,01)	
Ongewenste effecten: jeuk bij het verwijderen van de zalf	3	233	1,68 (0,64 tot 4,38)	

Tabel 2. Effectgrootte voor persisterende pijn: schuimverband met ibuprofen met vertraagde vrijstelling versus vergelijking.

Uitkomstmaat	Vergelijking	Aantal studies	Aantal deelnemers	Relatief risico (95% BI)
Aantal patiënten met pijnstilling op de 1 <sup>e</sup> avond van de behandeling	Permeabel verband zonder ibuprofen	1	122	1,27 (0,98 tot 1,65)
Aantal patiënten met TOTPAR >50% op dag 5	Standaardbehandeling	1	348	1,63 (1,24 tot 2,15)

## Methodologische beschouwingen

De auteurs spoorden de risico's van bias op volgens de criteria van het Cochrane Handbook: **selectiebias**, geheimhouding van de toewijzing, performance bias, detectiebias, attrition bias en rapporteringsbias. Bij een groot aantal studies is er volgens de auteurs sprake van selectiebias.

De meerwaarde van deze update ligt in het toevoegen van een multicenter RCT<sup>2</sup>. In deze RCT is het effect onderzocht van topische NSAID's voor de behandeling van ulcera, waardoor een groter aantal patiënten kon opgenomen worden in de analyse. Bij de nieuwe gegevens van deze update zien we vooral performance bias en detectiebias omdat er geen blinding gebeurde op het niveau van de deelnemers, de onderzoekers en de beoordeelaars.

De auteurs konden evenwel geen meta-analyse uitvoeren voor alle uitkomstmaten omdat de verschillende parameters om pijn te evalueren veel te verscheiden waren. In de vorige versie van hun review deden ze wel een meta-analyse, zelfs met een kleiner aantal patiënten, en het resultaat was niet significant.

Alle andere studies waren reeds opgenomen in de vorige versie. Een aantal studies is niet opgenomen in deze update omdat niet tijdig is ingegaan op de vraag van de auteurs naar bijkomende informatie.

Met dezelfde gegevens was er slechts één meta-analyse mogelijk voor de primaire uitkomstmaat en voor zorggerelateerde pijn. Omwille van de belangrijke heterogeniteit en het risico van selectiebias moet men voorzichtig zijn bij de interpretatie van deze resultaten.

Alle geselecteerde studies waren gefinancierd door de firma's die het geëvalueerde product commercialiseren.

## Resultaten in perspectief

Door het toevoegen van één studie met een significant effect konden de auteurs hun vorige besluit aanpassen en in deze update een mogelijk effect naar voor schuiven van ibuprofen in topische vorm voor de behandeling van persistente pijn bij patiënten met een veneus beenulcus. Ze berekenen een **NNT** van 6 (95% BI van 4 tot 12)

om na 5 dagen behandeling minstens 50% pijnvermindering te bekomen.

De observatieduur voor het pijnstillende effect van een topisch NSAID is evenwel kort (5<sup>e</sup> dag in de studie met significante resultaten) en het probleem van tolerantie op lange termijn blijft bestaan. Daarom manen de auteurs aan tot voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten.

De 6 studies met lidocaïne-prilocaine hydrofiele crème 5% (1 tot 2 g per 10 cm<sup>2</sup>) vonden plaats in gespecialiseerde centra en de ulcera waren maximum 50 cm<sup>2</sup>. Voor de genezing van een veneus ulcus spelen ervaring en een multidisciplinaire aanpak een grote rol<sup>4</sup>.

Een correcte toepassing van lidocaïne-prilocaine hydrofiele crème 5% (3 minuten voor de verzorging) vereist een zekere autonomie van de patiënt en kan ook de duur van de verzorging doen toenemen.

De context en de standaardzorg kunnen in de praktijk erg verschillen, wat de extrapoleerbaarheid van de resultaten van deze studie bemoeilijkt.

Over de studiepopulaties vinden we weinig gegevens terug in deze review en het is niet duidelijk of bepaalde patiëntkenmerken (leeftijd, andere aandoeningen) of bepaalde ulcera (grootte, duur) een gedifferentieerde aanpak vereisen<sup>5</sup>.

Lokale pijn in beenulcera zou kunnen wijzen op complicaties zoals een lokale infectie, osteomyelitis of diepe veneuze trombose. De hier besproken review is beperkt tot persistente pijn (geen tekenen van verbetering binnen de 2 tot 3 maanden standaardzorg) en tot pijn gerelateerd aan de lokale zorg.

## Referenties

1. Aanbevelingen voor goede praktijkvoering in de verpleegkunde: Behandeling van veneuze ulcera in de thuisverpleging. Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu. Juli 2008.
2. Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN, et al. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care* 2011;20:322-5.
3. Romanelli M, Dini V, Polignano R, et al. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatolog Treat* 2009;20:19-26.
4. Harrison MB, Graham ID, Lorimer K, et al. Leg-ulcer care in the community, before and after implementation of an evidence-based service. *CMAJ* 2005;172:1447-52.
5. Hopman WM, Buchanan M, VanDenKerkhof EC, Harrison MB. Pain and health-related quality of life in people with chronic leg ulcers. *Chronic Dis Inj Can* 2013;33:167-74.
6. NICE Clinical Knowledge Summaries. Leg ulcer – venous. Last revisited in September 2012.

**Financiering van de studie** Department of Health and Personal Social Services (Northern Ireland), European Wound Management Association (UK), Smith and Nephew Foundation, National Health Service Research & Development Programme (UK), National Institute of Health Research Post Doctoral Award (UK), National Institute of Health Research (UK).

**Belangenconflicten van de auteurs** één van de auteurs kreeg fondsen van het National Institute for Health Research, maar werkte onafhankelijk van dit instituut mee aan deze review.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met partiële meta-analyse besluit dat bij patiënten met een veneus beenulcus, lidocaïne-prilocaine hydrofiele crème 5% een werkzame behandeling lijkt voor pijnstilling tijdens het debrideren en dat een schuimverband op basis van ibuprofen met vertraagde vrijstelling een oplossing kan bieden voor persistente pijn. Over de werkzaamheid van deze behandelingen op het vlak van wondgenezing en tolerantie op lange termijn kan er geen uitspraak gedaan worden.

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor de aanpak van patiënten met veneuze beenulcera in de thuisverpleging adviseert een pijnstillert per os voor de pijnbestrijding en toepassing van lidocaïne-prilocaine crème 5% bij de verbandwissel en/of het debrideren van de pijnlijke beenwonden (niveau van aanbeveling 1). Om de pijn bij de verbandwissel te verminderen gaat de voorkeur naar verbanden op basis van siliconen of naar producten die het wondmilieu vochtig houden (hydrogels, hydrofibers, alginaten (niveau van aanbeveling 1))<sup>1</sup>. Volgens de NICE/CKS-aanbevelingen zijn NSAID's langs algemene weg in deze omstandigheden niet aanbevolen<sup>6</sup>.

De hier besproken systematische review met partiële meta-analyse stelt deze aanbevelingen niet in vraag.

# Multidisciplinaire, geïntegreerde zorg voor de aanpak van COPD?

## Achtergrond

COPD is een complexe en progressieve aandoening met systemische verschijnselen en diverse vormen van co-morbiditeit. De farmacologische kost is hoog, de inspanningstolerantie verdwijnt en de kwaliteit van leven vermindert. COPD gaat gepaard met meer of minder frequente exacerbaties, hospitalisaties en een verhoogd risico van mortaliteit. Voor een betere symptoomcontrole, om een versnipperde zorg te vermijden en om de kosten onder controle te houden, gaat de voorkeur meer en meer naar een holistische aanpak van COPD<sup>1</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Alain Van Meerhaeghe,  
Pneumologie, CHU-Vé-  
sale, Charleroi

### Referentie

Kruis AL, Smidt N,  
Assendelft WJ, et al.  
Integrated disease man-  
agement interventions  
for patients with chronic  
obstructive pulmonary  
disease. Cochrane Da-  
tabase Syst Rev 2013,  
Issue 10.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

• Cochrane Airways Group Register of trials, CCRCT (Cochrane library), MEDLINE, EMBASE en CINAHL tussen 1990 en april 2012, zonder taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 26 RCT's (waaronder 2 **clusterge-randomiseerde** RCT's) die een geïntegreerde ( $\geq 2$  componenten), multidisciplinaire ( $\geq 2$  gezondheidswerkers) interventie vergelijken met een controlegroep (duur  $>3$  maanden)
- opvolging van 3 tot 24 maanden naargelang de studies.

### Bestudeerde populatie

- 2997 COPD-patiënten (11 landen); gemiddeld 68 jaar, 68% mannen, FEV<sub>1</sub> gemiddeld 44% van de voorspelde waarde.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: kwaliteit van leven (Saint Georges Respiratory Questionnaire- (SGRQ), Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) of andere score), inspanningstolerantie (wandeltest of maximale inspanningscapaciteit), exacerbaties (aantal patiënten met minstens 1 exacerbatie op korte of lange termijn, gemiddeld aantal exacerbaties, aantal hospitalisaties)
- secundaire uitkomstmaten : dyspnoe, mortaliteit, longfunctie, angst en depressie

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:  
~ zie tabel

## Klinische vraag

Wat is bij COPD-patiënten het effect van een geïntegreerde (multidimensionele en multidisciplinaire) therapeutische interventie op kwaliteit van leven, inspanningstolerantie en aantal exacerbaties?

- ~ (exploratieve) **subgroepanalyses**: geen verschil in kwaliteit van leven en inspanningstolerantie in functie van de setting (eerste- of tweedelijnszorg); gemiddeld verschil in effect niet significant bij subgroepanalyse van studies waarbij de controlegroep bestond uit een monodisciplinaire interventie; subgroepanalyse van de studies met fysieke oefeningen als hoofcomponent toonden een significant voordeel aan op het vlak van kwaliteit van leven en inspanningscapaciteit, terwijl dit niet het geval was voor de studies met zelfzorg als hoofcomponent van de interventie
- secundaire uitkomstmaten :
  - ~ geen ongewenste effecten geregistreerd
  - ~ geen verschil in mortaliteit tussen interventie en controle.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij deze COPD-populatie een geïntegreerd zorgprogramma de kwaliteit van leven gerelateerd aan deze aandoening, en de inspanningscapaciteit verbetert, maar ook leidt tot een vermindering van het aantal hospitalisaties en van de hospitalisatieduur.

Financiering van de studie Leiden University Medical Centre, Institute for Medical Technology Assessment Rotterdam, en ZonMW (Nederland).

Belangenconflicten van de auteurs zes van de 8 auteurs nemen deel aan de lopende RECODE-studie, die gefinancierd wordt door ZonMW en Achmea (Nederlandse zorgverzekeraar); 1 van deze 6 auteurs is ook betrokken bij kosteneffectiviteitsstudies over COPD (o.a. de INTERCOM-studie); 1 auteur is onderzoeker op het vlak van geïntegreerde zorgprogramma's en is betrokken bij de promotie en de ontwikkeling ervan; de laatste auteur ten slotte heeft geen belangenconflicten.

Tabel. Resultaten van de primaire uitkomstmaten voor een geïntegreerd zorgprogramma versus controle, uitgedrukt in absolute (gemiddeld verschil) of relatieve (OR) werkzaamheid met 95% BI.

Uitkomstmaat	Absolute/relatieve werkzaamheid (95% BI)	Aantal patiënten (aantal studies)	Niveau van bewijskracht (GRADE)
SGRQ	gemiddeld verschil van -3,71 (-5,83 tot -1,59)	1 425 (13)	sterk
Functionele inspanningscapaciteit (wandeltest van 6 min.)	gemiddeld verschil van 43,86 meter (21,83 tot 65,89)	838 (14)	matig*
Aantal hospitalisaties omwille van exacerbaties	OR van 0,68 (0,47 tot 0,99)	1 470 (7)	sterk
Aantal hospitalisatiedagen per patiënt	gemiddeld verschil van -3,78 (-5,9 tot -1,67)	741 (6)	sterk

\* belangrijke inconsistentie tussen de resultaten van de studies; bij een sensitiviteitsanalyse met exclusie van de studies van lage methodologische kwaliteit bedroeg het gemiddelde verschil nog 15,15 meter.



## Methodologische beschouwingen

Om het risico van bias bij het uitvoeren van deze meta-analyse te beperken, legden de auteurs vooraf de definitie van de te evalueren interventie vast op basis van de gepubliceerde literatuur<sup>2,3</sup> en voerden 2 auteurs onafhankelijk van elkaar een vrij exhaustief literatuuronderzoek uit. De exclusie van een studie is steeds door een derde auteur geverifieerd.

Op basis van de criteria van de Cochrane Collaboration voor het opsporen van bias, waren de behouden studies volgens de auteurs globaal gezien van matige tot goede methodologische kwaliteit.

De toekenning van een niveau van bewijskracht gebeurde aan de hand van het GRADE-systeem.

De analyses zijn uitgevoerd volgens het **random effects model**. De auteurs evalueerden de heterogeniteit met de  $I^2$ -test, en in het geval van substantiële heterogeniteit onderzochten ze verder de resultaten o.m. door middel van subgroepanalyses. Sensitiviteitsanalyses waren vooraf vastgelegd voor de primaire uitkomstmaten om de grootte van het verschil in effect en de robuustheid van de conclusies te onderzoeken. We vinden in deze meta-analyse geen funnel plot terug voor het aantonen van eventuele **publicatiebias**.

In 2012 verschenen er 3 studies<sup>4-6</sup> die nog niet in deze meta-analyse zijn opgenomen, omdat de auteurs de beoordeling van deze studies nog niet konden afwerken.

## Resultaten in perspectief

De optimale aanpak van patiënten met COPD stelt ons steeds voor problemen. In tegenstelling tot de behandeling van astma, verandert de farmacologische behandeling van COPD niets aan de evolutie van de aandoening. Rookstop en zuurstoftherapie zijn de enige interventies die de prognose kunnen wijzigen.

De resultaten van deze meta-analyse tonen aan dat een geïntegreerd zorgprogramma een positief effect heeft op patiënten met COPD. De werkzaamheid op lange termijn staat nog niet vast, aangezien de opvolgstermijn van de geïncludeerde studies voor de inschatting van het effect beperkt was tot 12 maanden, een veel te korte evaluatieperiode voor een chronische aandoening.

In vergelijking met vroegere reviews neemt deze meta-analyse nieuwe studies op, wat de auteurs in staat stelt om de statistische **power** te verhogen en de resultaten te berekenen van de verschillende uitkomstmaten. Een ander verschil met vroegere systematische re-

views<sup>7-9</sup> ligt in de inclusiecriteria op het vlak van definitie van geïntegreerde zorg en van opvolgingsduur.

De externe validiteit van deze meta-analyse wordt versterkt door de inclusie van 26 RCT's over de gehele wereld en in verschillende settings van de gezondheidszorg. Dat gaat evenwel ten koste van een heterogeniteit bij de interventies in de controlegroepen. Op basis van subgroepanalyses stellen de auteurs vast dat het verschil in effect van een geïntegreerd zorgprogramma kleiner is als de controlegroep bovenop de gebruikelijke zorg ook een element van het geïntegreerd zorgprogramma bevat. De winst voor kwaliteit van leven geëvalueerd met de SGRO, is kleiner dan het scoreverschil dat als klinisch relevant wordt aanzien. Als we alleen de studies van voldoende kwaliteit in rekening brengen, bedraagt de winst op de 6 minuten wandeltest slechts 15 meter, wat eveneens onder de drempel van de klinische relevantie ligt (=35 meter). De **NNT** om 1 hospitalisatie omwille van respiratoire problemen te vermijden is volgens de auteurs 15 (95% BI van 9 tot 505). Dat getal is louter indicatief, want het is gebaseerd op de gewogen gepoolde resultaten van studies waarin de controlegroep niet altijd dezelfde behandeling kreeg. De duur van de studies varieerde van 3 tot 12 maanden, wat een constant risico in de tijd met zich meebrengt. Dit is waarschijnlijk een te sterke hypothese voor een aandoening als COPD. Tot slot wijst de grootte van het 95% BI op de onnauwkeurigheid van de schatting.

De auteurs beschikten niet over de protocollen van de oorspronkelijke studies, waardoor ze niet konden nagaan of er eventueel sprake was van selectieve rapportering van de resultaten. Alleen 6 van de 14 gecontacteerde auteurs gaven bijkomende studiegegevens vrij.

## Referenties

1. Nici L, ZuWallack R, American Thoracic Society Subcommittee on Integrated Care of the COPD Patient. An official American Thoracic Society workshop report: the integrated care of the COPD patient. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9:9-18.
2. Peytremann-Bridevaux I, Burnand B. Disease management: a proposal for a new definition. *Int J Integr Care* 2009;9:e16.
3. Schrijvers G. Disease management: a proposal for a new definition. *Int J Integr Care* 2009;9:e06.
4. Baumann HJ, Kluge S, Rummel K, et al. Low intensity, long-term outpatient rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2012;13:86.
5. Zwar NA, Hermiz O, Comino E, et al. Care of patients with a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a cluster randomized controlled trial. *Med J Aust* 2012;197:394-8.
6. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2012;156:673-83.
7. Lemmens KM, Nieboer AP, Huijsman R. A systematic review of integrated use of disease-management interventions in asthma and COPD. *Respir Med* 2009;103:670-91.
8. Steuten LM, Lemmens KM, Nieboer AP, et al. Identifying potentially cost effective chronic care programs for people with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2009;4:87-100.
9. Adams SC, Smith PK, Allan PF, et al. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med* 2007;167:551-61.
10. GOLD. Global Strategy for Diagnosis Management and Prevention of COPD. January 2014.
11. National Clinical Guideline Centre. (2010). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre.

## Besluit van Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat een geïntegreerd (multidimensioneel en multidisciplinair) zorgprogramma kan leiden tot een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met COPD, en het risico en de duur van hospitalisatie kan verminderen. Door de vele methodologische beperkingen is het niveau van bewijskracht niet hoog.

## Voor de praktijk

De GOLD-richtlijn over COPD spreekt niet specifiek over geïntegreerde zorgprogramma's voor de aanpak van COPD<sup>10</sup>. De NICE-richtlijn beveelt wel geïntegreerde zorgprogramma's aan voor COPD-patiënten op basis van expertopinion en erkende autoriteiten (GRADE D)<sup>11</sup>. De hier besproken meta-analyse bevestigt het nut van deze aanpak voor een aantal uitkomstmaten, maar zonder een hoog niveau van bewijskracht.

## Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten

Een intermediaire uitkomstmaat (of surrogaatuitkomst) is een parameter die gebruikt wordt als alternatief voor een klinische uitkomstmaat. Op epidemiologische, therapeutische, fysiopathologische en wetenschappelijke gronden zou een intermediaire uitkomstmaat de positieve (en de negatieve) effecten van een interventie kunnen voorspellen.

Er zijn echter talrijke voorbeelden waarbij onderzoekers een gunstig effect van de behandeling vaststellen voor een intermediaire uitkomstmaat, maar niet voor een klinische uitkomstmaat die gerelateerd is aan dit intermediaire eindpunt.

In het traject tussen interventie en gezondheidsuitkomst kan een intermediair eindpunt verschillende posities innemen: het kan een oorzakelijke factor zijn, een subklinische indicator of een factor die samenhangt met de klinische uitkomstmaat<sup>1</sup>.

### Oorzakelijke factor

De HERS-studie onderzoekt het effect van postmenopauzale hormonale substitutie voor secundaire cardiovasculaire preventie<sup>2</sup>. In vergelijking met placebo daalt over 3 jaar de LDL-cholesterol gemiddeld met 11% en neemt de HDL-cholesterol gemiddeld toe met 10%. Er is wel geen significant verschil tussen hormonale substitutietherapie en placebo voor de primaire uitkomstmaten zoals niet-fataal myocardinfarct of dood door cardiovasculaire oorzaak. Venieuze trombosen en galblaasaandoeningen komen echter frequenter voor in de hormonale substitutiegroep.

In de ILLUMINATE-studie vergelijken de auteurs het effect van torcetrapib plus atorvastatine versus atorvastatine in monotherapie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico<sup>3</sup>. Torcetrapib vermindert meer de LDL-cholesterol, doet de HDL-cholesterol sterk toenemen, maar gaat ook gepaard met een toename van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (HR 1,25 met 95% BI van 1,09 tot 1,44) en van de globale mortaliteit (HR 1,58 met 95% BI van 1,14 tot 2,19).

Een te hoge LDL-cholesterol of een te hoge LDL-C/HDL-C is een cardiovasculaire risicofactor. Geneesmiddelen kunnen de concentratie of de verhouding doen dalen, maar moeten nog bewijzen dat ze een gunstig effect hebben op de klinische gebeurtenissen die samenhangen met (onder meer) deze risicofactor.

### Subklinische indicator

De PROC-IMT Study Group onderzoekt in een meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit observationeel onderzoek het verband tussen progressie van de vaatwanddikte van de carotiden (cIMT) en myocardinfarct, CVA of een samengesteld cardiovasculair eindpunt<sup>4</sup>. De evaluatie gebeurt op basis van minstens twee cIMT-scans over gemiddeld 7 jaar, met een mediane tussentijd van 4 jaar. De auteurs stellen dat er geen enkele conclusie mogelijk is over het gebruik van cIMT als intermediaire uitkomstmaat.

cIMT is een niet-invasieve, echografische biomarker voor beginnende atherosclerose. Bij de algemene bevolking was er een verband vastgesteld tussen cIMT en cardio-

vasculaire gebeurtenissen, onafhankelijk van het feit of er nog andere belangrijke risicofactoren aanwezig waren<sup>5</sup>. De meta-analyse van de PROC-IMT Study Group toont echter geen verband aan tussen cIMT en progressie van klinische cardiovasculaire gebeurtenissen bij de algemene bevolking. Dat stelt de betrouwbaarheid van cIMT als (intermediaire) uitkomstmaat voor de evaluatie van de werkzaamheid van een therapeutische interventie in vraag.

### Gerelateerde factor

De grote ACCORD-studie onderzoekt het effect van een intensieve behandeling (streefwaarde HbA1c <6,0%) bij patiënten met type 2-diabetes versus conventionele behandeling (streefwaarde HbA1c van 7,0 tot 7,9%)<sup>6</sup>. Het risico van albuminurie (micro en macro) daalt bij een intensieve behandeling. De incidentie van terminale nierinsufficiëntie vermindert daarentegen niet en de risico's van globale en cardiovasculaire sterfte, van gewichtstoename en van ernstige hypoglykemie nemen toe.

Micro-albuminurie is een risicofactor voor nierlijden en cardiovasculaire aandoeningen. In de ACCORD-studie leidt een intensieve behandeling tot een significante vermindering van albuminurie (=intermediaire uitkomstmaat) in vergelijking met een conventionele behandeling. De intensieve behandeling geeft echter geen significante reductie van de incidentie van terminaal nierlijden, een harde klinische uitkomstmaat die gerelateerd is aan micro-albuminurie.

In 2012 is een meta-analyse<sup>7</sup> gepubliceerd die de resultaten van de ACCORD-studie bevestigen. De auteurs van deze meta-analyse stellen vast dat bij een intensieve glykemiecontrole het risico van micro- en macro-albuminurie afneemt, maar ook hier is er geen bewijs dat het risico van significante klinische renale uitkomsten vermindert (zoals verdubbeling van de creatinemie, terminaal nierlijden, mortaliteit door nierinsufficiëntie).

### Besluit

Een klinische parameter (bloeddruk, cholesterolemie, HbA1c) kan op epidemiologische basis gelinkt worden aan het optreden van klinische gebeurtenissen. Toch is het niet correct om te besluiten dat een behandeling die een gunstig effect heeft op deze klinische parameter (intermediaire uitkomstmaat) ook een gunstig effect zal hebben op de gerelateerde klinische gebeurtenissen. Daarvoor hebben we consistente resultaten nodig van verschillende studies die de incidentie van deze klinische gebeurtenissen nagaan.

Resultaten van onderzoeken met intermediaire uitkomstmaten zijn dus op het vlak van klinische uitkomsten hypothesevormend en moeten nog bevestigd worden.

Referenties zie website

### Clusterrandomisatie

Eng: Cluster randomisation

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. Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van clusterrandomisatie. Bijvoorbeeld, bij clusterrandomisatie per huisartspraktijk worden alle patiënten die behoren tot de praktijken die aan de interventie zijn toegewezen, aan die interventie onderworpen. De patiënten van de overige huisartspraktijken behoren tot de controlegroep.

### Gewogen gemiddelde verschil

Eng: Weighted mean difference - WMD

Bij het poolen van de individuele resultaten in een meta-analyse, kan aan de resultaten van de geïncludeerde studies een statistisch gewicht toegekend worden. Door deze wegingsfactor toe te kennen is het mogelijk om in de analyse meer gewicht te geven aan de studies met een groter aantal patiënten of met een betere methodologische kwaliteit. Het gewogen gemiddelde verschil is het resultaat van een meta-analyse van de gepoolde en gewogen resultaten van studies met continue uitkomsten (met vermelding van gemiddeldes en standaarddeviaties).

### Number Needed to Treat - NNT

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen.

### Power

De power is de mogelijkheid van een studie om de nulhypothese te verwerpen (en dus een eventuele werkelijk bestaande associatie aan te tonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij aanvang van een studie kiezen de onderzoekers zelf de gewenste power om hiermee de benodigde steekproefgrootte te berekenen. Meestal wordt een power van 80% als minimale vereiste beschouwd. Dit betekent dat er 80% kans is dat de studie een effect kan aantonen.

### Publicatiebias

Eng: Publication bias

Een vorm van vertekening die een belangrijke rol speelt bij meta-analyses is publicatiebias. Indien publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, is er sprake van publicatiebias. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld een funnel plot te maken van alle studies die in de meta-analyse zijn geïncludeerd.

### Quasirandomisatie

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 quasirandomisatie wanneer deelnemers aan een onderzoek niet met behulp van 'random numbers', maar op een andere wijze over de verschillende onder-

zoeksgroepen 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.

### Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen verschillende studies in een meta-analyse, moet een ander model gebruikt worden om de gegevens te poolen en te analyseren: het random effects model, een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DerSimonian & Laird (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen studies. Het uitgangspunt van het random effects model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

### Selectiebias

Eng: Selection bias

Er is sprake van selectiebias wanneer de groepen in een studie niet vergelijkbaar zijn, door bijvoorbeeld bij het includeren van personen in een studie systematisch deelnemers te selecteren bij wie de te onderzoeken interventie meer effect zal hebben.

### Sensitiviteit

Eng: Sensitivity

De sensitiviteit (gevoeligheid) van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk ziek personen.

### Specificiteit

Eng: Specificity

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.

### Subgroepanalyse

Eng: Subgroup analysis

In een subgroepanalyse analyseert men de resultaten van een subgroep van de totale onderzoekspopulatie apart. Indien men subgroepanalyses toepast, dient dit vooraf in het onderzoeksprotocol te zijn vastgelegd.

### Visueel analoge schaal - VAS

Eng: Visual Analogue Scale - VAS

Dit is een meetinstrument waarbij de onderzochte persoon op een lijn (al dan niet onderverdeeld in punten) aangeeft waar zijn antwoord op een vraag zich situeert tussen twee uitersten (positief/negatief, ja/nee, ziek/gezond, pijn/geen pijn, etc.).

Bijvoorbeeld: Geef aan hoeveel pijn u ervaart:

Veel pijn ----- geen pijn



## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **De gemodificeerde Alvaradoscore voor het voorspellen van appendicitis bij volwassenen**

### Referentie

Meltzer AC, Baumann BM, Chen EH, et al. Poor sensitivity of a modified Alvarado score in adults with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2013;62:126-31.

### Duiding

Gilles Henrard, Département de Médecine Générale, Université de Liège

### Besluit

Een lage score op de Modified Alvarado Score (<4) is onvoldoende sensitief om in de klinische praktijk appendicitis uit te sluiten bij volwassenen. In deze studie is het 'niet-gestructureerde' klinische oordeel meer sensitief dan de klinische predictiescore. We kunnen dus de klinische predictiescore niet voorstellen als instrument om volwassenen op te sporen met een laag risico van appendicitis, waardoor bijkomend onderzoek onnodig zou zijn. Er zijn nieuwe studies vereist om de klinische diagnosestelling van appendicitis bij volwassenen te verbeteren en om op een veilige manier de diagnose te kunnen uitsluiten.

- **Nieuw oraal anticoagulans of heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van veneuze trombo-embolie na totale heup- of knieprothese?**

### Referentie

Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:275-84.

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Besluit

Deze bundeling van de resultaten van 6 systematische reviews bevestigt de conclusies die we eerder formuleerden in Minerva: voor de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (totale heup- of knieprothese) hebben de nieuwe orale anticoagulantia slechts een marginaal klinisch voordeel ten opzichte van LMWH, terwijl het bleedingsrisico wel toeneemt.

- **Associaties van antitrombotische behandelingen bij ouderen: de risico's**

### Referentie

Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Besluit

Deze retrospectieve cohortstudie bij 60-plussers uit de V.S. bevestigt dat de associatie van antitrombotica het

risico van bovenste en lage gastro-intestinale bloedingen en van transfusies en hospitalisaties als gevolg van de bloedingen, doet toenemen. Het risico van transfusie is vooral hoger bij de associatie van aspirine en een anticoagulans en bij behandeling met 3 antitrombotica.

- **Acute astma-aanval bij kinderen: een anticholinergicum via inhalatie toevoegen aan een kortwerkend bèta-2-mimeticum?**

### Referentie

Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 8.

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Besluit

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont het nut (betere werkzaamheid en tolerantie) aan van de toevoeging van een anticholinergicum (ipratropium) aan een kortwerkend bèta-2-mimeticum (salbutamol) bij kinderen van 18 maanden tot 18 jaar met een acute astma-aanval. Bij deze associatie werd ipratropium meestal toegediend in 3 doses van 250 µg of 2 doses van 500 µg via inhalatie over 30 tot 90 minuten.

- **Rivastigmine voor de behandeling van vasculaire cognitieve achteruitgang?**

### Referentie

Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 5

### Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

### Besluit

Deze systematische review brengt geen overtuigend bewijs aan dat rivastigmine nuttig is bij patiënten met vasculaire cognitieve achteruitgang (die kan evolueren naar dementie).