

Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Mei 2013
volume 12 ~ nummer 4
www.minerva-ebm.be

EDITORIAAL	Multimorbiditeit: van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg	40
	Jan De Maeseneer, Pauline Boeckxstaens, An De Sutter	
MINERVA	Helpt cognitieve gedragstherapie voor tinnitus?	41
	Els Ooms	
	De apotheker mindert medicatiefouten	43
	Gert Laekeman	
	Type 2-diabetes: wat te kiezen als metformine faalt?	45
	Katrien Benhalima	
	Huisartsen trainen in shared decision-making vermindert het antibioticumgebruik	47
	Niels Adriaenssens	
	Nut van metformine bij type 2-diabetes in vraag gesteld	49
	Geert Coderis	
EBM-BEGRIPPEN	3x2 tabellen?	51
	Tom Poelman	
VERKLARENDE WOORDENLIJST		52



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



Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere 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.

Medewerkers aan dit nummer

- Redactiecomité
Hoofdredactie: Marc Lemiengre
Adjunct-hoofdredactie: Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Sabine De Weirdt, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Erwin Van De Vijver

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

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

Abonnementen

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

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

Elektronisch abonnement: maandelijks 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.



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, 1K3, 9000 Gent met vermelding van uw naam en adres en 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: via het secretariaat (redactie@minerva-ebm.be).

Continue Medische Navorming online www.minerva-ebm.be

Op haar website stelt Minerva leestesten ter beschikking. Deze leestestmodules zijn gebaseerd op teksten die verschenen in één of 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.

Multimorbiditeit: van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg

In de Lancet van 7 juli 2012 verscheen een belangrijk artikel over de epidemiologie van multimorbiditeit¹. Eerste vaststelling: multi-morbiditeit wordt eerder de 'norm' dan de 'uitzondering'. Uit hun cross-sectioneel onderzoek bij meer dan 1,7 miljoen mensen geregistreerd in 314 Schotse praktijken trekken de auteurs drie belangrijke conclusies. Een eerste: multimorbiditeit is niet louter een verhaal van 65-plussers, maar begint al veel vroeger. Meer dan de helft van de mensen met multimorbiditeit is namelijk jonger dan 65 jaar. Een tweede: er is een duidelijke sociale gradiënt. Ten opzichte van de meer welgestelde buurten, lopen de maatschappelijk meest kwetsbare gebieden 10 tot 15 jaar voor op leeftijd waarop multimorbiditeit verschijnt. Ten derde: de kans op depressie verhoogt naarmate men meer lichamelijke aandoeningen heeft en ook hier is er een belangrijke sociale gradiënt. Het artikel stelt de vraag hoe de gezondheidszorg zal antwoorden op deze nieuwe uitdaging.

Om niet te belanden in 'intuïtieve zorgverlening' is er wel degelijk nood aan specifiek wetenschappelijk onderzoek bij patiënten met multimorbiditeit. Bij patiënten met multimorbiditeit zal de som van de huidige (ziektespecifieke) aanbevelingen immers leiden tot versnipperde zorg, tegenstrijdige behandelingen en polyfarmacie². Het feit dat de huidige evidentie steunt op RCT's waarin patiënten met multimorbiditeit in de regel zijn uitgesloten, vormt een bijkomend probleem³.

Bij het opbouwen van de 'evidentie' voor multimorbiditeit zou men zich in eerste instantie kunnen richten op studies met combinaties van aandoeningen, bv. diabetes en depressie, artrose en hypertensie. We stuiten hier echter op een probleem: een recente analyse van 'probleemcombinaties' in de huisartspraktijk toonde aan dat de meeste combinaties weinig prevalent zijn, zwak samenhangen en dat 'atypische' chronische problemen zoals psychiatrische aandoeningen en sociale problemen, een grote rol spelen. Multimorbiditeit presenteert zich dus eerder als een 'chaos' waarin weinig 'patronen' terug te vinden zijn. Studies gericht op specifieke clusters van multimorbiditeit zullen dus geen antwoord bieden op de complexe uitdagingen die multimorbiditeit stelt in de dagelijkse praktijk. Om kwaliteitsvolle zorg te bieden aan patiënten met multimorbiditeit moeten we de grenzen van de individuele aandoeningen durven overschrijden. Er is hierbij nood aan een integrale aanpak die verder kijkt dan de traditionele biomedische uitkomstmaten zoals bloeddruk en HbA1c en die focust op patiëntgerichte uitkomstmaten zoals functionele toestand en levenskwaliteit. De 'International Classification of Functioning disability and health (ICF)'⁴, die een raamwerk beschrijft voor het menselijke functioneren en de factoren die daarop van invloed zijn, wordt hierbij mogelijk even belangrijk als de International Classification of Disease (ICD). Zorg voor multimorbiditeit vraagt dus een paradigmashift van 'probleemgeoriënteerde' naar 'doelgeoriënteerde' zorg⁵, waarbij de complexe keuzes in de zorg voor patiënten gestuurd worden door doelstellingen op het vlak van kwantiteit en kwaliteit van leven, zoals geformuleerd door de patiënt zelf. Maar, wanneer we de

focus verleggen van 'treat-to the disease specific target' naar 'treat-the patient with his/her individual goals' worden we geconfronteerd met belangrijke interindividuele variatie en het ontbreken van een duidelijke gouden standaard. De individuele doelstellingen als uitkomstmaat poneren voor wetenschappelijk onderzoek naar multimorbiditeit is een belangrijke uitdaging die we niet kunnen aanpakken vanuit klassieke referentiekaders en onderzoeksdesigns. Er is naast 'medische evidentie', immers ook nood aan 'contextuele evidentie'⁶, die hulpverleners helpt om een specifieke patiënt in een specifieke context de beste behandeling te geven, dit met expliciete aandacht voor arts-patiënt communicatie, 'patient empowerment' en 'shared decision-making'. Dit vraagt om 'mixed methods'-studies die kwantitatieve analyse integreren met kwalitatieve, dynamische observaties en aandacht voor het tijdsperspectief. Ten slotte is er ook nood aan onderzoek rond 'beleidsevidentie' ('policy evidence'). Een gezondheidszorgsysteem moet erkennen dat ziektes geen 'unieke entiteiten' zijn. De verschillen in zorgbehoefte binnen bepaalde ziektecategorieën zijn vaak groter dan tussen ziektes onderling. We hebben nood aan aanbevelingen en zorgkaders, gericht op de zorg voor zieke mensen, niet op de zorg voor 'ziekten'⁷.

Het benaderen van patiënten met multimorbiditeit vormt duidelijk een grote uitdaging zowel voor zorgverstrekkers als voor onderzoekers. Bovendien is er nood aan een dialoog tussen de gezondheidssector en personen die zorg nodig hebben. Alle 'stakeholders' in de samenleving die een rol spelen in de zorg voor welzijn en gezondheid, op het niveau van de praktijk, van wetenschappelijk onderzoek en van beleid, moeten worden betrokken om op die manier de essentiële kenmerken van een efficiënt gezondheidszorgsysteem te garanderen: relevantie, sociale rechtvaardigheid, kwaliteit, kosteneffectiviteit, duurzaamheid, gerichtheid op het individu en de gemeenschap, innovatie.

Referenties

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
2. Boyd CM, Boulton C, Fried LP, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-24.
3. Van Spall HC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 2007;297:1233-40.
4. World Health Organization (2001). International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva.
5. De Maeseneer J, Boeckxstaens P. James Mackenzie Lecture 2011: multimorbidity, goal-oriented care, and equity. *Br J Gen Pract* 2012;62:522-4.
6. De Maeseneer JM, van Driel ML, Green LA, van Weel C. The need for research in primary care. *Lancet* 2003;362:1314-9.
7. Starfield B. The hidden inequity in health care. *Int J Equity Health* 2001;10:15.

Klinische vraag

Is een gespecialiseerde stapsgewijze behandeling gebaseerd op cognitieve gedragstherapie effectiever dan gebruikelijke zorg bij patiënten met subjectieve tinnitus?

Referentie Cima RF, Maes IH, Joore MA, et al. Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1951-9. .

Duiding Els Ooms, Vakgroep Psychoanalyse en Raadplegingspsychologie, Universiteit Gent

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 492 volwassen patiënten met subjectieve tinnitus, verwezen naar een centrum voor audiologie en communicatie in Hoensbroek (Nederland); gemiddelde leeftijd 54 (SD 12) jaar; 63% mannen; ongeveer 20% gebruikte reeds een hoorapparaat en 20% een geluidsgenerator
- exclusiecriteria: geen Nederlands kunnen lezen of schrijven, omwille van gezondheidsproblemen (zoals terminale ziekte of fysieke handicap) niet kunnen deelnemen, reeds behandeld in het centrum binnen een periode van 5 jaar.

Onderzoekopzet

- dubbelblinde RCT met 2 groepen:
 - ~ gebruikelijke zorg (n=247):
 - stap 1: uitgebreide audiologische diagnostiek, behandeling en opvolging (met eventuele introductie van hoorapparaat en/of geluidsgenerator); doorverwijzing naar stap 2 bij ernstige tinnitus
 - stap 2: intakegesprek en opvolging (over tinnitusklachten en gebruik van hulpmiddelen) door sociaal werker gedurende 12 weken
 - ~ gespecialiseerde zorg (n=245)
 - stap 1: zoals in de groep met gebruikelijke zorg, maar met toevoeging van tinnitus educatiesessie (met elementen van tinnitus retraining therapie) en intakegesprek met psycholoog; doorverwijzing naar stap 2 bij ernstige tinnitus én wanneer de psycholoog het nodig achtte
 - stap 2: groepsbehandeling of (indien gecontraïndiceerd) individuele behandeling (cognitieve gedragstherapie, psycho-educatie, cognitieve herstructurering, blootstellings-technieken, mindfulness, relaxatietherapie) gedurende 12 weken
- follow-up na 3, 8 (einde stap 2) en 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (**Health Utilities Index (HUI) mark 3**), ernst (**Tinnitus Questionnaire (TQ)**) en hinder (**Tinnitus Handicap Inventory (THI)**) van de tinnitus

Achtergrond

Tinnitus wordt beschouwd als een audiologische stoornis waarbij men geluid zonder externe geluidsbron waarneemt¹. Tot 18% van de volwassen populatie in geïndustrialiseerde landen krijgt tijdens hun leven een milde vorm van tinnitus². Bij 0,5% beïnvloedt tinnitus in negatieve zin het dagelijkse leven^{2,3}. Het effect van behandelingen zoals tinnitus retraining therapie en psychotherapie is momenteel onvoldoende bewezen¹. Daarom krijgen patiënten vaak opeenvolgende verschillende behandelingen wat niet zelden resulteert in de boodschap dat er aan de klacht tinnitus niets kan gedaan worden en dat ermee leren leven de enige optie blijft.

- secundaire uitkomstmaten: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Tinnitus Catastrophising Scale (TCS) en Fear of Tinnitus Questionnaire (FTQ)
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ na 12 maanden was HUI gedaald van 0,641 (SD 0,295) naar 0,631 (SD 0,279) in de groep met gebruikelijke zorg en toegenomen van 0,628 (SD 0,284) naar 0,681 (SD 0,250) in de groep met gespecialiseerde zorg (verschil van 0,059 (95% BI 0,025 tot 0,094; p=0,0009) tussen beide groepen)
 - ~ na 12 maanden waren de ernst en de hinder van de tinnitus significant meer afgenomen in de groep met gespecialiseerde zorg dan in de groep met gebruikelijke zorg (TQ -8,062 (95% BI -10,829 tot -5,295); p<0,0001) en THI -7,506 (95% BI -10,661 tot -4,352); p<0,0001))
- secundaire uitkomstmaten: significant beter effect in de groep met gespecialiseerde zorg voor alle secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een gespecialiseerde behandeling van tinnitus gebaseerd op cognitieve gedragstherapie, geschikt zou kunnen zijn voor uitgebreide toepassing bij patiënten met verschillende graden van tinnitus.

Financiering van de studie Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw)

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

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze studie wordt door de auteurs zeer goed beschreven. De sequentie van toewijzing verliep computergestuurd. Hoewel statistisch niet gecontroleerd, lijkt het erop dat er geen verschil was in basiskarakteristieken tussen beide groepen. De onderzoekspopulatie werd ook gestratificeerd naargelang de ernst van tinnitus en gehoorverlies.

Een negatief punt is dat de blinding zich beperkte tot het 'niet meedelen' aan de patiënten tot welke groep ze behoorden. Een andere beperking van het studieprotocol betreft het feit dat men als controle een behandeling gebruikte waarvan het effect nog niet aangetoond is. De subjectieve inschatting van de psycholoog in de interventiegroep die bepaalde wie naar stap 2 mocht overgaan zorgde mogelijk voor selectiebias. De gebruikte schalen om het effect van de behandelingen te meten hebben een brede range en het is jammer dat de auteurs vooraf geen klinisch relevante drempels voor 'geen verbetering versus wel verbetering' bepaald hebben.

Interpretatie van de resultaten

Op alle gebruikte schalen zien we dat de gespecialiseerde behandeling significant beter scoorde dan de controlebehandeling. Dat op het eerste gezicht spectaculaire resultaat moeten we echter nuanceren.

Vooreerst dient opgemerkt te worden dat we op basis van de gevonden verschillen tussen beide behandelingen nog niet kunnen zeggen dat de gespecialiseerde behandeling daadwerkelijk effectief is. Zoals hoger reeds vermeld, is het effect van de controlebehandeling vooraf niet aangetoond. Bovendien is een significant verschil tussen beide behandelingen daarom nog niet klinisch relevant⁴. Als we ons baseren op de richtlijnen voor het gebruik van de THI⁵ is het verschil in THI-score tussen de gebruikelijke en de gespecialiseerde zorg klinisch niet relevant. Vóór behandeling wees de THI-score immers op een matig functieverlies door tinnitus in beide groepen. Na 3, 8 en 12 maanden zag men in beide groepen een evolutie naar mild functieverlies zonder klinisch relevant verschil tussen beide behandelingen.

Ten tweede is het protocol van de gespecialiseerde behandeling zeer uitgebreid, wat klinisch gezien een meerwaarde heeft, maar de interpretatie van de onderzoeksresultaten bemoeilijkt. Naast het verschil in aan- of afwezigheid van een psychologische interventie, zijn er tussen de interventie- en de controlegroep ook verschillen in audiologische diagnostiek, rehabilitatie en follow-up. De verschillen in deze audiologische interventie kunnen ook (deels) verantwoordelijk zijn voor de gevonden resultaten. Ook zouden de gevonden verschillen tussen beide groepen te wijten kunnen zijn aan de aanwezigheid van een psychologische interventie, ongeacht welke soort psychologische therapie men zou toegevoegd hebben. Men kan dus geen uitspraken doen over het specifieke effect van deze op cognitieve therapie gebaseerde behandeling.

Jammer is ook dat de onderzoekers in hun protocol niet voorzien hebben om te achterhalen of er een verschil in effect bestaat tussen patiënten die enkel stap 1 doorliepen versus de patiënten die zowel stap 1 als 2 doorliepen. Dat is nochtans een relevante vraag gezien voornamelijk deze laatste groep een bezorgdheid is in de klinische praktijk.

We moeten ook rekening houden met de mogelijke invloed van andere factoren op de daling van de gemiddelde scores voor de verschillende meetinstrumenten. Zo heeft onderzoek al herhaaldelijk aangetoond dat scores op vragenlijsten beïnvloed worden door veel factoren⁷. Mogelijke beïnvloedende factoren zijn het moment en de manier van bevraging, gemoedstoestand enz.,

maar ook spontane habituatie⁸. We stellen vast dat de verschillende uitkomstmaten telkens voor andere variabelen gecontroleerd zijn.

Besluit van Minerva

Op basis van deze studie in de tweede lijn kunnen we besluiten dat cognitieve gedragstherapie als onderdeel van een multidisciplinaire behandeling voor patiënten met tinnitus een meerwaarde kan zijn. Het is echter niet mogelijk om de relatieve effectiviteit en de klinische relevantie van de verschillende elementen van deze gespecialiseerde zorg ten opzichte van andere behandelingen in te schatten.

Voor de praktijk

In de eerste lijn is het vooreerst belangrijk om onderliggende oorzaken van tinnitus op te sporen. Alle patiënten met objectieve tinnitus (waarbij de onderzoeker ook het geluid hoort, zoals bij vasculaire tumoren) dienen naar de tweede lijn doorverwezen te worden. Sommige oorzaken van subjectieve tinnitus, zoals oorstoppen of otitis media, worden door de huisarts behandeld. Bij andere vormen van geleidingsverlies of bij perceptieverlies of wanneer tinnitus het gevolg is van een hoofd- of nektrauma is verwijzing obligatoir. Bij andere vormen van subjectieve tinnitus is het vooral belangrijk om goed naar de patiënt te luisteren en samen met hem het probleem in kaart te brengen. De ruimte die de patiënt krijgt om zijn verhaal te doen is van groot belang. Het zorgt ervoor dat hij zich begrepen voelt, wat op zijn beurt het leed reeds kan verzachten. Tijdens het gesprek met de patiënt kan ook aangegeven worden dat tinnitus een veel voorkomend probleem is en dat de klacht door adaptatie met de tijd kan verbeteren. Het doel van de behandeling is de impact van tinnitus op het dagelijkse leven te beperken en/of te verminderen. Bij aanhoudende klachten is verwijzing naar de tweede lijn te overwegen⁸. Deze studie in de tweede lijn levert geen bewijs dat een uitgebreide behandeling gebaseerd op cognitieve gedragstherapie beter is dan een andere behandeling, maar toont wel aan dat het belangrijk is om psychologische begeleiding te includeren in de zorg voor patiënten die gehinderd worden door tinnitus. Verder onderzoek in een multicenter studiedesign, met verschillende psychologische interventies en goed gedefinieerde, klinisch relevante uitkomstmaten op korte en lange termijn, gevolgd door een kosten/batenanalyse, is noodzakelijk.

Referenties

1. Savage J, Waddell A. Tinnitus. *Clinical Evidence*, 3 February 2012 (based on July 2011 search).
2. Coles RR. Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence. *J Laryngol Otol Suppl* 1984;9:7-15.
3. Cima RF, Vlaeyen JW, Maes IH, et al. Tinnitus interferes with daily life activities: a psychometric examination of the tinnitus disability index. *Ear Hear* 2011;32:623-33.
4. Ooms E, Meganck R, Vanheule S, et al. Tinnitus severity and the relation to depressive symptoms: a critical study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:276-81.
5. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:143-8.
6. Meyer CJ, Finn SE, Eyde LD, et al. Psychological testing and psychological assessment. A review of evidence and issues. *Am Psychol* 2001;56:128-65.
7. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R (1984). Psychological aspects of tinnitus. In S. Rachman (Ed), *Contributions to medical psychology* (31-53). Oxford: Pergamon Press.
8. Prodigy. Tinnitus. Management. April 2010.

Klinische vraag

In hoeverre is een door apothekers gecoördineerde, op informatietechnologie gebaseerde en degelijk gestructureerde interventie effectiever dan gewone feedback om gezondheidsrisico's als gevolg van vergissingen bij medicatievoorschriften en nalatigheid bij het uitvoeren van therapeutische monitoring door bloedanalyse bij patiënten te beperken?

Referentie Avery AJ, Rodgers S, Cantrill JA, et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012;379:1310-9.

Duiding Certe Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 72 072 patiënten met hoog risico van potentieel ernstige medicatiefouten uit 72 huisartspraktijken (samen 480 942 patiënten) in Engeland die gebruik maakten van een elektronisch medisch dossier (EMD) met rapportering van alle ziektes per patiënt en met de mogelijkheid om elektronisch voor te schrijven.

Onderzoeksoepzet

- clustergerandomiseerde RCT met 2 groepen:
 - ~ controlegroep (n=37 659 patiënten uit 36 praktijken): de huisartsen kregen van de apothekers elektronische feedback over patiënten waarvoor de voorgeschreven medicatie potentieel gevaarlijk was of onvoldoende via bloedanalyses werd opgevolgd; daarnaast kregen de artsen ook korte geschreven informatie over het belang van iedere gemaakte fout; ze werden ten slotte gevraagd om binnen een periode van 12 weken de medicatiefouten op te lossen
 - ~ interventiegroep (n=34 413 patiënten uit 36 praktijken) (PINCER): de huisartsen kregen dezelfde elektronische feedback + een bespreking van deze feedback tijdens een gezamenlijk ontmoetingsmoment met de apotheker, de andere artsen van de praktijk, de praktijkmanager, minstens één verpleegkundige en één receptionist; na deze ontmoeting werden mogelijke oplossingen (via de arts of de patiënt) besproken om fouten in de toekomst te vermijden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil na 6 maanden tussen de interventie- en de controlegroep in aantal:
 - ~ patiënten met een voorgeschiedenis van maagulcus waarvoor een niet-selectief NSAID zonder bijkomend PPI werd voorgeschreven
 - ~ astmapatiënten met een voorschrift voor een bèta-blokker
 - ~ 75-plussers met een voorschrift voor een ACE-inhibitor of een lisdiureticum, waarbij de jongste 15 maanden geen nierfunctie gecontroleerd werd
- secundaire uitkomstmaten: minstens één medicatiefout (zowel op het gebied van voorschrijven als opvolgen), voorschrijven van de pil ondanks voorgeschiedenis van trombose,

Achtergrond

Uit verschillende duidingen in Minerva is reeds gebleken dat samenwerking tussen arts en apotheker bij het voorschrijven en opvolgen van medicatie tot betere resultaten voor de patiënt kan leiden. Denken we hierbij aan meer gebruik van preventieve maatregelen tegen zonnebrand¹, betere therapietrouw voor hypertensiva en daardoor betere beheersing van de hypertensie^{2,3}, minder hospitalisatie bij patiënten met hartfalen⁴, sterkere daling van HbA1c bij diabetici⁵ en minder mortaliteit bij ouderen met polyfarmacie⁶. Toch is het belangrijk om het effect van specifieke vormen van samenwerking blijvend te onderzoeken.

- voorschrijven van methotrexaat zonder opvolging van de bloedformule of de leverfunctietesten, voorschrijven van langer dan een maand amiodaron >200 mg per dag zonder bepaling van de schildklierfunctie, warfarine zonder INR-bepaling om de 3 maanden, lithiumtherapie zonder bloedspiegel om de 3 maanden
- follow-up: 6 maanden en 12 maanden na de interventie.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: na 6 maanden waren er in de interventie- versus de controlegroep significant minder patiënten die een NSAID zonder PPI kregen (**Odds ratio** (OR) 0,58; 95% BI van 0,38 tot 0,89), minder astmapatiënten die een bèta-blokker kregen (OR 0,73; 95% BI van 0,58 tot 0,91), minder 75-plussers die een ACE-inhibitor of lisdiureticum kregen zonder controle van elektrolyten of ureum (OR 0,51; 95% BI van 0,34 tot 0,78); na 12 maanden waren de verschillen kleiner en niet meer significant voor NSAID en PPI
- zowel na 6 maanden als na 12 maanden waren er significant minder patiënten in de interventie- versus de controlegroep met minstens één medicatiefout
- na 6 maanden waren er significant minder patiënten onder warfarine zonder INR-controle en onder amiodaron zonder controle van de schildklierfunctie; na 12 maanden werden er in de interventiegroep significant minder fouten gemaakt met opvolging van methotrexaat en lithium
- geen verschil tussen beide groepen voor andere secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de PINCER-interventie effectief is om een reeks medicatiefouten te reduceren in huisartspraktijken die werken met een elektronisch medisch dossier.

Financiering van de studie Patient Safety Research Portfolio, Department of Health, Engeland

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

Methodologische beschouwingen

Deze clustergerandomiseerde RCT vertoont sterktes en zwaktes. Positief is zeker dat de auteurs voor de berekening van de power rekening hielden met deze clusterrandomisatie⁷. Er werden voldoende praktijken (clusters) geïncludeerd. De power van de studie was berekend om uitkomsten te evalueren na 6 maanden. Het kan dus niet uitgesloten worden dat de studie te weinig power had om uitkomsten na 12 maanden te evalueren.

De randomisatie gebeurde in blokken en de huisartspraktijken werden gestratificeerd volgens regio en aantal patiënten per praktijk (<2 500, 2 500-6 000 en >6 000 patiënten). Er was geen uitval na 12 maanden opvolging. De sequentie van toewijzing gebeurde computergestuurd en bleef geheim tijdens de duur van de studie (concealment of allocation). Niettegenstaande deze inspanning bleek dat de artscentra in de interventiegroep al meer ervaring hadden met opleiding dan de controlepraktijken. De auteurs corrigeerden voor deze **allocation bias**. Door de aard van de interventie was het niet mogelijk om huisartsen, patiënten, apothekers en onderzoekers die de data uit de dossiers extraheerden te blinderen. De onderzoekers die de data verwerkten waren wel geblindeerd.

Interpretatie van de resultaten

Aanvankelijk werden 240 praktijken gecontacteerd, waarvan er slechts 72 werden weerhouden. De auteurs geven geen gedetailleerde verklaring voor deze selectie die de extrapoleerbaarheid van de resultaten kan compromitteren. Niettegenstaande de betere resultaten voor de interventiegroep blijkt dat de absolute verschillen tussen de interventie- en de controlegroep relatief gering zijn. Dat wordt verklaard door het geringe aantal risicopatiënten dat uiteindelijk gedetecteerd wordt. De cijfers variëren van 3% (astma en bèta-blokkers) tot 13% (ACE-I en diuretica zonder controle van ureum of elektrolyten) risicopatiënten op de totale huisartsenpopulatie.

Anderzijds is het effect van de interventie mogelijk onderschat, omdat ook de controlepraktijken basisinstructies kregen. Ook is het niet duidelijk of de gekozen 'fouten' allemaal klinisch relevant waren. De gemeten voordelen hebben betrekking op de situaties bij voorschrijven. Ze vertellen niets over het vermijden van werkelijke accidenten. Het onderzoek heeft dus eerder een preventief karakter.

Volgens de auteurs bedraagt de kost per praktijk 1 232 euro voor 6 maanden intensieve interventie, tegenover 109 euro voor gewone feedback. De interventie is kosteneffectief wanneer er een bereidheid bestaat om 88 euro te betalen per vermeden nalatigheid of fout over een periode van 6 maanden of 99 euro over een periode van 12 maanden.

Andere studies

De auteurs deden ook een literatuuronderzoek naar studies over rapportering van fouten en onvolkomenheden bij het voorschrijven. Hoewel de literatuur bol staat van dergelijke rapporten, vonden de auteurs slechts één systematische review over preventieve acties in de eerste lijn. Preventie heeft als doel complicaties te vermijden. We hebben in Minerva reeds gezien dat dergelijke acties voordelen kunnen opleveren¹⁻⁶. Toch kan het anders uitdraaien. In de HOMER-studie bijvoorbeeld evalueerden apothekers de thuismedicatie van ouderen met het oog op het verminderen van accidentele complicaties. Deze interventie leidde juist tot meer opnames in het ziekenhuis en beïnvloedde de levenskwaliteit, noch de totale mortaliteit⁸. Inzetten van apothekers als begeleiders van oudere patiënten leidde niet

tot enig voordeel in de RESPECT-studie⁹. Volgens de auteurs van het hier besproken onderzoek zijn de positieve resultaten te danken aan de degelijke training van de apothekers, de aanpak van specifieke problemen, de vlotte toegang tot de artspraktijken met inzage in alle medische gegevens van de patiënten en de multifocale aanpak van de problematiek.

Besluit van Minerva

Deze studie wijst op de rol van apothekers als begeleiders van een ingestelde therapie. Zij kunnen zich nuttig maken door preventief mogelijke complicaties door voorschrijven of door onvoldoende therapeutische monitoring door artsen, te signaleren via elektronische feedback en aan te vullen met mondeling overleg. Uit deze studie blijkt ook dat deze aanpak een extra kost met zich meebrengt.

Voor de praktijk

Huisartsen, zowel als apothekers, beschikken over computergestuurde feedback bij het voorschrijven of afleveren van medicatie. Het verder delen van elektronische informatie over patiënten (medicatie en diagnose) tussen artsen en apothekers opent bijkomende mogelijkheden voor gerichte feedback door apothekers. Deze studie toont aan dat verdere samenwerking in de vorm van (elektronische) dialoog rond het dossier van de patiënt een preventieve aanpak rond complicaties op langere termijn zou kunnen versterken. Interdisciplinaire discussies over e-Health zijn lopende. Realisatie van een elektronisch dialoogplatform vraagt evenwel om harmonisatie van de software gebruikt door artsen en apothekers. De bijkomende kost die deze aanpak met zich meebrengt zou moeten kunnen gedragen worden binnen een constructief medisch farmacologisch overleg waarvoor binnen het RIZIV nog steeds een budget voorzien is. Ten slotte is er nog de additionele kost voor de dienstverlening door de apotheker, die (nog) niet verrekend is.

Referenties

- Chevalier P, Laekeman C. Gedragsverandering bij de patiënt: rol van huisarts en apotheker. [Editoriaal] *Minerva* 2012;11(3):27.
- Laekeman C, De Jonghe M, De Cort P. Hypertensie: apothekers steken een tandje bij. [Editoriaal] *Minerva* 2009;8(10):137.
- Laekeman C, De Cort P. De apotheker en patiëntenzorg. [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(1):1.
- Laekeman C. De apotheker helpt patiënten met hartfalen. *Minerva* 2009; 8(4):54.
- Laekeman C. Apothekers doen mee aan zorg voor diabetespatiënten. *Minerva* 2008;7(6):94-5.
- Laekeman C. Een telefoontje van de apotheker: levensreddend? *Minerva* 2007;6(4):63-5.
- Michiels B. Bias in geclusterde studies. *Minerva* 2013;12(2):25.
- Holland R, Lenaghan E, Harvey I, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomized controlled trial. *BMJ* 2005;330:293.
- Richmond S, Morton V, Cross B, et al; RESPECT trial team. Effectiveness of shared pharmaceutical care for older patients: RESPECT trial findings. *Br J Gen Pract* 2010;570:e10-19.

Klinische vraag

Leidt het gebruik van de GLP-1 analoog exenatide in vergelijking met het hypoglykemiërend sulfamide glicempiride tot een duurzamere glykemiecontrole bij type 2-diabetespatiënten met overgewicht of obesitas, onvoldoende gecontroleerd met metformine alleen?

Referentie Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glicempiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-8.

Duiding Katrien Benhalima, Dienst Endocrinologie, UZ Leuven

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 1 029 type 2-diabetespatiënten, gerekruteerd in 128 centra uit 14 Europese landen, tussen 18 en 85 jaar oud (gemiddelde leeftijd 56 jaar (SD 10 jaar)), 54% mannen, met een HbA1c $\geq 6,5\%$ maar $\leq 9\%$ (gemiddelde HbA1c 7,5% (SD 0,7%)) onder stabiele en maximaal getolereerde dosis metformine (gemiddeld 2 g/d); gemiddelde BMI was 32 kg/m² (SD 4 kg/m²); gemiddelde diabetesduur bedroeg 5,6 jaar; gemiddeld 72% nam antihypertensiva
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor metformine of glicempiride, kanker ≤ 5 jaar, nier- of leverlijden, hemoglobinoopathie of chronische anemie, actieve proliferatieve diabetische retinopathie of maculair oedeem, ernstige gastro-intestinale aandoening, gebruik van systemische corticosteroiden, recent gebruik van vermageringsmedicatie, insuline, glitazonen, glucosidaseremmers, hypoglykemiërende sulfamiden of gliniden.

Onderzoekopzet

- open-label RCT met stratificatie volgens HbA1c ($\leq 7,3\%$; 7,4-8,2%; $> 8,2\%$) en met blinding van de effectbeoordeelaars
- twee groepen:
 - ~ exenatide (n=515): subcutane injecties 60 minuten vóór ontbijt en avondeten; starten met 5 μ g tweemaal daags; opdrijven naar 10 μ g tweemaal daags na 4 weken; reduceren naar 5 μ g tweemaal daags indien nausea langer dan een week zou aanhouden
 - ~ glicempiride (n=514): orale inname eenmaal daags vóór ontbijt; starten met 1 mg; om de 4 weken optitreren naar de maximaal getolereerde dosis (afhankelijk van het deelnemend land)
- tijdens de studie kregen beide groepen verder metformine aan dezelfde dosis zoals bij de start van de studie
- follow up: 48 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: tijdsperiode tot het optreden van onvoldoende glykemiecontrole met noodzaak tot het opstarten van alternatieve therapie, gedefinieerd als een HbA1c $> 9\%$ drie maanden na de start van de behandeling of als een HbA1c $> 7\%$ op twee opeenvolgende controles (met een interval van 3 maanden) na de eerste 6 maanden van de behandeling

Achtergrond

Metformine wordt algemeen aanvaard als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes¹⁻⁴. Omdat type 2-diabetes een progressief verloop kent, schiet een behandeling met metformine alleen na verloop van tijd vaak tekort, wat het starten van bijkomende therapie noodzakelijk maakt. Hypoglykemiërende sulfamiden worden vaak gekozen als tweedelijnsbehandeling omwille van de lage kostprijs en het snelle antwoord op hyperglykemie. Anderzijds gaat hun gebruik gepaard met een verhoogd risico op hypoglykemie en gewichtstoename⁵. Ondertussen is aangetoond dat GLP-1 analogen zoals exenatide en liraglutide een aanvaarde behandeling zijn voor ongecontroleerde type 2-diabetes. Daarenboven zouden ze het risico op hypoglykemie niet verhogen en met gewichtsverlies gepaard gaan^{6,7}. Er zijn echter geen lange termijnstudies die de duurzaamheid van de glykemiecontrole met GLP-1 analogen versus andere tweedelijns therapieën rechtstreeks vergelijken.

- secundaire uitkomstmaten: merkers van β -celfunctie, lichaamsgewicht, hypoglykemie en intermediaire eindpunten van cardiovasculair risico (bloeddruk en pols)
- analyse volgens modified intention to treat.

Resultaten

- tijdens een periode van 48 maanden trad er significant meer therapiefalen op in de glicempiride- versus de exenatidegroep: 53,8% (262/487) versus 41,4% (203/490), wat overeenkomt met een absoluut risicoverschil (ARR) van 12,4% (95% BI van 6,2 tot 18,6) of een HR van 0,784 (95% BI van 0,623 tot 0,899; $p=0,002$); het verschil in therapiefalen was groter in de subgroepen met HbA1c $> 7,3\%$
- mediane tijd tot therapiefalen was 180 weken in de exenatide- versus 142 weken in de glicempiridegroep ($p=0,032$)
- 44% (218/490) in de exenatide- versus 31% (150/487) in de glicempiridegroep bereikte een HbA1c $< 7\%$ ($p<0,0001$)
- secundaire uitkomstmaten: in de exenatide- versus de glicempiridegroep zag men na drie jaar significant meer daling van HOMA-IR ($p=0,003$), significant meer gewichtsverlies (-3,3 kg vs +1,15 kg, $p<0,0001$), significant minder symptomatische hypoglykemieën (20% (102) vs 47% (240), $p<0,0001$) en was de systolische bloeddruk significant meer gedaald (-5,2 mmHg, $p<0,0001$)
- nausea (22 [4%] vs 0%) en diarree (13 [3%] vs 0%) waren significant ($p=0,0005$) frequenter tijdens de eerste 6 maanden in de exenatide- versus de glicempiridegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studieresultaten aantonen dat exenatide beter is dan glicempiride om achteruitgang van de glykemiecontrole te voorkomen bij patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine alleen.

Financiering van de studie Eli Lilly and Company; Amylin Pharmaceuticals

Belangenconflicten van de auteurs 4 auteurs verklaren honoraria ontvangen te hebben van de farmaceutische industrie waaronder Eli Lilly; 5 auteurs zijn werknemer van Eli Lilly.

Methodologische beschouwingen

De rekrutering van patiënten in deze studie gebeurde in 128 centra. Als we het totaal aantal geïncludeerde patiënten delen door het aantal deelnemende centra, blijkt dat er gemiddeld slechts 8 patiënten per centrum gerekruteerd zijn. Dat kan erop wijzen dat het hier gaat om een 'seeding trial', met als doel bij artsen het concept van nieuwe medicatie te introduceren eerder dan de bedoeling een wetenschappelijke onderzoeksvraag grondig te onderzoeken⁸. **Selectiebias** tijdens de rekrutering van patiënten is hierdoor dus niet uitgesloten. Anderzijds verliep de randomisatie op een correcte manier en werd concealment of allocation gedurende de ganse studieduur bewaard, wat **allocation bias** voorkomt. Omdat deze RCT open-label is uitgevoerd (zowel de onderzoekers als de patiënten weten welke therapie gegeven wordt) is **behandelingsbias** echter wel mogelijk. Zo was de gebruikte dosis van glimepiride eerder laag, ondanks het feit dat het studieprotocol vroeg om tot een maximaal getolereerde dosis te titreren. De kans op **detectiebias** werd dan weer wel voorkomen omdat de effectbeoordeelaars niet op de hoogte waren van de toegediende behandeling⁹. De auteurs gebruikten een modified intention to treat protocol. Alleen patiënten die minstens één studiemedicatie namen en waarvoor de basiskarakteristieken en minstens één HbA1c-waarde na de start van de studie bekend waren, werden in de analyse van de resultaten opgenomen. Dit heeft de resultaten waarschijnlijk niet vertekend omdat in beide groepen slechts weinig patiënten omwille van deze reden zijn uitgesloten¹⁰. Initieel is de studie opgezet als een non-inferioriteitsstudie met omzetting naar een superioriteitsstudie wanneer non-inferioriteit kon worden aangetoond. De auteurs hielden rekening met de vereisten die hiervoor nodig zijn¹¹. We kunnen ons echter wel vragen stellen bij het feit dat de vooropgestelde primaire uitkomstmaat (tijdspanne tot glykemie-ontregeling) als bijkomend resultaat vermeld wordt en dat de secundaire uitkomstmaten over een periode van 3 jaar in de plaats van 4 vier jaar zijn uitgezet.

Interpretatie van de resultaten

De EUREXA-studie is de tot heden langst lopende studie (follow up tot 4,5 jaar) die een GLP-1 analoog vergeleek met een gebruikelijke tweedelijnsbehandeling voor type 2-diabetespatiënten die onvoldoende gecontroleerd zijn met metformine. De meeste resultaten zijn significant in het voordeel van de exenatidegroep. Over een periode van 4 jaar moesten 8 patiënten (NNT=8; 95% BI van 5 tot 16) met exenatide in de plaats van met glimepiride behandeld worden om bij 1 patiënt therapiefalen te vermijden. Het primaire eindpunt is wel relevant voor de dagelijkse klinische praktijk, maar echt harde klinische uitkomstmaten zoals hospitalisatie zijn niet onderzocht. Ook is het niet mogelijk om deze resultaten zomaar te extrapoleren naar alle type 2-diabetespatiënten met onvoldoende glykemiecontrole onder metformine. De geïncludeerde populatie bestond hoofdzakelijk uit een blanke populatie met een gemiddelde HbA1c van 7,5% bij de start van de studie. In hun poweranalyse hadden de onderzoekers gerekend op een gemiddelde HbA1c van 8,2% bij inclusie.

Gastro-intestinale ongewenste effecten traden vaker op in de exenatidegroep waardoor er in vergelijking met de glimepiridegroep meer patiënten met de behandeling stopten. In de exenatidegroep trad een significant gewichtsverlies op, wat de resultaten van eerdere studies bevestigt^{7,12-13}. Ook werden er de helft minder hypoglykemieën gerapporteerd. Hierbij moet wel vermeld worden dat er slechts één ernstige hypoglykemie gerapporteerd werd in de exenatidegroep versus geen enkele in

de glimeperidegroep. Over het effect op cardiovasculair risico kunnen we uit deze studie niets besluiten omdat alleen intermediaire uitkomstmaten onderzocht zijn. Langetermijnstudies, specifiek opgezet om de cardiovasculaire veiligheid van de GLP-1 analogen te evalueren, zijn lopende en zullen pas na 2015 gekend zijn.

Besluit van Minerva

Deze open-label RCT die exenatide vergelijkt met glimepiride bij type 2-diabetespatiënten met overgewicht en met een HbA1c van gemiddeld 7,5% onder maximale metforminedosis in monotherapie, besluit dat de GLP-1 analoog exenatide beter is in het behouden van een goede glykemiecontrole dan het hypoglykemiërend sulfamide glimepiride. Bovendien zag men met exenatide minder (niet-ernstige) hypoglykemieën en trad er in tegenstelling tot glimeperide gewichtsverlies op. Patiënten die exenatide namen stopten wel vaker de behandeling omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten. Over het effect van exenatide op cardiovasculair risico kunnen we uit deze studie niets besluiten.

Voor de praktijk

Als eerstelijnsbehandeling voor type 2-diabetes bevelen alle richtlijnen het gebruik van metformine aan¹⁻⁴. Gezien het gebrek aan evidentie op lange termijn wat harde eindpunten betreft zoals cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit tussen de verschillende tweedelijnsbehandelingen, benadrukken de recentste Europese en Amerikaanse richtlijnen dat individualisatie van de therapie essentieel is waarbij het streefcijfer van HbA1c en de voor- en nadelen van elke tweedelijnsbehandeling dienen afgewogen te worden naargelang de individuele kenmerken van de patiënt⁴. Mogelijke tweedelijnsbehandelingen zijn orale antidiabetica of injecteerbare therapieën. Deze studie toont aan dat exenatide een goed alternatief is voor glimepiride om op termijn een goede glykemiecontrole te behouden. Gezien een behandeling met exenatide gepaard gaat met minder hypoglykemieën zou ze in de plaats van glimepiride als tweedelijnsbehandeling te verkiezen zijn bij type 2-diabetespatiënten waarbij men hypoglykemieën absoluut wenst te vermijden zoals bij oudere patiënten of patiënten die hun hypoglykemieën niet goed meer voelen.

Mede gezien de kostprijs, laten de terugbetalingscriteria in België pas terugbetaling toe van GLP-1 analogen bij type 2-diabetespatiënten onvoldoende gecontroleerd (HbA1c >7,5%) onder metformine en een hypoglykemiërend sulfamide. Deze studie levert nieuwe argumenten om exenatide in bepaalde situaties (*zie hoger*), na het falen van monotherapie met metformine, te overwegen in de plaats van een hypoglykemiërend sulfamide.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Kiezen patiënten met een luchtweginfectie minder vaak voor een antibioticum na consultatie bij een huisarts die een trainingsprogramma volgde over shared decision-making in vergelijking met een consultatie bij een huisarts die deze opleiding niet volgde?

Referentie Légaré F, Labrecque M, Cauchon M, et al. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2012;184:E726-34.

Guiding Niels Adriaenssens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg (ELIZA), en Labo Medische Microbiologie, Vaccinatie- en Infectieziekten Instituut (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusie van 250 huisartsen (gemiddelde leeftijd 40,5 tot 44 jaar; ongeveer 50% met onderwijstaak) uit 9 opleidingspraktijken, verdeeld over 6 regio's in Quebec (Canada) en verbonden aan het Departement Huisartsgeneeskunde en Spoedgeneeskunde van de Universiteit van Laval
- exclusie van artsen die reeds deelnamen aan DECISION+ (voorloper van deze opleidingsmodule) en artsen die tijdens de studieperiode (van juli 2010 tot april 2011) niet praktiseerden
- inclusie van 449 patiënten (>60% volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 40 tot 43 jaar en <40% kinderen met een gemiddelde leeftijd van 5 jaar vergezeld door ouder of voogd) met de diagnose van een luchtweginfectie (zoals bronchitis, otitis media, faryngitis, rhinosinusitis) waarbij het gebruik van antibiotica overwogen werd door de patiënt of de huisarts; patiënt, ouder of voogd konden Frans lezen, begrijpen en schrijven.

Onderzoekopzet

- clustergerandomiseerde, gecontroleerde studie met stratificatie volgens landelijke of stedelijke locatie
- twee onderzoeksgroepen:
 - ~ interventiegroep (n=5): DECISION+2, een trainingsprogramma over shared decision-making bestaande uit een online module en een interactieve workshop van telkens 2 uur
 - ~ controlegroep (n=4): usual care, geen toegang tot de online module van DECISION+2
- de deelnemers in de interventiegroep hadden 1 maand de tijd om de online module te doorlopen; de workshop vond plaats in de praktijk zelf en werd gemodereerd door facilitatoren die vertrouwd waren met de module; het trainingsprogramma focuste op EBM-informatie inzake diagnose en behandeling van luchtweginfecties en op de communicatieve vaardigheden bij de arts; het programma werd ondersteund door video's, oefeningen en beslissingsmateriaal
- onmiddellijk na de consultatie vulden patiënten en artsen een vragenlijst en 3 scorelijsten in over de diagnose en het beslissingsproces om al dan niet antibiotica voor te schrijven
- 2 weken na de consultatie werden nog telefonisch 2 vragen gesteld en 3 scorelijsten ingevuld.

Achtergrond

Ondanks verschillende inspanningen om het gebruik van antibiotica voor luchtweginfecties te verminderen worden deze nog te vaak voorgeschreven^{1,2}. Daarenboven werkt oneigenlijk gebruik resistentie in de hand^{1,3}. Nochtans hebben de meeste luchtweginfecties geen bacteriële verwekker^{4,5}. In een Cochrane review over het effect van verschillende interventies om het gebruik van antibiotica te verminderen besloten de auteurs dat interventies die zowel focussen op patiënten als op artsen mogelijk de beste resultaten behalen⁶. In het model van shared decision-making maken de gezondheidswerker en de patiënt samen een besluit gebaseerd op de beschikbare evidentie en de waarden en voorkeuren van de patiënt⁷.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: percentage patiënten dat onmiddellijk na de consultatie koos voor een antibioticum
- secundaire uitkomstmaten: onenigheid over de beslissing, van oordeel zijn dat shared decision-making had plaatsgevonden, kwaliteit van de beslissing (na de consultatie); therapietrouw, nieuwe consultatie, spijt van de beslissing, levenskwaliteit (SF-12), intentie om shared decision-making verder te gebruiken.

Resultaten

- in de interventiegroep doorliep 72,8% van de huisartsen de online module en 73,5% de workshop
- percentage patiënten dat koos voor een antibioticum onmiddellijk na consultatie daalde van 41,2% naar 27,2% in de interventiegroep en nam toe van 39,2% naar 52,2% in de controlegroep; absoluut verschil van 25% of aangepast relatief risico van 0,48 (95% BI van 0,34 tot 0,68) om na de interventie voor een antibioticum te kiezen
- patiënten uit de interventiegroep ervaarden een meer actieve rol in de besluitvorming ($p < 0,001$)
- geen verschil voor andere secundaire uitkomstmaten tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het trainingsprogramma over shared decision-making (DECISION+2) de deelname van patiënten in de besluitvorming verbeterde en zorgde voor een daling in het aantal patiënten dat besloot om antibiotica te gebruiken voor de behandeling van een acute luchtweginfectie. Deze daling had geen negatieve invloed op het welzijn van de patiënt twee weken na de consultatie.

Financiering van de studie beurs van Conseil du médicament du Québec/ Fonds de la recherche en santé du Québec. Dit fonds had geen invloed op ontstaan, ontwerp, uitvoering, analyse, interpretatie of rapportage van de studie en had geen toegang tot de data. Geen enkele van de onderzoekers kreeg financiële compensatie.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben

Methodologische beschouwingen

Een onafhankelijke onderzoeker verdeelde met behulp van een computerprogramma 12 huisartspraktijken over een interventie en een controlegroep. Omdat de interventie tijdig in de opleidingskalender moest kunnen ingepland worden, wachtte men de instemming tot deelname van de praktijken niet af vooraleer te randomiseren. Dat resulteerde in een uitval van 3 huisartspraktijken na randomisatie. Alhoewel dit waarschijnlijk weinig invloed had op de resultaten, kunnen we toch spreken van een belangrijke methodologische beperking. Het is ook niet duidelijk waarom men bij de analyse van de resultaten 11 artsen uit de interventiegroep wel en 9 artsen uit de controlegroep niet uitsloot omdat ze pas na de start van de interventie gerekruteerd waren. De basiskarakteristieken van de artsen en de patiënten waren echter wel gelijk tussen de interventie- en de controlegroep, zowel vóór als na de interventie. Wat we niet weten is of het percentage artsen per praktijk dat ook les gaf gelijk verdeeld was. De auteurs hielden bij hun powerberekening rekening met een intra-clustercorrelatiecoëfficiënt. Het vereiste aantal patiënten werd wel gehaald, maar zowel vóór als na de interventie consulteerden gemiddeld slechts twee patiënten per arts.

De inschakeling van een onderzoeksassistent om de patiënten in de wachtzaal te rekruteren alvorens ze bij de arts op consultatie kwamen had **selectiebias** kunnen verminderen, ware het niet dat deze persoon niet blind was voor de interventie. Alleen de verwerker van de gegevens was trouwens blind voor de randomisatie.

Het effectieve gebruik van antibiotica werd niet gemeten. Wel was het zo dat de uiteindelijke beslissing om antibiotica te nemen overeenkwam tussen arts en patiënt. De resultaten werden niet gecorrigeerd voor confounders zoals extra bijscholing van de deelnemende artsen. Evenmin corrigeerde men voor het seasonal effect. Omdat de interventie in de winter gebeurde zag men na de interventie immers een stijging van het antibioticumgebruik in de controlegroep. Voor enkele secundaire uitkomstmaten geven de auteurs onvoldoende details over de verschillende meetinstrumenten die gebruikt werden.

Interpretatie van de resultaten

De data suggereren dat het mogelijk is om artsen te trainen in het actief betrekken van patiënten in de besluitvorming. Deze interventie lijkt ook nuttig te zijn om het aantal antibioticumvoorschriften te beperken.

Toch moeten deze resultaten genuanceerd worden. Deze studie gebeurde in universitaire opleidingspraktijken die mogelijk meer openstaan voor vernieuwingen en voor de problematiek van antibioticaresistentie. We zien dat vóór de interventie al 50% van de artsen geloofden in shared-decision making. In dergelijke studie is ook een zekere vorm van wenselijkheidsbias niet uit te sluiten. Zo zagen de auteurs dat patiënten die lesgevende artsen consulteerden zich meer betrokken voelden bij het beslissingsproces. Het is dus waarschijnlijk niet mogelijk om de resultaten van deze studie te extrapoleren naar de doorsnee praktijk.

Wat we niet kunnen afleiden uit deze studie is welke factoren van de interventie het meest doorslaggevend zijn. Is het de online module of eerder de workshop? Is 2 uur nodig of kan het ook in een sessie van 1 uur? Jammer genoeg registreerde men niet of de module door alle artsen actief werd gevolgd of dat sommigen zich beperkten tot een online registratie.

Een ander belangrijk stuk informatie dat we op dit moment missen is het effect van deze interventie op lange termijn. Zorgt deze interventie voor een wezenlijke verandering in het consultatiegedrag van arts en patiënt en blijft het veranderd gedrag bestaan?

Andere studies

Zoals de auteurs aangeven liggen deze resultaten in lijn met soortgelijke studies. Zo wordt er verwezen naar de studie van Francis et al. waar gebruik wordt gemaakt van een interactief informatieboekje tijdens de consultatie bij kinderen met luchtweginfecties, dat een belangrijke reductie in het aantal antibioticavoorschriften met zich meebracht^{8,9}. In een studie over de combinatie van een online module en een seminarie over motivational interviewing¹⁰, zag men eerder al een belangrijke reductie van het aantal antibioticavoorschriften zonder toename van hospitalisaties, herconsultaties of kosten. Ook in de studie van Cals et al. zorgde communicatietraining voor een belangrijke daling van het aantal antibioticavoorschriften^{11,12}. Op basis van deze gegevens werd binnen het GRACE project (Genomics to combat resistance against community acquired LRTI in Europe, www.grace-lrti.org) een soortgelijke studie opgestart in 6 Europese landen. De resultaten zijn nog niet gepubliceerd maar de voorlopige resultaten tonen een gelijkaardig effect.

Besluit van Minerva

Uit deze clustergerandomiseerde studie met negen opleidingspraktijken kunnen we besluiten dat een trainingsprogramma voor huisartsen over shared decision-making bestaande uit een online module en een interactieve workshop helpt om de keuze van patiënten voor antibiotica in de behandeling van acute luchtweginfecties op korte termijn te doen afnemen zonder negatieve invloed op het welzijn van de patiënt.

Voor de praktijk

Minerva besteedde reeds veel aandacht aan het beperkte nut van antibiotica voor de behandeling van luchtweginfecties (rhinosinusitis, keelpijn, OMA, lage luchtweginfecties)¹³⁻²². Ook methoden om het antibioticumgebruik te beperken kwamen meermaals aan bod²³⁻²⁴. Deze studie toont aan dat het nuttig is om artsen op te leiden in het samen met de patiënt beslissen al dan niet antibiotica voor te schrijven voor luchtweginfecties. We weten echter niet welke componenten van dergelijke training het meeste effect hebben en of de winst op lange termijn zal blijven bestaan. Omdat de studie is uitgevoerd in opleidingspraktijken moeten we ook voorzichtig zijn om deze resultaten te extrapoleren naar de doorsnee huisartsenpraktijk.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Klinische vraag

Wat is de balans tussen voor- en nadelen van metformine versus andere behandelingen (zoals dieet en andere orale antidiabetica) op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten?

Referentie Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.

Duiding Geert Coderis, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven

Achtergrond

Sinds de publicatie van de gunstige resultaten van metformine in de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34)^{1,2} wordt dit oraal antidiabeticum door tal van richtlijnen als eerstekeuzebehandeling voor type 2-diabetes aanbevolen³⁻⁵. Nochtans zijn de resultaten van UKPDS 34 niet coherent. Voor type 2-diabetespatiënten met overgewicht kon er inderdaad worden aangetoond dat de kans op overlijden ongeveer met een derde was gedaald met metformine versus dieet alleen (RR 0,64; 95% BI van 0,45 tot 0,91). Een bijkomende analyse toonde echter ook aan dat de mortaliteit was toegenomen bij type 2-diabetespatiënten zonder overgewicht wanneer ze metformine + hypoglykemiërend sulfamide in plaats van alleen hypoglykemiërend sulfamide kregen (RR 1,60; 95% BI van 1,02 tot 2,52). Dit laatste resultaat stelt het systematische gebruik van metformine in vraag.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Cochrane databank van 1 januari 1950 tot 31 juli 2010
- referentielijsten van meta-analyses
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij type 2-diabetespatiënten; effect van metformine versus alleen dieet, placebo of geen behandeling of van metformine als 'add-on' behandeling bij een andere hypoglykemische behandeling of van metformine 'withdrawal'; cardiovasculaire mortaliteit en/of morbiditeit als primair of secundair eindpunt of als ongewenst effect
- van de 25 artikels die in aanmerking kwamen werden er 13 geïnccludeerd.

Bestudeerde populatie

- 13 110 patiënten met type 2-diabetes sinds gemiddeld 4,8 (range 0-14,5) jaar; 50% mannen; gemiddelde leeftijd 57,7 (range 53 tot 64) jaar; gemiddelde BMI 30 (28,5-31,8) kg/m²; 9 560 patiënten kregen metformine en 3 550 placebo of een conventionele behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: myocardinfarct (fataal en niet-fataal), CVA (fataal en niet-fataal), congestief hartfalen, perifeer vaatlijden, lidmaatamputatie, microvasculaire complicaties
- analyse volgens intention to treat
- **random effects model** bij statistisch significante heterogeniteit.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ niet-significante daling van globale mortaliteit (RR 0,99; 95% BI van 0,75 tot 1,31) (N=11) (I² 41%) en niet-significante toename van cardiovasculaire sterfte (RR 1,05, 95% BI van 0,67 tot 1,64) (N=10) (I² 59%) met metformine versus controlebehandeling
 - ~ significante toename van globale mortaliteit (RR 1,53; 95% BI van 1,02 tot 2,31) (N=4) (I² 0%) en van cardiovasculaire sterfte (RR 2,20; 95% BI van 1,20 tot 4,03) (N=3) (I² 0%) in de subgroep met metformine + hypoglykemiërend sulfamide versus hypoglykemiërend sulfamide alleen
- secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen tussen metformine en controlebehandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het feit dat metformine beschouwd wordt als gouden standaard, de balans tussen voor- en nadelen onzeker blijft. Het effect van metformine op de globale mortaliteit kan schommelen van een daling met 25% tot een toename met 31% en het effect op cardiovasculaire sterfte kan schommelen van een daling met 33% tot een toename met 64%. Verdere studies zijn nodig om dit te verduidelijken.

Financiering van de studie geen specifieke financiering

Belangenconflicten van de auteurs MC vermeldt honoraria ontvangen te hebben van BMS, Servier en AstraZeneca.

Methodologische beschouwingen

Op basis van de door de auteurs ingevulde **PRISMA**-checklist (als supplement bij het oorspronkelijke artikel) kunnen we oordelen dat deze systematische review en meta-analyse correct is uitgevoerd. De gebruikte zoektermen en de inclusiecriteria worden duidelijk vermeld. Het selecteren van de artikels, het beoordelen van hun methodologische kwaliteit en de extractie van de studiegegevens gebeurde door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Van de 887 gevonden artikels voldeden slechts 25 studies aan de inclusiecriteria. Uit de tabel als supplement bij het oorspronkelijke artikel kunnen we afleiden dat er 12 studies terecht bijkomend zijn uitgesloten omdat ze onvoldoende informatie bevatten over klinische uitkomstmaten. Ze onderzochten bijvoorbeeld alleen het effect van metformine op gewicht en HbA1c. Op basis van deze informatie mogen we dus besluiten dat het weinig waarschijnlijk is dat de auteurs klinisch relevante studies gemist hebben. Wel is het jammer dat ze mogelijke publicatiebias niet hebben nagekeken. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd nagekeken met de minder betrouwbare⁶ Jadad-score. Tien van de 15 studies had een Jadad-score van 4 en waren dubbel geblindeerd. In sensitiviteitsanalyses controleerde men of de resultaten afhankelijk waren van de Jadad-score, maar dat was niet het geval.

Om statistische heterogeniteit op te sporen gebruikten de auteurs de Chi²- en de I²-test. Bij significante statistische heterogeniteit gebruikten ze het random effects model om de resultaten te poolen. Naast een significante statistische heterogeniteit voor de primaire uitkomstmaten was er tussen de studies ook een belangrijke klinische heterogeniteit. Het samenvoegen van studies met verschillende types van behandeling met metformine (alleen, add-on, withdrawal) en verschillende controlegroepen is behoorlijk problematisch en houdt geen rekening met het feit dat diabetespatiënten in functie van de fase van de ziekte een andere behandeling krijgen.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat het beschermende effect van metformine op vlak van algemene mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met type-2 diabetes niet bewezen is. Toch moeten de resultaten met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Er is een gering aantal studies geïncludeerd en slechts 5 van de 15 studies hadden klinische uitkomstmaten als primair eindpunt. Bovendien was het totale aantal geregistreerde cardiovasculaire uitkomsten zeer gering (de totale mortaliteit bedroeg gemiddeld 2,6% in de metformine- versus 6% in de controlegroep). De belangrijke heterogeniteit tussen de studies verklaart ook de brede betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten. De resultaten zijn tegengesteld aan die van andere meta-analyses^{7,8} en dat heeft wellicht te maken met het feit dat deze meta-analyse, in tegenstelling tot andere meta-analyses, de subgroep van de UKPDS met metformine als add-on behandeling (UKPDS 34(b)) wel includeerde. Maar zoals hoger gesteld is het samenbrengen van verschillende types behandeling en verschillende types controlegroepen eerder een zwakte van deze meta-analyse dan een sterkte. Zoals de auteurs zelf aangeven is er absoluut geen bewijs dat andere hypoglykemische medicatie veiliger is dan metformine. Hypoglykemiserende sulfamiden werden zowel in gecontroleerde studies als in een recente cohortstudie geassocieerd aan een verhoogd risico van cardiovasculaire en totale sterfte^{9,10}. Rosiglitazon werd zelfs van de markt gehaald omwille van een te hoog mortaliteitsrisico. Ook insuline werd al geassocieerd aan een verhoogde sterfte¹¹.

Tot slot stelde men in een subgroepenanalyse van de hier besproken meta-analyse vast dat de combinatie metformine + hypoglykemiserend sulfamide de mortaliteit deed toenemen versus hypoglykemiserend sulfamide alleen. Eerdere studies konden echter geen hogere mortaliteit aantonen met de combinatie metformine + hypoglykemiserend sulfamide¹²⁻¹³.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van goede methodologische kwaliteit maar met sterk heterogene studies kan niet aantonen dat metformine in vergelijking met andere behandelingen de globale en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes verlaagt.

Voor de praktijk

De huidige aanbeveling van Domus Medica, het NHG en NICE over type 2-diabetes bevelen aan om na het falen van een niet-medicamenteuze behandeling met dieet en beweging, te starten met metformine als eerste keuze medicamenteuze behandeling, tenzij er contra-indicaties bestaan voor het opstarten ervan³⁻⁵. Metformine remt gewichtstoename af, veroorzaakt geen significante hypoglykemie, is goedkoop en vermindert cardiovasculaire complicaties bij obese patiënten^{1,2}. Alleen NICE stelt voor om een hypoglykemiserend sulfamide te overwegen in de plaats van metformine wanneer de patiënt geen overgewicht heeft of wanneer de glykemie zeer hoog is. Deze meta-analyse toont aan dat de huidige studies niet kunnen bewijzen dat metformine preventief werkt tegen (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit. Maar het is niet duidelijk of andere antidiabetica een betere voor-en nadelen balans hebben.

Referenties

- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854-65.
- Wens J. Intensieve behandeling van obese diabetes type 2-patiënten. *Minerva* 1999;28(3):127-8.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
- Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels C, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2006;49:137-52.
- Diabetes type 2. Management. Managing glucose control in type 2 diabetes. *Prodigy* July 2010.
- Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3.
- Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010;122:844-6.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601-10.
- Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:47-53.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Wens J, Chevalier P. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-en macro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

3x2 tabellen?

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Wanneer de arts een medische beslissing neemt baseert hij zich vaak op informatie uit diagnostische testen. Net zoals onderzoek naar de effectiviteit van een behandeling is onderzoek naar de accuraatheid van diagnostische testen onontbeerlijk. Studies die een te evalueren test (=indextest) vergelijken met een test waarvan de accuraatheid voldoende is aangetoond (=referentietest) vormen hierbij een belangrijke stap. De resultaten van een diagnostisch onderzoek worden gewoonlijk uitgezet in een vierveldentabel die toelaat om sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde, positieve en negatieve likelihoodratio, aantonnende en ontkenkende kracht te berekenen.

Maar, zoals onderzoek naar de effectiviteit van behandelingen, is ook diagnostisch onderzoek onderhevig aan verschillende vormen van bias^{1,2}. Zowel de **Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)**- als de **Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS)**-vragenlijst³, die respectievelijk de rapportering en de kwaliteit van diagnostisch onderzoek evalueren, verwijzen naar verschillende vormen van bias op het vlak van selectie van patiënten en wijze en tijdstip van uitvoering van index- en referentietest.

Een recente meta-analyse vergeleek de diagnostische accuraatheid van niet-invasieve coronaire CT-angiografie (de indextest) met conventionele coronarografie (de referentietest)⁴. In 109 van de 120 studies werden de onderzoekers geconfronteerd met niet-evalueerbare resultaten. Hierbij ging het meestal om vernauwde bloedvaten op CT-angiografie waarvan de onderzoekers de klinische relevantie (minstens 50% stenose) voor de patiënt niet konden inschatten. Daardoor was het dus onmogelijk om de indextest als ondubbelzinnig positief of negatief te klasseren. Hoewel zowel STARD als QUADAS de vraag stellen naar de rapportering van 'uninterpretable' en 'indeterminate' resultaten van de indextest was het voor 24 van de 109 studies niet duidelijk of en hoe ze niet-evalueerbare resultaten naar patiëntniveau vertaalden. Naast de rapportering heeft de STARD-vragenlijst ook aandacht voor de manier waarop met deze niet-evalueerbare resultaten is omgegaan.

		Referentietest	
		Positief	Negatief
Indextest	Positief	Terecht positief	Vals positief
	Niet-evalueerbaar	Niet-evalueerbaar met positieve referentietest	Niet-evalueerbaar met negatieve referentietest
	Negatief	Vals negatief	Terecht negatief

Bron: Schuetz GM, Schlattmann P, Dewey M. Use of 3x2 tables with an intention to diagnose approach to assess clinical performance of diagnostic tests: meta-analytical evaluation of coronary CT angiography studies. *BMJ* 2012;345:e6717.

Uit de systematische review bleek dat 26 studies geen rekening hielden met niet-evalueerbare resultaten, dat 23 studies patiënten met niet-evalueerbare resultaten uitsloten en dat 26 en 7 studies alle patiënten met niet-evalueerbare resultaten respectievelijk als positief of negatief beschouwden. Vanuit klinisch

standpunt is het natuurlijk correct om alle niet-evalueerbare resultaten als positief te beschouwen en de patiënt voor verder onderzoek door te sturen. Deze aanpak zal de diagnostische accuraatheid van een indextest echter vals verhogen. Slechts 3 studies gebruikten een 3x2 tabel⁵ (zie tabel) om niet-evalueerbare resultaten een eigen plaats te geven. Voor 23 studies konden de auteurs van de systematische review zelf een 3x2 tabel tekenen omdat ook voor de niet-evalueerbare resultaten het resultaat op invasieve coronarografie (de referentietest) bekend was. Meteen bleek dat de diagnostische accuraatheid significant ($p < 0,05$) lager was voor de 3x2 tabellen dan voor de 2x2 tabellen. Als we de sensitiviteit en de specificiteit berekenen met een 3x2 tabel kunnen we, naar analogie met een intention to treat analyse bij interventioneel onderzoek, een analyse volgens 'intention to diagnose' uitvoeren. Wanneer men in de 3x2 tabel alle niet-evalueerbare resultaten als positief beschouwt, zullen het aantal terecht positieven en het aantal vals-positieven toenemen met als gevolg dat de sensitiviteit zal toenemen en de specificiteit zal dalen. Omgekeerd, worden alle niet-evalueerbare resultaten als negatief beschouwd, dan zullen het aantal terecht negatieven en het aantal vals-negatieven toenemen met als gevolg dat de sensitiviteit daalt en de specificiteit toeneemt. De auteurs van de meta-analyse kwamen hierdoor tot een sensitiviteit die varieerde van 98,3 (95% BI 96,9 tot 99,0) tot 92,9 (95% BI 88,8 tot 95,5) en een specificiteit die varieerde van 78,4 (95% BI 71,6 tot 84,0) tot 90,5 (95% BI 86,8 tot 93,2).

Om een reëel beeld (zonder overschatting) van de diagnostische accuraatheid te krijgen, moeten we de niet-evalueerbare resultaten bij patiënten met een positieve referentietest dus als vals-negatief en de niet-evalueerbare resultaten bij patiënten met een negatieve referentietest als vals-positief beschouwen. Het klinische belang van een intention to diagnose analyse met een 3x2 tabel versus een analyse met een 2x2 tabel wordt zeer goed geïllustreerd bij de berekening van de negatieve likelihoodratio. Deze is respectievelijk 0,09 (95% BI 0,06 tot 0,15) en 0,02 (95% BI 0,01 tot 0,04). De ontkenkende kracht daalt dus van 50 naar 11 door intention to diagnose analyse met een 3x2 tabel, m.a.w. een CT-angiografie zal minder goed coronair lijden uitsluiten als we correct rekening houden met niet-evalueerbare resultaten die zich in de praktijk voordoen.

Bij de bespreking van diagnostische onderzoeken in Minerva hebben we nooit rekening gehouden met de manier waarop de onderzoekers met niet-evalueerbare resultaten zijn omgegaan. Zeker voor diagnostische testen waarbij de uitvoerders van de indextest een zekere expertise moeten hebben⁶ om deze juist te interpreteren is het van belang om na te kijken of de verwerking van niet-evalueerbare resultaten correct gebeurde.

Besluit

Transparante rapportering van de resultaten van diagnostisch onderzoek in een 3x2 tabel met inclusie van niet-evalueerbare resultaten en het toepassen van een intention to diagnose analyse, geeft een realistischer beeld van de accuraatheid van een diagnostische test.

Referenties: zie website www.minerva-ebm.be

Allocation bias

Er is sprake van allocation bias wanneer de deelnemers aan een onderzoek niet aselekt over de onderzoeksgroepen werden verdeeld, bijvoorbeeld door onjuiste randomisatieprocedures.

Detectiebias

[Eng: detection bias]

Detection bias verwijst naar een vertekening bij het bepalen van de uitkomst.

Behandelingsbias

[Eng: treatment bias]

Er is sprake van behandelingsbias wanneer een onderzoeksgroep een bepaalde supplementaire aanpak geniet of bijkomende medische zorgen krijgt.

Health Utilities Index (HUI) mark 3

Deze vragenlijst om gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit te meten bevat acht domeinen (zicht, gehoor, spraak, mobiliteit, handvaardigheid, emotie, cognitie, pijn) die op een vijf- of zes-puntenschaal gescoord worden. De score varieert van -0,36 tot 1,00.

Odds ratio - OR

De odds is een kansverhouding, namelijk de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

PRISMA aanbevelingen

De PRISMA-groep (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) gebruikte het eerdere werk van de QUORUM-groep (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) om een lijst op te stellen van items die moeten opgenomen worden bij de publicatie van een systematische review of meta-analyse bovenop de flow chart van de opzoekings- en selectiefase met het aantal studies. De groep geeft aanwijzingen over titel, samenvatting, introductie, beschrijving van de methodologie, rapportering van de resultaten, discussie en financiering. Deze auteurs stellen eerder een PICOS-systeem voor dan het klassieke PICO-systeem: P voor patiënt, I voor interventie, C voor vergelijkingsproduct/controle, O voor uitkomst (resultaat voor een eindpunt) en S voor studie-opzet. (Bron: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097).

QUADAS - Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

QUADAS is een vragenlijst voor de methodologische evaluatie van een diagnostisch artikel (Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in

systematic reviews (Bron: Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2003;3:25. Available at: www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25).

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 toevalsvariantie, 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]

Men spreekt van selectiebias wanneer de vertekening van de resultaten wordt veroorzaakt door het selectief includeren van personen in een studie. Bijvoorbeeld, als men bij het includeren van personen in een studie systematisch de personen selecteert bij wie de te onderzoeken interventie meer effect zou hebben.

STARD - STAndards for Reporting of Diagnostic Accuracy

De 'Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy' omvatten een scorelijst van 25 items en zijn (op basis van consensus) ontwikkeld om de accuraatheid, de volledigheid, mogelijke vormen van vertekening en de generaliseerbaarheid van diagnostische onderzoeken voldoende te kunnen beoordelen (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ 2003;326:41-4).

Tinnitus Handicap Inventory - THI

Deze vragenlijst bestaande uit 25 items, gescoord op een 3-puntenschaal, evalueert de weerslag van tinnitus op drie domeinen (functioneel, emotioneel, coping met de klacht).

Tinnitus Questionnaire - TQ

Deze vragenlijst bestaande uit 52 items, gescoord op een 3-puntenschaal, evalueert de psychologische weerslag van tinnitus.

Nieuwe korte besprekingen op de website

• Biedt borstvoeding bescherming tegen allergisch eczeem op kinderleeftijd?

Referentie

Nwaru BI, Takkinen HM, Niemelä O, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:78-86.

Duiding

Myriam Van Winckel, Dienst Pediatrie, Maag-, Darm- en Le-verziekten, UZ Gent; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg UGent

Besluit

Deze grote observationele studie toont aan dat borstvoeding niet beschermt tegen de ontwikkeling van allergisch eczeem op kinderleeftijd.

• Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid bij gelokaliseerde door PSA-screening ge-detecteerde prostaatkanker

Referentie

Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.; Prostate Cancer Inter-vention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Rad-ical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.

Duiding

Michaël Laurent^{1,2}, Frank Claessens¹, Steven Joniau³, Hendrik Van Poppel³

¹ Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven

² Dienst Inwendige Geneeskunde, UZ Leuven

³ Dienst Urologie, UZ Leuven

Besluit

Deze studie toont aan dat prostatectomie bij gelokali-seerde laag risico prostaatkanker die vooral door PSA screening werd gedetecteerd, niet leidt tot een daling van de totale of de prostaatkankerspecifieke mortaliteit. Een afwachtende houding bij een gelokaliseerd, laag risico prostaatcarcinoom is dus een aanvaardbare optie waarbij peri- en postoperatieve complicaties van prostatectomie vermeden kunnen worden

• Preventie van recidiverende urineweginfecties met Lactobacilli?

Referentie

Beerepoot MA, ter Riet C, Nys S, et al. Lactobacilli vs an-tibiotics to prevent urinary tract infections. *Arch Intern Med* 2012;172:704-12.

Duiding

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Besluit

Uit deze non-inferioriteits-RCT blijkt dat een profylactische orale behandeling met twee Lactobacilli-stammen, die niet als geneesmiddel geregistreerd zijn in België, minder werk-zaam is dan de combinatie sulfamethoxazol-trimethoprim voor de preventie van recidiverende urineweginfecties bij postmenopauzale vrouwen. Het aantal gecompliceerde in-fecties en de resistentie tegen verschillende antibiotica lag duidelijk hoger in de antibioticagroep.

• Zijn de Centor- en Mclsaac-scores nuttig voor de diagnose van streptokokkenfaryngitis?

Referentie

Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-Scale Validation of the Centor and Mclsaac Scores to Predict Group A Streptococ-cal Pharyngitis. *Arch Intern Med* 2012;172:847-852.

Duiding

Jan Matthys en Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeene-skunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Besluit

Deze retrospectieve observationele studie voegt niets toe aan onze kennis over de waarde van klinische pre-dictiescores bij patiënten met acute keelpijn. De huidige aanbeveling blijft dus gehandhaafd: de klinische score van Centor heeft geen plaats in het beleid van acute keelpijn.

• Viscosupplementatie bij knieartrose

Referentie

Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review and me-ta-analysis. *Ann Int Med* 2012;157:180-92.

Duiding

Johan Bellemans, Dienst Orthopedie, Universitair Ziekenhuis Pellenberg, Leuven

Besluit

Deze meta-analyse toont dat viscosupplementatie slechts een beperkt effect heeft op de pijn en de functionaliteit bij knieartrose en gepaard gaat met een verhoogd risico van ernstige ongewenste effecten.

Nieuwe leestestmodule beschikbaar op de website

Op de website is een nieuwe leestestmodule beschikbaar (module 10). Deze module heeft betrekking op de Minervanummers van februari en april 2013. Het afwerken van de module voor continue medische opleiding geeft recht op 1 CP. Het attest wordt afgeleverd bij de finale bevestiging van de antwoorden. Inschrijving en deelname aan de modules zijn gratis.