

O T I T I S M E D I A B I J K I N D E R E N

Hoe een PICO-vraag formuleren?

A. VAN DEN BRUEL, E. VERMEIRE, B. AERTGEERTS

In dit eerste artikel tonen we aan de hand van een geval van otitis media bij een kind van anderhalf jaar hoe een klinisch probleem uit de alledaagse huisartsenpraktijk omgezet wordt in een beantwoordbare vraag of bibliografische zoekvraag. Hiervoor wordt de PICO-methode gebruikt. Zo wordt de arts op voorhand gedwongen om precies te formuleren wat hij/zij wil weten. Met deze zogenaamde PICO-vraag kan hij/zij vervolgens efficiënt zoeken in de geselecteerde bronnen (zie inleiding, blz. 328). Het antwoord hierop gebruikt de arts ten slotte om zijn/haar beleid in te stellen en om de dialoog met de patiënt aan te gaan. (ML)

C a s u s

Dieter is anderhalf jaar en komt met zijn moeder op de raadpleging: hij heeft de voorbij twee nachten heel slecht geslapen, is huilerig en wil niet veel eten. Hij heeft geen koorts. Bij het klinisch onderzoek stel ik een otitis media vast. Dit is de eerste keer voor Dieter: hij is tot nu toe niet veel ziek geweest. Zijn voornaamste wapenfeit is een gastro-enteritis. De moeder van Dieter wil dat hij 'iets van medicatie' krijgt, want ze wil vannacht echt kunnen slapen: "Onze vorige huisarts gaf bij een oorontsteking trouwens altijd antibiotica." Ik zeg haar dat men bij kinderen met een oorontsteking geen antibiotica meer aanbeveelt, maar ik weet niet zeker of dit ook zo is voor kinderen van maar anderhalf jaar oud. Moet ik bij Dieter een antibioticum voorschrijven of niet?

T e o n t h o u d e n**Van klinisch probleem naar beantwoordbare vraag**

Willen we een probleem uit het dagelijks werk in de klinische praktijk beantwoorden op basis van de in de literatuur beschikbare 'evidence', dan moet de kans om snel een zinvol antwoord te vinden zo groot mogelijk zijn. Daarom wordt het klinisch probleem vertaald in een beantwoordbare vraag, ook bibliografische zoekvraag of 'well formulated question' genoemd. Hiervoor heeft de 'Evidence-Based Medicine Group' uit Oxford het PICO-systeem ontworpen: **P**atient - **I**ntervention - **C**omparison - **O**utcome¹. De beantwoordbare vraag bevat volgende elementen: Om welke patiënt gaat het? Welke interventie wil men onderzoeken? In vergelijking waarmee? En welke uitkomstmaat is relevant?

Het is echter niet altijd duidelijk wat men bedoelt met 'intervention'. Bij diagnostische vragen is dat de indextest en de 'comparison' is dan de vergelijking met een alternatieve test. Bij een vraag over etiologie of prognose is de 'intervention' de aanwezigheid van een etiologische of prognostische factor en de 'comparison', de afwezigheid ervan. Bij een vraag over therapie kan men de 'intervention', namelijk de behandeling waarin men geïnteresseerd is, vergelijken met placebo of met een andere behandeling.

Bij *comparison* moet men niet altijd een duidelijk omschreven alternatief kiezen. Bij een interventiestudie kan dat ook de term 'usual care' zijn en bij diagnostisch onderzoek, een aanvaardbare referentiestandaard. Als *outcome* geeft men de voorkeur aan klinisch relevante uitkomstmaten en niet aan zogenaamde surrogaat eindpunten. Bijvoorbeeld: niet de bloeddruk zelf, maar wel de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die men wil verlagen door het verzekeren van een normale bloeddruk.

Al deze elementen worden in de beantwoordbare vraag gegoten: Welke interventie wil ik evalueren in vergelijking met welke controle-interventie? In welke populatie? Welke uitkomst wil ik evalueren?

Hierdoor wordt men op voorhand gedwongen om precies te formuleren wat men wil weten. Daarna kan men efficiënt zoeken in een databank. Men zoekt op al deze termen afzonderlijk en verbindt die achteraf met "AND". Hoe deze termen precies in een databank worden ingebracht, behandelen we in een volgend artikel. De manier waarop de vraag geformuleerd wordt, heeft rechtstreeks gevolgen voor de opbrengst van de zoektocht. Is de vraag vrij algemeen, dan zal men waarschijnlijk veel vinden, ook dingen die niet echt ter zake doen. Is de vraag daarentegen heel gedetailleerd, dan levert de zoektocht te weinig op. Een goede strategie is om gedetailleerd te beginnen en de vraag vervolgens te verbreden in functie van de opbrengst. Op die manier vermijdt men een overvloed aan informatie die weliswaar interessant is, maar geen antwoord geeft op de vraag.

Van beantwoordbare vraag naar PICO

We zochten een antwoord op de volgende klinische vraag: "Zijn kinderen van anderhalf jaar gebaat met een antibioticum als ze een acute otitis media (AOM) hebben?"

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, maken we een PICO:

- Allereerst de *patiënt*: Om wat voor een patiëntje gaat het hier? Het is een jongetje van anderhalf jaar met een blanco voorgeschiedenis. Het is zijn eerste AOM. Het gaat dus niet om een recidief. Op basis van wat ik reeds weet over otitis media, verwacht ik ook geen verschil in effect tussen jongens en meisjes. Dus, hoef ik het geslacht niet in de PICO op te nemen. De **P** van de PICO wordt dus: **kind van anderhalf jaar met een primaire AOM zonder comorbiditeit**.
- De *interventie* die we willen onderzoeken is het geven van **antibiotica (I)**. We zijn in dit geval niet geïnteresseerd in de evaluatie van een bepaald antibioticum. We willen weten of het geven van antibiotica op zich enige waarde heeft. Ik gebruik dus de algemene term en niet een bepaalde stofnaam.
- We vergelijken die interventie met een controle (*comparison*): Welke vergelijking is hier relevant? Er zijn verschillende mogelijkheden. Men kan vergelijken met niets, placebo dus, of met een andere behandeling, bijvoorbeeld pijnstilling alleen. Kiezen we voor een vergelijking met pijnstilling, dan moeten we de pijnstiller(s) specificeren. Het is immers mogelijk dat de vergelijking met paracetamol anders uitvalt dan met ibuprofen. We nemen hier aan dat als antibiotica de vergelijking met een placebo niet kunnen doorstaan, ze dat vanzelf ook niet zullen kunnen met pijnstilling. De **C** wordt dus **placebo**.
- Ten slotte de *outcome*. Welke uitkomstmaat vind ik belangrijk? Hier hebben we uiteraard verschillende mogelijkheden: genezing binnen een bepaalde termijn, het al dan niet optreden van complicaties, de pijn van het kind enzovoort. Verschillende studies kijken naar meerdere uitkomstmaten. Als we die allemaal in onze PICO opnemen, dan vinden we in één zoekactie waarschijnlijk niet veel studies. We kiezen hier dus voor een vrij algemene uitkomstmaat: **genezing = O**.

P I C O

Uit deze casus zouden we verschillende PICO's kunnen distilleren:

P kind van 1,5 jaar met een primaire AOM zonder comorbiditeit
I antibiotica
C placebo
O genezing

P kind van 1,5 jaar met een primaire AOM zonder comorbiditeit
I antibiotica
C placebo
O pijn

P kind van 1,5 jaar met een primaire AOM zonder comorbiditeit
I antibiotica
C paracetamol
O pijn

P kind van 1,5 jaar met een primaire AOM zonder comorbiditeit
I antibiotica
C placebo
O nevenwerkingen

We kunnen een klinisch probleem dus vertalen in meerdere PICO's, die soms alle de moeite waard zijn om te beantwoorden. Wij opteren in dit geval enkel om de eerste PICO te gebruiken.

B r o n n e n

We zoeken een antwoord op de volgende vraag: *Is een kind van anderhalf jaar met een AOM sneller genezen met een antibioticum dan zonder?* Hiervoor raadplegen we bronnen die geselecteerd zijn omwille van hun betrouwbaarheid, beschikbaarheid en relevantie voor de huisarts ². Een meer uitgebreide beschrijving van bestaande databanken komt later in deze reeks aan bod.

Onderzoeken die in meerdere databanken voorkomen, geven we in principe eenmaal weer op de meest originele plaats, tenzij er, zoals bijvoorbeeld bij Minerva, een kritische bespreking van bestaat.

Syntheseonderzoek

RICHTLIJNEN

- 1 WVVH-aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie
- 2 NHG standaarden: *Otitis media acuta* ³
Deze richtlijn beveelt aan om bij kinderen vanaf zes maanden niet onmiddellijk met antibiotica te starten. Antibiotica mogen gegeven worden bij kinderen jonger dan zes maanden of jonger dan twee jaar met het syndroom van Down, in geval van een recidief binnen de twaalf maanden, palatoschisis of een gecompromiteerd immuunsysteem. Ook bij kinderen met een afwijkend beloop (toenemend ziek zijn of geen verbetering na drie dagen) wordt het gebruik van antibiotica aanbevolen.
- 3 SIGN-richtlijnen: geen informatie
- 4 National Guideline Clearinghouse:
 - *Diagnosis and treatment of otitis media in children* ⁴. Richtlijn uit de Verenigde Staten die het gebruik van antibiotica aanbeveelt bij kinderen jonger dan twee jaar.
 - *Evidence based clinical practice guideline for medical management of otitis media in children 2 months to 6 years of age* ⁵. Deze Amerikaanse richtlijn beveelt aan om bij een eerste episode van otitis media voorzichtig om te springen met antibiotica. Indien het kind na twee tot drie dagen nog niet beter is, start men met antibiotica.

Hier kan de zoektocht worden beëindigd: er is voldoende informatie om een beleid bij de patiënt in te stellen (zie besluit).

KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ONDERZOEK

- 1 Minerva:
 - *Acute otitis media: antibiotica of niet* ⁶? Bespreking van een meta-analyse van Del Mar et al. De auteur merkt op

dat antibiotica effect hebben, met name op pijn tussen dag 2 en dag 7 en op het voorkomen van een contralaterale otitis media. Het effect is echter niet groot: Number Needed to Treat (NNT) van respectievelijk 24 en 16, dit wil zeggen dat 24 respectievelijk 16 patiënten met antibiotica moeten worden behandeld om bij één patiënt effect te hebben. Er werd ook geen onderscheid gemaakt tussen kinderen ouder of jonger dan twee jaar.

- *Antibiotica voor otitis media bij kinderen onder de twee jaar* ⁷? De studie van Damoiseaux et al. (ACP Journal Club) besluit dat een antibioticum een zeer bescheiden effect heeft. Zeven à acht kinderen moeten hiermee behandeld worden om bij één kind op dag 4 een klinische verbetering te krijgen (= NNT). Dit artikel neemt ook het aantal kinderen in aanmerking dat diarree krijgt tijdens de antibioticabehandeling: op dag 4 heeft 17 % van de kinderen die amoxicilline kregen diarree, tegen 10 % van de kinderen in de placebogroep. Hieruit kan men concluderen dat er veertien kinderen met antibiotica moeten worden behandeld om bij één kind diarree uit te lokken: Number Needed to Harm (NNH).
- 2 Clinical Evidence, issue 9:
Een volledig hoofdstuk wordt gewijd aan AOM bij kinderen. Er worden vier systematische reviews geciteerd, waarvan drie een significant effect van antibiotica aantonen (NNT van respectievelijk 7, 8 en 17). De vierde review vindt geen effect.
 - 3 ACP Journal Club:
 - *Amoxicillin resolved otitis media symptoms in young children better than did placebo at day 4 but not at day 11* ⁸. Bespreking van een onderzoek van Damoiseaux et al. dat ook in Minerva aan bod komt. De auteurs komen ook hier tot de conclusie dat het voordeel van antibiotica bij deze kinderen te gering is (NNT 8).

SYSTEMATISCHE REVIEWS

- 1 Cochrane (Database of Systematic Reviews):
Antibiotics for acute otitis media in children ⁹. Antibiotica kunnen een klein voordeel opleveren (NNT 17), maar dit voordeel moet worden afgewogen tegen de mogelijke nadelen van de behandeling. Antibiotica kunnen wel een belangrijke rol spelen in populaties waar mastoiditis frequenter voorkomt.
- 2 DARE:
 - *Management of acute otitis media* ¹⁰. Systematische review. Behandeling met amoxicilline of ampicilline geeft een significant betere uitkomst dan behandeling zonder antibiotica. Extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen onder de twee jaar.

- *Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials*¹¹. De auteurs besluiten dat antibiotica een bescheiden, maar niettemin significant effect hebben (NNT 7). Ze pleiten dan ook voor het gebruik van een veilig, goed verdraagbaar en goedkoop antibioticum, zoals amoxicilline of trimethoprim en sulfamethoxazol.
- *Antibiotic treatment of acute otitis media in children under two years of age: evidence based*¹²? Systematische review gevonden met PubMed waarin geen significant verschil kan worden aangetoond tussen antibiotica en placebo.

Originele artikels

- 1 *Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years*¹³.

Dit is de oorspronkelijke studie die besproken werd in ACP Journal Club en Minerva. Behandeling met amoxicilline resulteert in vermindering van pijn op dag 4 en niet op dag 11, één dag minder koorts en beperkter gebruik van analgetica.

- 2 *Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial*¹⁴.

De auteurs identificeren een groep van kinderen die meer gebaat is met een antibioticum, namelijk kinderen met hoge koorts en braken. Bij deze groep is de NNT 3-6 in tegenstelling tot de andere kinderen bij wie de NNT 13-22 is. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het hier gaat om een secundaire analyse van een bestaande gegevensset: dit maakt de resultaten minder betrouwbaar.

R e s u l t a a t

Uit alle gevonden gegevens kunnen we concluderen dat antibiotica enig effect hebben bij de behandeling van kinderen jonger dan twee jaar met een ongecompliceerde otitis media. Het effect is weliswaar niet groot: 7 tot 24 kinderen moeten worden behandeld met antibiotica om één kind sneller te genezen. De meeste studies wijzen op deze beperkte winst en op de mogelijke bijwerkingen die antibiotica kunnen veroorzaken. Indien er toch argumenten zijn om een antibioticum op te starten, dan verdient amoxicilline de voorkeur.

In principe had de zoektocht kunnen worden gestaakt na het vinden van enkele goede richtlijnen (guidelines). Zij

geven ons al voldoende informatie over de behandeling van onze patiënt. Door verder te zoeken, kan men in de communicatie met de patiënt nog meer argumenten aanhalen om het beleid toe te lichten. Men krijgt zelf ook meer zicht op de te verwachten winst en de mogelijke bijwerkingen van een behandeling (Number Needed to Treat en Number Needed to Harm).

Ten slotte is het de taak van de arts om de gevonden informatie te vertalen in patiëntentaal en die te gebruiken om de dialoog met de patiënt aan te gaan.

T e r u g n a a r d e p a t i ë n t

Wat ik heb gevonden, sterkt mij om bij Dieter in eerste instantie geen antibiotica op te starten: het is zijn eerste episode, nog maar de tweede dag ziekte en hij maakt geen koorts. De moeder van Dieter is niet zomaar overtuigd: zij wil dat haar zoontje geen pijn heeft, een zeer redelijke bekommernis. Ik leg haar uit dat antibiotica slechts een klein deel van de kinderen iets sneller van de pijn verlossen. Bovendien kunnen we aan Dieter voldoende pijnstilling geven om het leed te verzachten.

AUTEURS

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM);

E. Vermeire is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens stafid van het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM);

B. Aertgeerts is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en tevens directeur van het Centrum voor Evidence-based Medicine (CEBAM).

L i t e r a t u u r

- 1 Armstrong EC. The well-built clinical question: the key to finding the best evidence efficiently. *Wisconsin Med J* 1999;48:350-5.
- 2 Coenen S, Van den Bruel A. PICO's beginnen met de juiste vraag: inleiding op een nieuwe artikelenreeks. *Huisarts Nu* 2003;32:327-8.
- 3 Otitis media acuta. M09, juli 1999. <http://nhg.artsennet.nl/standaarden/M09/start.htm>
- 4 Diagnosis and treatment of otitis media in children. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2001.
- 5 Evidence based clinical practice guideline for medical management of otitis media in children 2 months to 6 years of age. Cincinnati (OH): Children's Hospital Medical Center (CHMC), 1999.
- 6 Degryse J. Acute otitis media: antibiotica of niet? *Huisarts Nu (Minerva)* 1998;27:276-8.
- 7 De Sutter A. Antibiotica voor otitis media bij kinderen onder de twee jaar? *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;29:373-5.
- 8 Del Mar CB, Chir B. Amoxicillin resolved otitis media symptoms in young children better than did placebo at day 4 but not at day 11. *ACP Journal Club* 2000;133:62-4.

- 9 Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children. The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 10 Management of acute otitis media. Evidence Report/Technology Assessment N°15. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2001. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/otititp.htm>
- 11 Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Giebink GS, Canafax DM. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 1994;124(3):355-67.
- 12 Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, De Melker RA. Antibiotic treatment of acute otitis media in children under two years of age: evidence based? *Br J Gen Pract* 1998;48:1861-4.
- 13 Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW, Verheij TJ, de Melker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000;320:350-4.
- 14 Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Dunleavy J, Williamson I. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with acute otitis media: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2002;325:22-6.

Deze reeks is gemaakt in samenwerking met het Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM): www.cebam.be

