

" MIJN KIND HEEFT BIJNA ELKE WEEK EEN NEUSBLOEDING : KUNT U DAAR IETS AAN DOEN , DOKTER ? "

Clinical Evidence als bron van informatie

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

In dit zesde artikel van deze reeks bekijken we Clinical Evidence (CE) van dichtbij. Wat maakt deze bron zo anders dan een systematische review? Hoe is CE opgebouwd en op welke manier wordt de informatie gepresenteerd? Via het inmiddels vertrouwde watervalmetafoorsysteem zoeken de auteurs ondertussen naar een antwoord op de vraag wat een effectieve behandeling is voor recidiverende neusbloedingen bij een kind van vier jaar.

C a s u s

Mevrouw W. komt met haar zoontje Nicolas op consultatie. Hij is vier jaar en heeft de voorbije maanden veel neusbloedingen gehad. Nicolas en zijn mama vinden dit allesbehalve leuk. Het overvalt hem op alle mogelijke momenten van de dag, ook 's nachts tijdens zijn slaap. Bovendien maakt zijn mama zich zorgen: is er iets ergs aan de hand? Na uitsluiting van een onderliggend probleem, voornamelijk lokale tumoren en bloedingsstoornissen, bespreken we de behandeling. Mevrouw W. wil dit snel opgelost zien, maar hoe? Het eerste wat ons te binnen schiet is cauterisatie, maar is dit de enige optie?

P I C O

- P jongen van vier jaar met recidiverende neusbloedingen
- I cauterisatie
- C andere behandeling
- O verminderen of stoppen van de neusbloedingen

B r o n n e n

We zoeken dus een antwoord op de vraag *wat een effectieve behandeling is voor recidiverende neusbloedingen bij een kind van vier jaar*. Om zeker te zijn van de juiste zoektermen, kijken we eerst in de MeSH-database van PubMed¹. Naast de MeSH-term 'epistaxis', gebruiken we ook het synoniem 'nose bleeds' of 'neusbloedingen' in de Nederlandstalige bronnen.

Syntheseonderzoek

RICHTLIJNEN

- 1 WVVH-aanbevelingen voor de goede medische praktijk: geen informatie.
- 2 NHG-standaarden: geen informatie.
- 3 SIGN: geen informatie.
- 4 National Guideline Clearinghouse: geen informatie.

KRITISCHE BESPREKINGEN VAN ORIGINELE ARTIKELS

- 1 Minerva: geen informatie
- 2 Clinical Evidence:

*Nosebleeds in children*².

Clinical Evidence neemt twee behandelingen onder de loep: antiseptische crème (chloorhexidine hydrochloride 0,1 % + neomycinesulfaat 3 250 U/g) en cauterisatie. Maar voor geen van beide zijn systematische reviews gevonden. Eén niet-geblindeerde Randomised Controlled Trial (RCT) vergelijkt de crème, twee keer per dag in beide neusgaten gedurende vier weken, met geen behandeling. Na acht weken zijn bij 55 % van de kinderen de neusbloedingen volledig verdwenen in de laatste vier weken, ten opzichte van 29 % van de kinderen zonder behandeling. Dit geeft een Number Needed to Treat (NNT) van 4 (1/(0,55-0,29)). Dit betekent dat men vier kinderen met een antiseptische crème moet behandelen om bij één kind de neusbloedingen te stoppen. Niet onbelangrijk is het spontane verloop: bijna één derde van de kinderen heeft ook zonder behandeling na acht weken geen symptomen meer! Een kleine RCT vergelijkt cauterisatie met de behandeling met antiseptische crème, maar vindt geen verschil voor zowel het volledig stoppen van de bloedingen als voor een vermindering van de frequentie (noch op vier, noch op acht weken). Er zijn geen RCT's gevonden die het effect van cauterisatie vergelijken met geen behandeling. Als nevenwerking van de antiseptische crème wordt een onaangename smaak of geur vermeld. De cauterisatie is voor alle kinderen pijnlijk, zelfs na het aanbrengen van een lokaal anaestheticum.

- 3 ACP Journal Club: geen informatie.

SYSTEMATISCHE REVIEWS

- 1 Cochrane (Database of Systematic Reviews): er bestaat een protocol voor een systematische review over transexaminezuur ten opzichte van placebo. De resultaten zijn nog niet beschikbaar.
- 2 DARE: geen informatie.
- 3 Andere systematische reviews of meta-analyses: geen informatie.

Origineel onderzoek

In PubMed zoeken we naar originele artikels. In de MeSH-databank voeren we de term 'epistaxis' in. Dit geeft ons meer dan 2 000 artikels; te veel om door te nemen. Via

'Limits' selecteren we in het veld 'Publication Types' (publicatietype) de 'Randomised Controlled Trials'. Bij 'Ages' (leeftijd) klikken we 'All Child: 0-18 years' (alle kinderen van nul tot achttien jaar) aan. Dit brengt de opbrengst terug tot *zestien* artikels. Enkele hiervan zijn niet van toepassing, zoals deze over epistaxis na intubatie of acute behandeling van epistaxis op de spoedgevallendienst. We vinden de onderzoeken terug waarop Clinical Evidence zich heeft gebaseerd, maar geen bijkomende studies ³⁻⁵.

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

C l i n i c a l E v i d e n c e

In dit didactisch stuk bekijken we één bepaalde bron van informatie van dichtbij, namelijk Clinical Evidence (CE) ⁶. Zowel structuur als doelstelling komen aan bod, alsook wat we er al dan niet in kunnen terugvinden. We illustreren dit nadien met een uitgewerkt voorbeeld.

Degelijk, toegankelijk en huisartsenvriendelijk

Zoals uit vorig artikel blijkt, hebben systematische reviews een welomlijnde onderzoeksvraag: A wordt vergeleken met B ⁷. Maar wat moeten we beginnen als we niet weten wat we waarmee willen vergelijken? Hoe kunnen we eerst de mogelijkheden verkennen om daarna een keuze te maken? In principe zouden we een richtlijn kunnen opzoeken, maar die zijn er niet over elk onderwerp. Bovendien is een richtlijn meestal vrij uitgebreid en tijdrovend om door te nemen.

WAT MAAKT CLINICAL EVIDENCE ANDERS?

- De auteurs van CE zoeken een antwoord op *klinische vragen*. Andere evidence-based bronnen, zoals tijdschriften met kritische besprekingen, vertrekken daarentegen van gepubliceerd materiaal dat ze voor de lezer duiden.
- Clinical Evidence behandelt zowel *onderwerpen* uit de huisartsengeneeskunde ⁸ als uit de specialistische geneeskunde en kiest voor *veelvoorkomende* (op basis van morbiditeitsregistraties) of *belangrijke* aandoeningen (naar voor gebracht door lezers of experts uit verschillende domeinen). Enkel vragen in verband met behandelingen of interventies komen aan bod (niet over diagnose of prognose). Het kan gaan om zowel preventieve als therapeutische interventies. De nadruk wordt gelegd op uitkomsten die belangrijk zijn voor de patiënt. De onderwerpen zijn geordend volgens orgaansysteem of domein, bijvoorbeeld 'cardiovasculair' of 'intoxicatie'. Hoewel CE almaar groter wordt, is het uiteraard mogelijk dat we op een vraag over interventies niet altijd een antwoord vinden.
- Voor CE is de *feedback* van lezers enorm belangrijk (CEfeedback@bmjgroup.com), niet alleen bij de keuze van de onderwerpen, maar ook bij de presentatie van de resultaten. Al meer dan eens werden in CE aanpassingen doorgevoerd naar aanleiding van opmerkingen uit het veld.
- Clinical Evidence somt de beschikbare evidentie (of het gebrek eraan) op, maar neemt *geen standpunten* in op basis van 'consensus'. Waarom? CE wil artsen bewustmaken van de leemten in onze wetenschappelijke onderbouwing en zo onrechtstreeks een aanzet geven tot verder onderzoek. In de opsomming van de evidentie wordt bovendien geen uitspraak gedaan voor of tegen een bepaalde be-

handeling. Clinical Evidence meent dat dit door de verschillen in klinische context niet mogelijk en bovendien niet wenselijk is. De gebruiker-arts moet zelf beslissen.

- De papieren versie wordt om de zes maanden *geüpdatet*, de on line versie elke maand.

METHODE

Voor elke vraag wordt sowieso in de Cochrane Library, Medline, Embase (en zo nodig in een andere elektronische databank) gezocht.

In eerste instantie zoekt CE naar goede *systematische reviews* van RCT's, daarna naar RCT's die gepubliceerd zijn ná het maken van deze systematische reviews. Zijn die er niet, dan zoekt CE naar individuele RCT's. Steeds wordt de zoekdatum aangegeven.

De *selectie* van de gevonden artikels gebeurt op basis van gevalideerde criteria^{9,10}. De meest krachtige of relevante publicaties worden geselecteerd. Bij gebrek aan voldoende trials komen ook andere typen van onderzoek in aanmerking, met vermelding van hun beperkingen.

De *beoordeling en samenvatting* van de gevonden evidentie ondergaat vervolgens een streng proces van *peer review* door inhoudelijke en methodologische experts.

Nadeel is echter dat van de lezer enige kennis van de basisbegrippen wordt verwacht, zoals Relatief Risico (RR), NNT enzovoort.

PRESENTATIE VAN DE RESULTATEN

Elke topic begint met een samenvatting, de 'summary page' of de overzichtspagina met de vragen, de lijst met onderzochte interventies (geordend volgens bevonden effectiviteit) en de resultaten in beknopte vorm ('key messages') (figuur 1). Verder krijgt de lezer informatie over de klinische topic, zoals een definitie van de aandoening, de achtergrond en de frequentie van voorkomen.

Bij het beoordelen van de interventies worden volgende *categorieën* gehanteerd:

- *Beneficial* (positief effect): de interventies hebben een op basis van RCT's bewezen effect, de nevenwerkingen van de behandeling wegen niet op tegen de voordelen.
- *Likely to be beneficial* (waarschijnlijk positief effect): het effect is minder sterk onderbouwd dan in de eerste categorie.
- *Trade off between benefits and harms* (evenveel positief als negatief effect): bij deze interventies moet de clinicus de voordelen van de behandeling afwegen tegen de nadelen, naargelang van de omstandigheden en prioriteiten.
- *Unknown effectiveness* (effect ongekend): er is onvoldoende onderzoek gebeurd om het effect van deze behandeling te beoordelen.
- *Unlikely to be beneficial* (effect onwaarschijnlijk): het gebrek aan effect is minder sterk onderbouwd dan in de volgende categorie.
- *Likely to be ineffective or harmful* (waarschijnlijk geen effect of schadelijk): de schadelijke effecten of het gebrek aan effect zijn met sterk bewijsmateriaal aangetoond.

Negatieve bevindingen

Zeggen dat voor een bepaalde behandeling geen evidentie bestaat, betekent niet dat die behandeling niet werkt. Dit onderscheid is niet altijd makkelijk. Clinical Evidence is dan ook heel (té?) voorzichtig als het geen bewijs voor effectiviteit vindt. Van belang is ook het verschil tussen statistische significantie en klinische relevantie: een statistisch significant resultaat kan in klinische termen helemaal niet belangrijk zijn.

Uitkomsten

Clinical Evidence legt de nadruk op uitkomsten die voor patiënten belangrijk zijn: ernst van de symptomen, kwaliteit van leven, overleving enzovoort. De uitkomsten worden per topic weergegeven. Waar mogelijk wordt de uitkomstmeting beschreven.

Effectief bevonden?

Clinical Evidence streeft ernaar om de balans tussen voor- en nadelen van een behandeling in de verf te zetten. Voor elk onderwerp wordt dit afzonderlijk gepresenteerd. Een interventie wordt dus beoordeeld op haar voordelen voor de patiënt (effectiviteit), maar ook op haar nadelen (nevenwerkingen). Zo is mogelijk dat een effectieve behandeling toch in de categorie *'likely to be ineffective or harmful'* terechtkomt, omdat de nevenwerkingen heel frequent of zeer ernstig zijn en dat de behandeling dus voor de patiënt een 'netto negatief effect' sorteert.

Het rapporteren van nevenwerkingen van een behandeling is niet altijd evident. De meeste studies worden opgezet om de positieve werking aan te tonen. Doet de nevenwerking zich slechts voor bij een klein aantal patiënten, dan is het onmogelijk om deze op een betrouwbare manier te onderzoeken, omdat de patiëntengroep te klein is. Daarnaast worden beschikbare gegevens over nevenwerkingen niet of slecht gerapporteerd. Om dit te compenseren neemt CE ook gegevens uit observationeel onderzoek of 'case reports' mee in de beoordeling van nevenwerkingen. Kosteneffectiviteitsanalyses vindt men in CE niet terug.

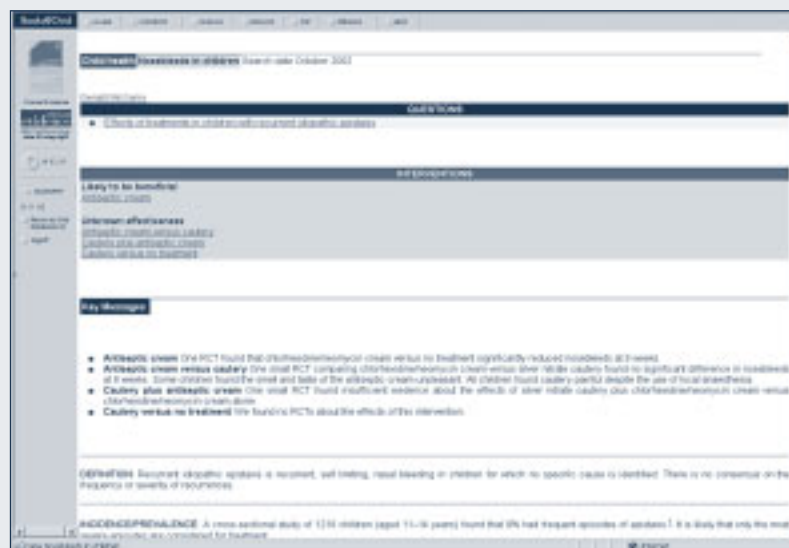
BELANGENVERMENGING

Elke mogelijke belangenvermenging wordt vermeld. Het is echter niet de bedoeling om studies te weren waarvan de auteurs banden hebben met een product of bedrijf, maar om openheid te creëren. Op die manier kunnen lezers zelf beslissen of de resultaten zijn beïnvloed.

In de praktijk

Uit voorgaande lijkt CE een mooi instrument voor de huisarts die op zoek is naar informatie. Maar hoe gaat dat concreet in zijn werk? Hiervoor keren we terug naar onze patiënt en de mogelijke behandelingen voor neusbloedingen bij kinderen.

Als we in CE de sectie 'Child Health' aanklikken, zien we vrij snel 'Nosebleeds in children' staan. Dit leidt ons dan rechtstreeks naar de overzichtspagina met een overzicht van de mogelijke behandelingen en hun effecten.



Figuur 1: De overzichtspagina in CE van 'Nosebleeds in children' (neusbloedingen bij kinderen).

Bovenaan staat de onderzoeksvraag naar de effecten van behandelingen voor recidiverende neusbloedingen bij kinderen, met onmiddellijk daaronder het overzicht van wat al dan niet werkt. Een antiseptische crème (chloorhexidine en neomycinesulfaat) lijkt een effect te hebben, van cauterisatie is het effect echter niet gekend. Dit zijn twee markante stellingen! Onze nieuwsgierigheid is geprikkeld en we willen meer weten. Door in de elektronische versie de behandeling aan te klikken, kunnen we zien hoe men tot deze resultaten is gekomen (figuur 2). Er wordt een puntschatting gepresenteerd, in dit geval een RR, met het bijbehorende 95 %-betrouwbaarheidsinterval. Daarnaast krijgt de lezer, zo mogelijk, een NNT, waarmee hij/zij kan achterhalen hoeveel patiënten men moet behandelen om bij één patiënt de gewenste uitkomst te bekomen. Deze uitkomstmaten kwamen uitgebreid aan bod in het vorige artikel over migraine ⁷.



Figuur 2: De resultaten van de behandeling met antiseptische crème versus cauterisatie.

Resultaat

Clinical Evidence bewijst zijn degelijkheid als bron, want hierna hebben we geen informatie van betekenis meer gevonden en konden we onze zoektocht na enkele minuten met succes beëindigen.

Er zijn opvallend weinig studies over een zo vaak voorkomend probleem als neusbloedingen en de mogelijke behandeling. Dit is op zich verwonderlijk. Dat is ook de reden waarom we na CE bleven verder zoeken naar bijkomende informatie. We vonden echter geen andere studies dan die door CE besproken zijn.

Het gebruik van een antiseptische crème (chloorhexidine en neomycinesulfaat) heeft een positief effect op het volledig stoppen van de neusbloedingen na acht weken. Er is geen verschil tussen de crème en cauterisatie. Cauterisatie heeft daarentegen wel nevenwerkingen: alle kinderen vinden het pijnlijk en er is een klein risico van perforatie. Dit

is toch belangrijk, vermits het gaat om de behandeling van een in wezen onschuldige en in vele gevallen zelflimiterende aandoening.

Terug naar de patiënt

De zoektocht was snel en efficiënt. De mama van Nicolas heeft het hele proces kunnen volgen. Het is voor ons beiden duidelijk dat cauterisatie niet de eerste keuze is: de nevenwerkingen doen de balans omslaan in het voordeel van de antiseptische crème met chloorhexidine en neomycine.

Het goede spontane beloop is opvallend en voor ons een belangrijk argument: bijna één derde van de kinderen herstelt zonder behandeling. Na behandeling met een antiseptische crème is meer dan de helft van de kinderen verlost van de neusbloedingen. Maar de mama van Nicolas wil niet meer wachten op een spontaan herstel, het is genoeg

geweest. Samen opteren we dan voor de antiseptische crème, twee keer per dag in beide neusgaten gedurende vier weken.

De combinatie chloorhexidine en neomycine is als dusdanig niet verkrijgbaar in België. Wel bestaan er crèmes met neomycine en een ander antibioticum (Neobacitracine® en Nebacetine®) of crèmes met chloorhexidine in combinatie met een ander antisepticum (Cetavlex®). Willen we het onderzochte preparaat gebruiken, dan moeten we het magistraal laten bereiden.

AUTEURS

A. Van den Bruel is als huisarts verbonden aan het Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) en tevens onderzoeker aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven;

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);

F. Buntinx is professor aan het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven en aan de Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht;

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 Van den Bruel A, Vermeire E, Buntinx F, Aertgeerts B. De nieuwe coxibs: zijn ze echt beter? Van PICO naar zoektermen. *Huisarts Nu* 2003;9:443-51.
- 2 McGarry G. Nosebleeds in children (Issue 9). *BMJ Clinical Evidence*, 2003.
- 3 Kubba H, MacAndie C, Botma M, Robison J, O'Donnell M, Robertson G, et al. A prospective, single-blind, randomized controlled trial of antiseptic cream for recurrent epistaxis in childhood. *Clin Otolaryngol* 2001;26:465-8.
- 4 Ruddy J, Proops DW, Pearman K, Ruddy H. Management of epistaxis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:139-42.
- 5 Murthy P, Nilssen EL, Rao S, McClymont LG. A randomised clinical trial of antiseptic nasal carrier cream and silver nitrate cautery in the treatment of recurrent anterior epistaxis. *Clin Otolaryngol* 1999;24:228-31.
- 6 Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Issue 9. *BMJ Publishing Group*, 2003.
- 7 Van den Bruel A, Cools F, Vermeire E, Buntinx F, Aertgeerts B. Is oraal sumatriptan in lage dosis even effectief als de standaarddosis in de behandeling van migraine? De systematische review onder de loep. *Huisarts Nu* 2004;33(2):71-81.
- 8 Ely JW, Osheroff JA, Ebell MH, Bergus GR, Levy BT, Chambliss ML, et al. Analysis of questions asked by family doctors regarding patient care. *BMJ* 1999;319:358-61.
- 9 Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.
- 10 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

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

