Honing voor acute hoest bij kinderen: een pragmatisch gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

Gilis Barbara, Universiteit Antwerpen

Promotor: Prof. Dr. Roy Remmen, Universiteit Antwerpen

Co-promotor: Prof. Dr. Samuel Coenen, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

VOORWOORD

Deze masterproef Huisartsgeneeskunde werd geschreven in artikelvorm en dient als dusdanig gelezen te worden. Het is een voortzetting van mijn masterproef Geneeskunde die over hetzelfde onderwerp ging en samen geschreven werd met mijn collega, Lies Depauw. Daarin werd nagegaan of honing als behandeling voor acute hoest aanvaardbaar is voor de Vlaamse huisartsen en patiënten. Er werd toen ook nagegaan of het haalbaar is om een grote studie op te zetten in de Vlaamse eerstelijnszorg en een eerste aanzet gegeven naar het opzetten van zo'n pragmatische studie.

Bijzondere dank gaat uit naar mijn promotoren, Prof. Dr. Roy Remmen en Prof. Dr. Samuel Coenen voor hun advies en ondersteuning van het project. Daarnaast wil ik graag iedereen bedanken die heeft deelgenomen aan de studie, waaronder alle deelnemende huisartsen, ouders en hun kinderen. Verder bedankt ik Meli® voor het leveren van de honing die gebruikt werd in dit onderzoek.

ABSTRACT

INLEIDING

Acute hoest bij kinderen is een frequent voorkomend probleem in de Vlaamse huisartsenpraktijk. Het is vaak een symptoom van een zelflimiterende en weinig ernstige aandoening, zoals een acute infectie van de bovenste luchtwegen. Antitussiva op basis van bijvoorbeeld dextromethorphan en codeïne zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan zes jaar en worden afgeraden bij kinderen tussen zes en twaalf jaar oud. Honing zou een veelbelovend alternatief kunnen zijn.

LITERATUURONDERZOEK

Uit eerder onderzoek wordt voorzichtig geconcludeerd dat honing even werkzaam is als dextrometorphan en beter dan geen behandeling. Meer onderzoek is nodig om deze resultaten te bevestigen.

ONDERZOEKSVRAGEN

In dit onderzoek willen we nagaan of honing een effect heeft op acute hoest bij kinderen in vergelijking met standaard zorgen. In een tweede deel van het onderzoek proberen we na te gaan wat belemmerende en faciliterende factoren zijn voor huisartsen om kinderen in te sluiten in wetenschappelijk onderzoek.

METHODE

Huisartsen werden gevraagd om kinderen in te sluiten in een pragmatisch gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). Inclusiecriteria waren acute hoest (i.e. minder dan drie weken) en een leeftijd tussen één en twaalf jaar. Een exclusiecriterium was het vermoeden dat een ernstigere aandoening, zoals pneumonie of astma, de oorzaak was voor de hoest. Ook kinderen waarvan een allergie vermoed werd als oorzaak voor de hoest of kinderen die allergisch waren aan honing, werden uitgesloten. De kinderen werden verdeeld in twee groepen, waarbij de ene groep drie opeenvolgende nachten een behandeling kreeg met één koffielepel honing voor het slapengaan en de andere groep enkel standaard zorgen kreeg. De toewijzing aan deze twee groepen gebeurde at random. Op de dag van inclusie en (de ochtend van) drie daaropvolgende dagen werd aan de ouders gevraagd om een vragenlijst in te vullen over de frequentie, de ernst en de hinderlijkheid van de hoest en de

slaapkwaliteit van het kind en de ouders (primaire uitkomsten). Om belemmerende en faciliterende factoren na te gaan bij huisartsen om kinderen in te sluiten voor wetenschappelijk onderzoek, werden deelnemende huisartsen bevraagd met zowel open als gesloten vragen.

RESULTATEN

In totaal werden 120 pakketten met studiemateriaal verdeeld over negentien huisartsen. Slechts tien van de 27 geïncludeerde patiënten stuurden volledig ingevulde vragenlijsten terug naar de onderzoeker. In dit onderzoek kon geen statistisch significant verschil in hoestgerelateerde klachten aangetoond worden tussen de honinggroep en de controlegroep. Zeven rekruterende huisartsen werden bevraagd naar belemmerende en faciliterende factoren om kinderen in te sluiten voor wetenschappelijk onderzoek. Belemmerende factoren zijn vooral tijdsgebrek, het vergeten van de studie en de inschatting van de arts dat de ouders van het kind niet bereid zijn of niet in staat zijn om deel te nemen aan te studie. Kinderen insluiten wordt gemakkelijker wanneer de arts visueel herinnerd wordt aan de studie en wanneer de arts-patiëntrelatie reeds sterk aanwezig is.

CONCLUSIE

Meer onderzoek is nodig om de plaats van honing voor de behandeling van acute hoest bij kinderen in de eerste lijn te kunnen vastleggen. Op het einde van het onderzoek worden enkele suggesties gegeven om een pragmatische RCT zoals deze te faciliteren.

INHOUDSTAFEL

Inleiding	5
Literatuuronderzoek	7
Methode	8
Resultaten	13
Discussie	18
Conclusie	22

INLEIDING

Acute hoest bij kinderen is een frequent voorkomend probleem in de Vlaamse huisartsenpraktijk. De gecombineerde incidentie van de diagnoses acute hoest (ICPC R05), acute infectie bovenste luchtwegen (ICPC R74), acute bronchitis/bronchiolitis (ICPC R78) en influenza (ICPC R80) bedraagt 596 op duizend diagnoses voor kinderen van nul tot vier jaar, 379 op duizend voor kinderen van vijf tot negen jaar en 355 op duizend voor kinderen tussen tien en 14 jaar oud in het jaar 2013, geregistreerd volgens de Intego databank. Volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) zijn antitussiva op basis van bijvoorbeeld dextromethorphan en codeïne gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan zes jaar en worden ze afgeraden bij kinderen tussen zes en twaalf jaar oud(1). Honing zou een veelbelovend alternatief kunnen zijn voor kinderen vanaf één jaar(3).

Bijenhoning is een gekend natuurproduct dat reeds jaren voor uiteenlopende doeleinden gebruikt wordt(4). Het kan zo gegeten worden, maar ook verwerkt in voeding of warme dranken. In de geneeskunde is honing ook al uitgebreid onderzocht, onder andere bij geïnfecteerde postoperatieve wonden(5), hemorroïden, anale fissuren(6), dermatitis- en psoriasisletsels(7), pityriasis versicolor en tinea(8), diabetische(9), veneuze(10) en arteriële ulcera, pediatrische wondzorg(11), brandwonden(12, 13), het verminderen van post-operatieve pijn na tonsillectomie(14), preventie van chemoradio-therapiegeïnduceerde mucositis bij hoofd- en nekkankers(15) en recurrente herpes labialis(16).

Ook voor acute hoest bij kinderen werd honing reeds onderzocht als behandeling. Acute hoest is vaak een symptoom van een zelflimiterende en weinig ernstige aandoening, zoals een acute infectie van de bovenste luchtwegen. Het kan echter wel als storend ervaren worden door het kind of zijn/haar ouders, of voor ongerustheid zorgen. Verder geeft hoesten aanleiding tot schoolverlet bij het kind en werkverlet bij de ouders.

In deze master-na-masterproef probeerden we in de Vlaamse eerstelijnssetting te onderzoeken of honing een meerwaarde kan bieden in de behandeling van acute hoest bij kinderen ten opzichte van gewone standaard zorgen. Aangezien het toch niet haalbaar bleek om een grote studie op te zetten in

de Vlaamse eerstelijnszorg, wilden we daarna nagaan wat belemmerende en faciliterende factoren zijn bij huisartsen om kinderen in te sluiten in een wetenschappelijke studie.

LITERATUURONDERZOEK

Er werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd op PubMed met de zoektermen “honey” en “cough” in de titel. Dit literatuuronderzoek werd uitgevoerd in 2012 in het kader van mijn masterproef en werd geüpdatet om ook de recent gepubliceerde literatuur te bevatten(17).

Er zijn reeds zes randomized clinical trials (RCT’s) gepubliceerd over honing als behandeling voor acute hoest bij kinderen (Tabel 1), waarvan drie worden samengevat in een Cochrane review(18). In deze review wordt voorzichtig geconcludeerd dat honing ongeveer even goed is als dextrometorphan en beter dan geen behandeling voor de meeste uitkomstmaten. Deze onderzoeken gebeurden vooral in de tweedelijnszorg waarbij rekrutering gebeurde door pediaters. Onderzoek in de eerstelijnszorg is schaars. Redenen daarvoor worden nader onderzocht in deze master-na-masterproef.

Artikel	**Conclusie**
Paul et al. (2007)(2)	Honing heeft een gelijkaardig effect op acute hoest bij kinderen als dextrometorphan en ze zijn beiden beter dan geen behandeling
Shadkam et al. (2010)(19)	Honing heeft een groter effect op acute hoest bij kinderen dan dextrometorphan en diphenhydramine. Het effect van dextrometorphan en diphenhydramine is gelijkaardig.
Cohen et al. (2012)(20)	Verschillende soorten honing werden vergeleken met een placebo (dadelsiroop). Tussen de verschillende soorten honing kon geen verschil in effect aangetoond worden, maar ze waren wel allen beter dan de placebo voor acute hoest bij kinderen.
Miceli Sopo et al. (2015)(21)	Er werd geen verschil aangetoond in het effect van een combinatie van melk en honing in vergelijking met dextrometorphan en met levodropropizine.
Ayazi et al. (2017)(22)	Honing zou beter kunnen zijn dan diphenhydramine voor de behandeling van acute hoest bij kinderen.
Cohen et al. (2017)(23)	Honingsiroop heeft een beter effect op acute hoest bij kinderen dan carbocysteïnesiroop.

Tabel 1: Conclusies van gerandomiseerde gecontroleerde studies naar het effect van honing voor acute hoest bij kinderen

METHODE

Om het effect van honing op acute hoest bij kinderen na te gaan, werd een gerandomiseerde enkelblind gecontroleerde studie opgezet. Hiervoor werd aan verschillende huisartsen en huisartsen in opleiding gevraagd om kinderen in te sluiten in deze studie. Om eventuele belemmerende en faciliterende factoren na te gaan werden de deelnemende huisartsen na afloop van de rekruteringsperiode bevraagd.

Data voor de RCT werden verzameld van oktober 2016 tot en met maart 2017 in verschillende huisartsenpraktijken in Vlaanderen. De huisartsen zelf werden in april 2017 bevraagd. Huisartsen werden gerekruteerd in de eigen praktijk, kennissenkring en seminariegroep.

RCT

Inclusie- en exclusiecriteria

Kinderen tussen één en twaalf jaar oud werden ingesloten, wanneer zij de huisarts contacteerden met als aanmeldingsklacht 'hoesten'. De hoest mocht niet langer dan drie weken aanwezig zijn (i.e. acute hoest). Kinderen bij wie de behandelende huisarts een ernstigere diagnose stelde, zoals - maar niet uitsluitend - pneumonie of astma, werden uitgesloten. Ook kinderen waarbij allergie als oorzaak van de hoest vermoed werd of kinderen met een allergie aan honing werden uitgesloten. Kinderen jonger dan één jaar mochten niet deelnemen aan de studie omwille van het risico op botulisme(24).

Uitkomstmaten

De primaire uitkomst van de studie was het verschil in hinder door de hoestklachten tussen de dag van inclusie en (de ochtend van) de volgende dag. Deze werd vergeleken tussen de kinderen die honing kregen en de kinderen die enkel behandeld werden met gewone zorg. Secundaire uitkomstmaten waren het verschil in ernst en frequentie van de hoest, en ook in slaapkwaliteit van het kind en zijn/haar ouders.

Meetinstrumenten

Er werden drie vragenlijsten gebruikt (zie bijlage), die door de ouder of voogd van het kind ingevuld moesten worden. Met de eerste vragenlijst werden enkele algemene kenmerken van het kind verzameld, zoals onder andere de leeftijd, het geslacht, hoe lang het kind al hoest, etc.

De tweede vragenlijst werd vier keer herhaald op vier achtereenvolgende dagen en verzamelde gegevens over de ernst, de frequentie en de hinderlijkheid van de hoest van het kind en over de slaapkwaliteit van het kind en zijn ouders (figuur 1). Elk item werd gescoord op een 7-punt Likert schaal (=symptoomscore). Deze gevalideerde vragenlijst werd overgenomen uit Paul et al. en vertaald naar het Nederlands(2, 25).

- Hoe frequent hoest uw kind?

□6 Voortdurend □5 Heel veel □4 Veel □3 Matig □2 Een beetje □1 Weinig □0 Niet

- Hoe ernstig is de hoest van uw kind?

□6 Extreem □5 Heel ernstig □4 Ernstig □3 Matig □2 Een beetje □1 Weinig □0 Niet

- Hoe hinderlijk is de hoest van uw kind?

□6 Extreem □5 Heel hinderlijk □4 Hinderlijk □3 Matig □2 Een beetje □1 Weinig □0 Niet

- In welke mate werd de slaap van uw kind beïnvloed door de hoest?

□6 Extreem □5 Heel veel □4 Veel □3 Matig □2 Een beetje □1 Weinig □0 Niet

- In welke mate werd uw slaap beïnvloed door de hoest van uw kind?

□6 Extreem □5 Heel veel □4 Veel □3 Matig □2 Een beetje □1 Weinig □0 Niet

Figuur 1: Vragenlijst over hoestsymptomen, overgenomen en vertaald uit Paul et al.(2)

De derde vragenlijst diende enkel ingevuld te worden door de ouders van de kinderen die met honing behandeld werden en polste naar de algemene indruk en tevredenheid over honing als behandeling.

Interventie

Ouders van kinderen die in aanmerking kwamen voor de studie, werden tijdens een consultatie bij hun huisarts gevraagd om deel te nemen aan de studie. Nadat de huisarts informed consent verkregen had bij de ouders, kregen de ouders een pakket mee met daarin de drie vragenlijsten en een voorgefrankeerde en geadresseerde enveloppe. In de helft van de pakketten zat ook een potje met niet-gearomatiseerde, vloeibare honing, geleverd door Meli® en drie koffielepeltjes (vijf milliliter). Of het mee te geven pakket honing bevatte of niet was op voorhand op basis van randomisatie bepaald. De randomisatie gebeurde via *randomization.com* (blokrandomisatie met twaalf blokken van tien,

seednummer 29346). De ouders kregen instructies van de huisarts en kregen ook een informatiebrief mee om alles later nog na te lezen.

De ouders werden gevraagd om eenmalig de eerste vragenlijst in te vullen met enkele algemene gegevens over hun kind. Nadien moesten ze dagelijks een vragenlijst invullen over de hoest van hun kind, liefst 's ochtends, te beginnen op de eerste dag dat ze bij de huisarts geweest zijn en dus nog voor de eventuele toediening van honing. Als het pakket geen honing bevatte, mochten de ouders doorgaan met standaard zorgen zoals aangegeven door hun huisarts (bijvoorbeeld neusspoeling, dampen,...). Indien het pakket een potje honing bevatte, werd gevraagd elke avond een koffielepel honing (vijf milliliter) aan hun kind te geven, ongeveer een half uur voor het slapen. Er werd nadruk gelegd op het belang van de tandjes te poetsen nadien om het risico op cariës te verminderen. De studieduur was drie opeenvolgende nachten. Op het einde werd aan de ouders van kinderen die honing hadden gekregen nog gevraagd om de laatste vragenlijst in te vullen. Die peilde naar de algemene indruk van honing als behandeling en naar bijwerkingen. Nadien konden de ouders de ingevulde vragenlijsten terugsturen met een voorgefrankeerde en geadresseerde enveloppe die mee in het pakket zat.

Data-analyse

Om met significantieniveau 5% en power van 80% een verschil in gemiddelde van de totale symptoomscore voor drie dagen (min 0 – max 90 punten) te kunnen vinden van 5 punten tussen de honing- en niet-honing-groep zijn 42 patiënten nodig in elke groep en rekening houdend met een maximale uitval van 30% dienen 60 patiënten ingesloten te worden of in totaal 120. Een verschil van 5 punten komt overeen met op elk van de vijf items van de betreffende vragenlijst in het dagboek op ten minste een dag een score die een punt lager is.

Voor de beoordeling van het effect van honing werden de data verwerkt met behulp van Microsoft Excel. Er werden grafieken opgesteld om het verschil in verloop van hoestgerelateerde klachten (i.e. frequentie, hinderlijkheid en ernst van de hoest en slaapkwaliteit van ouder en kind) te illustreren. Op de verschillen in hinder, ernst, frequentie van de hoest en in slaapkwaliteit van het kind en zijn/haar ouders tussen de dag van inclusie en (de ochtend van) de volgende dag gebeurden Student t-testen

om na te gaan of er een significant verschil kon aangetoond worden tussen de groep behandeld met honing en de controlegroep.

Ethiek

De studie werd goedgekeurd door het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen op 17/10/2016 onder het Belgisch Registratienummer B300201629853.

BELEMMERENDE EN FACILITERENDE FACTOREN

Uitkomstmaten

Er werd gepeild naar redenen bij rekruterende huisartsen om wel of geen kinderen in te sluiten in het onderzoek tijdens hun consultatie. Daarnaast werd gevraagd naar suggesties om gelijkaardig onderzoek in de toekomst te faciliteren.

Meetinstrumenten

Huisartsen werden na afloop van de studie gecontacteerd om te vragen naar problemen bij het insluiten van kinderen in de studie en wat daarvoor dan specifiek de reden was. Er werden eerst open vragen gesteld en nadien werden nog enkele suggesties voorgesteld waar de arts dan instemmend of ontkennend op kon antwoorden. De antwoorden werden tijdens een telefonisch gesprek genoteerd door de onderzoeker. Van de antwoorden op de open vragen werd een inhoudsanalyse gemaakt. De antwoorden op de suggesties werden geturfd.

Daarnaast werd ook gevraagd wanneer het net wel mogelijk was om kinderen in te sluiten in de studie om zo beter te kunnen begrijpen wat belangrijk is wanneer we een studie in de eerstelijnszorg willen opzetten.

Als laatste werd gevraagd of de rekruterende arts zelf nog suggesties had om het eenvoudiger te maken om kinderen in te sluiten voor wetenschappelijk onderzoek.

Data-analyse

Om de haalbaarheid van onderzoek in de eerstelijnszorg na te gaan, werd een kwantitatieve analyse gedaan van de bevraging waarom zij wel of geen kinderen ingesloten hadden in de studie. Meer bepaald werd een inhoudsanalyse gemaakt van de antwoorden die de rekruterende huisartsen gaven op de open vraag waarom zij wel of geen kinderen konden insluiten in de studie. De antwoorden werden samengevat op basis van inhoud en werden in categorieën verdeeld. Wanneer een antwoord binnen een categorie paste, werd dit geturfd. De antwoorden op de voorgestelde suggesties werden ook geturfd en kwantitatief geanalyseerd.

RESULTATEN

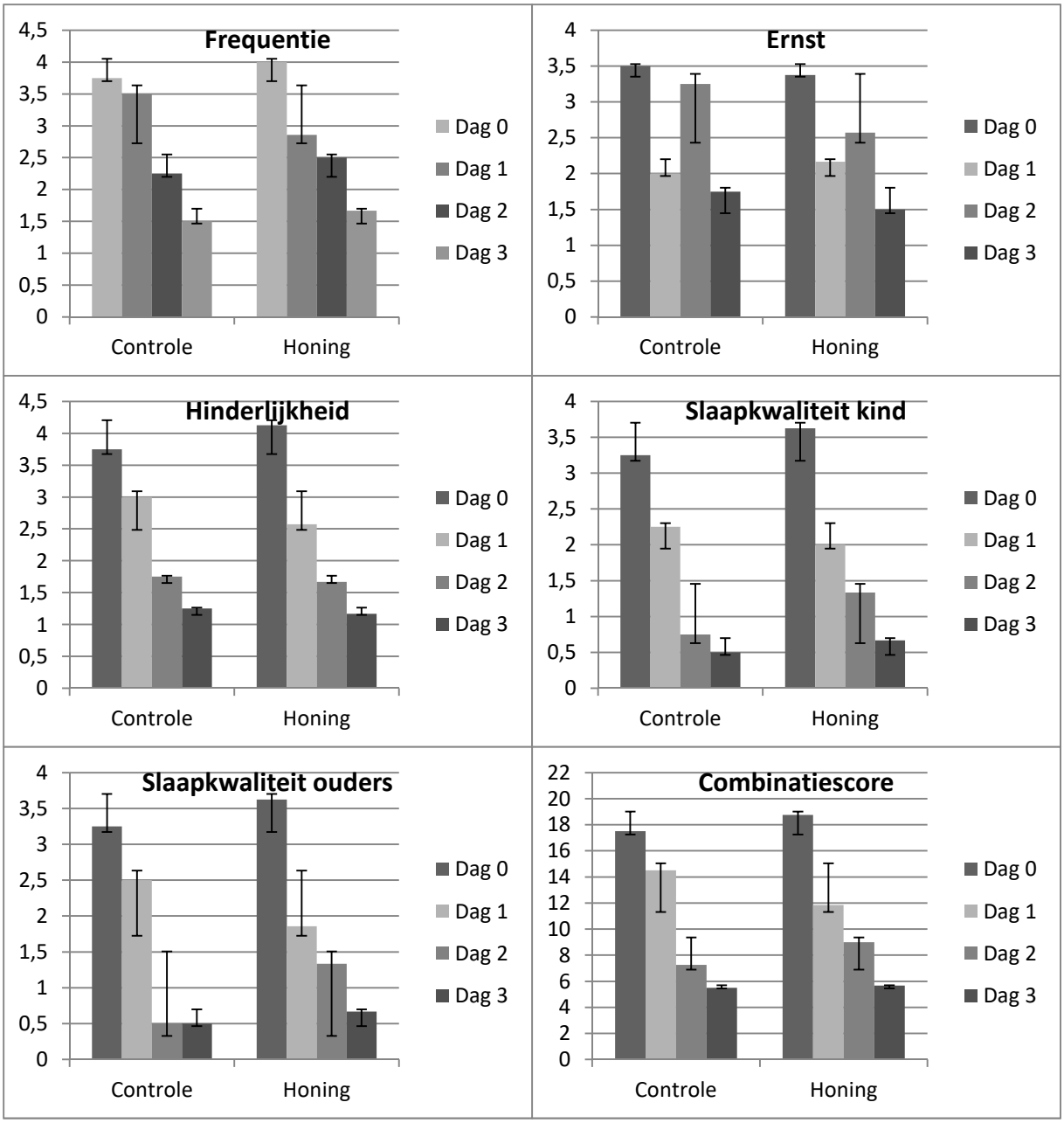
RCT

Er werden 27 kinderen ingesloten in de RCT door negentien huisartsen. Hiervan stuurden twaalf ouders de vragenlijsten terug. Tien daarvan waren volledig en correct ingevuld. Van de twaalf kinderen waarvan we resultaten hebben, werden er acht behandeld met honing en vier met standaard zorgen. Twee kinderen zijn gestopt met het gebruik van honing nadat bij één kind (leeftijd drie jaar) werd vastgesteld dat het toch leed aan een ernstigere ziekte en daarom verdere behandeling noodzakelijk was en een ander (leeftijd twee jaar) de honing niet lustte en niet meer wilde meewerken. De deelnemende kinderen waren vergelijkbaar wat betreft algemene kenmerken (zie Tabel 2).

		Honing	Geen honing
Beoordelaar	Vader	0	0
	Moeder	6	4
	Andere	0	0
Geslacht kind	Man	2	2
	Vrouw	4	2
Leeftijd kind in jaren, gemiddelde (SD); range 1-10		5,33 (± 3,83)	4,75 (± 2,22)
Duur van de hoest in dagen, gemiddelde (SD); range 2-14		5,33 (± 3,14)	9,25 (± 4,57)
Gemiste schooldagen, gemiddelde (SD); range 0-3		0,8 (± 1,30)	0,75 (± 1,5)
Gemiste werkdagen ouder, gemiddelde (SD); range 0-1,5		0,25 (± 0,57)	0,25 (± 0,5)
Gemiste werkdagen partner, gemiddelde (SD); range 0-2		0 (± 0)	0,5 (± 1)
Aantal artsbezoeken voor deze hoest, gemiddelde (SD); range 0-2		0,6 (± 0,55)	1,25 (± 0,5)

Tabel 2: Basiskenmerken van tien kinderen die meededen aan de studie met volledige respons

In Figuur 2 worden de resultaten bij kinderen in de honinggroep vergeleken met de controlegroep over het verloop van vier dagen. In beide groepen is er een geleidelijke daling van de hoestgerelateerde klachten over het verloop van enkele dagen, behalve wanneer het gaat over de ernst van de hoest.



Figuur 2: Verloop van de symptoomscores (uitgedrukt in punten op een 7-punt Likert schaal) in functie van de tijd (met standaarddeviatie)

In Tabel 3 wordt het verschil in symptoomscore weergegeven tussen de dag van inclusie en (de ochtend van) de volgende dag voor zowel de honinggroep als de controlegroep voor de verschillende variabelen. Met behulp van gepaarde t-testen met gelijke variabelen, werd bepaald of de verschillen in symptoomscore tussen de dag van inclusie en (de ochtend van) de volgende dag statistisch significant verschillend zijn tussen de honingroep en de controlegroep. Bij een klassiek significantieniveau van 0,05 zijn er geen statistisch significante verschillen. Bij een significantieniveau van 0,10 is er alleen een significant verschil in hoestfrequentie tussen de honinggroep en de controlegroep.

Variabele Gemiddelde verschil tussen dag van inclusie en de volgende dag in	Honinggroep	Controlegroep	Verschil honing- en controlegroep	P-waarde
hoestfrequentie	-1	-0,25	-0,75	0,08
ernst van de hoest	-0,67	-0,25	-0,42	0,39
hinderlijkheid van de hoest	-1,5	-0,75	-0,75	0,22
slaapkwaliteit van het kind	-1,67	-1	-0,67	0,37
slaapkwaliteit van de ouder	-1,83	-0,75	-1,08	0,12
combinatiescore	-6,67	-3	-3,67	0,15

Tabel 3: Vergelijking van verschillen in symptoomscores tussen honinggroep en controlegroep

BELEMMERENDE EN FACILITERENDE FACTOREN

Er werden zeven huisartsen bevraagd naar de haalbaarheid van de studie, alle zeven waren vrouwen. Er werd eerst de open vraag gesteld waar zij moeilijkheden ondervonden bij het insluiten van kinderen in de studie. Als we een inhoudsanalyse maken van de antwoorden, kunnen we de antwoorden samenvatten in verschillende categorieën (Tabel 4).

Reden	Arts 1	Arts 2	Arts 3	Arts 4	Arts 5	Arts 6	Arts 7	TOTAAL
De arts had het te druk	X		X		X	X	X	5
De arts was de studie vergeten	X		X	X	X	X	X	6
Er was een taalbarrièrre	X							1
De arts was geen voorstander van honing (te zoet, veroorzaakt cariës)	X							1
De arts schatte de ouders niet in staat/niet bereid tot deelname	X		X				X	3
De behandeling met honing is niet volgens de huidige richtlijnen	X							1
De meeste patiënten hadden reeds honing geprobeerd als behandeling voor de arts te consulteren		X			X			2
De arts twijfelde of honing wel aanvaardbaar zou zijn voor de patiënt			X					1
De arts was verveeld met de idee dat de controlegroep geen behandeling krijgt			X				X	2
Er werden weinig/geen kinderen gezien binnen de inclusiecriteria				X		X		2
De patiënten waren weigerachtig						X		1

Tabel 4: Antwoorden van rekruterende huisartsen op de open vraag waarom het soms niet lukte om kinderen in te sluiten

De voornaamste reden om geen kinderen in te sluiten in de studie, was dat de artsen het vergaten. Daarmee samenhangend en ook vaak vermeld, was de drukte in de praktijk, waarbij ze specifieerden dat hoestende kinderen vooral tijdens de winterperiode gezien worden, wanneer het het drukst is in de huisartsenpraktijk. Als derde voornaamste reden werd gezegd dat artsen zelf al vaak de inschatting maakten dat patiënten niet zouden willen deelnemen aan de studie, zonder dat bij de patiënt of de ouders te verifiëren. Zij gebruikten voor hun inschatting de kennis die ze hadden over de patiënten, waarbij ze bijvoorbeeld afgingen op vorige adviezen die niet gevolgd werden. Andere redenen werden minder vaak spontaan vermeld.

Nadat de artsen de kans hadden gekregen om op de open vraag te antwoorden, werden nog enkele redenen gesuggereerd waarbij de arts instemmend of ontkennend kon antwoorden of dit een reden was om geen kinderen in te sluiten. De resultaten worden weergegeven in Tabel 5. Hierin stellen we vast dat opnieuw een gebrek aan tijd of de drukte in de praktijk één van de hoofdredenen is om geen kinderen in te sluiten tijdens de consultatie. Geen enkele arts vond het gebrek aan financiële compensatie of compensatie op een andere manier een reden om geen kinderen in te sluiten in de studie.

Reden	**Arts 1**	**Arts 2**	**Arts 3**	**Arts 4**	**Arts 5**	**Arts 6**	**Arts 7**	**TOTAAL**
Geen tijd/ te druk	X	X	X	X	X	X	X	7
Geen compensatie voorzien (financieel of anders)								0
Geen kinderen gezien binnen de inclusiecriteria				X	X	X		3
Geen interesse in honing als behandeling	X							1
Verveeld met de idee dat de controlegroep geen behandeling krijgt		X	X			X	X	4
Taalbarrièrre	X							1

Tabel 5: Antwoorden van rekruterende artsen op gesloten vragen naar redenen waarom het soms niet lukte om kinderen in te sluiten

Vervolgens werd aan de artsen gevraagd in welke situaties zij het wel mogelijk vonden om kinderen in te sluiten. Antwoorden hierop waren dat ze ten eerste kinderen moesten zien op de raadpleging die voldeden aan de inclusiecriteria en niet werden uitgesloten door de exclusiecriteria. Daarnaast gaven veel artsen het antwoord dat ze er toevallig op dat moment net aan moesten denken. Sommigen

gebruikten hiervoor visuele herinneringen zoals een pakket met studiemateriaal op hun bureau zetten, een informatiebrief op hun bureau,... Anderen probeerden zichzelf en collega's er wekelijks aan te herinneren tijdens een teamvergadering. Sommige artsen ervoeren dat het makkelijker was om kinderen in te sluiten tijdens een raadpleging op afspraak in vergelijking met een vrije raadpleging. Dit was dan voornamelijk omdat ze meer tijd hadden voorzien voor afspraken en omdat ze niet wilden dat andere patiënten te lang moesten wachten tijdens de vrije raadpleging. Ouders werden sneller gevraagd om deel te nemen aan de studie indien de arts de ouders al kende van vorige consulten en er een betere vertrouwensband was tussen de arts en de ouders of het kind. Artsen spraken sneller ouders aan voor deelname indien ze op voorhand de kans redelijk groot inschatten dat de ouders zouden deelnemen. Dit waren vooral ouders waarvan de arts wist dat ze meestal therapietrouw waren en ook ouders die niet graag medicamenteus behandeld worden en liever alternatieve therapie krijgen. Volgens één arts was het enthousiasme over de studie ook een factor waarom het vlot ging om kinderen te includeren.

Als laatste werd nog aan de rekruterende huisartsen gevraagd of zij suggesties hadden om gelijkaardig onderzoek in de toekomst vlotter te laten verlopen. Er werd gesuggereerd om informatiefolders te maken die men in de wachtzaal kon leggen zodat ouders van hoestende kinderen al voor de consultatie bij de huisarts op de hoogte waren van de studie. Een andere suggestie was om het studie- en interventiemateriaal te vertalen in verschillende talen. Dit zou vooral nuttig kunnen zijn in regio's waar veel anderstalige patiënten komen. Eén van de artsen gaf ook de suggestie om kinderen niet in te sluiten bij de huisarts, maar bij de apotheker, aangezien veel ouders reeds op voorhand vrij verkrijgbare hoestsiropen gaan halen in de apotheek. Als zij dan uiteindelijk bij de huisarts komen, is de kans groter dat het kind ernstig ziek is en dus niet valt binnen de inclusiecriteria.

DISCUSSIE

INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN

RCT

In deze studie kon geen duidelijke meerwaarde aangetoond worden van honing ten opzichte van geen behandeling, behalve mogelijk voor de frequentie van de hoest (p-waarde 0,08). De onderzoekers beschouwden een verschil van meer dan één punt op de 7-punt Likertschaal als klinisch significant, waardoor dus geen enkel klinisch significant verschil kon worden aangetoond. Het aantal patiënten dat ingesloten werd in deze studie was onvoldoende groot om een effect van honing aan te tonen. Er zal meer onderzoek moeten gebeuren met een groter aantal kinderen om de plaats van honing in de behandeling van acute hoest in de eerste lijn te bepalen.

In deze studie werden geen bijwerkingen gerapporteerd. In andere studies vindt men milde bijwerkingen zoals hyperactiviteit, nervositeit, slapeloosheid, slaperigheid, buikpijn, nausea en braken. Honing kan wel schadelijk zijn voor de tanden, waardoor nadruk moet gelegd worden op het tandenpoetsen na toediening van honing. Aangezien honing ook veel suikers bevat, is er theoretisch ook een risico op obesitas, maar als men zich houdt aan de gebruikelijke hoeveelheden, schatten wij dit risico zeer gering in. We kunnen dus aannemen dat honing een veilig product is en geven op deze manier steun aan de mogelijkheid van huis-tuin-en-keukenmiddeltjes in de huisartsgeneeskunde.

Belemmerende en faciliterende factoren

Wat betreft de haalbaarheid van een grote studie in de huisartsenpraktijk, lijkt onderzoek in de eerstelijnszorg moeilijk te verwezenlijken. Hierbij spelen verschillende factoren een rol. Vooral tijdsgebrek of het vergeten van de studie op het moment dat kinderen in de praktijk komen, zijn hierbij belangrijke factoren. Faciliterende factoren zijn onder andere het enthousiasme van de rekruterende arts en visuele herinneringen in het zicht van de arts. Het insluiten van kinderen wordt gemakkelijker wanneer de arts over meer tijd beschikt, zoals bijvoorbeeld bij het werken op afspraak

in plaats van met een vrije raadpleging. Daarnaast is ook de band tussen de ouders van het kind en de rekruterende arts van belang. Wanneer de arts gemakkelijk kan inschatten dat de ouders bekwaam zijn om de studierichtlijnen op te volgen, is hij sneller geneigd het kind in te sluiten in de studie.

VERGELIJKING MET BESTAANDE LITERATUUR

RCT

Wanneer we de resultaten van deze studie vergelijken met de beschikbare literatuur, merken we op dat voldoede power ontbreekt aan deze studie om vorige resultaten te bevestigen of weerleggen. De conclusie van vorige studies is meestal dat honing niet slechter is dan de meest gebruikte antitussiva en beter is dan geen behandeling, maar dat verder onderzoek nodig is.

Belemmerende en faciliterende factoren

Wat de haalbaarheid betreft, kunnen we dit onderzoek vergelijken met onderzoek dat gebeurde in een masterproef ter verkrijging van het diploma van master in de geneeskunde(17), waarin ook reeds naar haalbaarheid van onderzoek in de eerstelijnszorg werd gekeken. Hierin werd vooral gekeken naar hoeveel artsen gecontacteerd moesten worden alvorens er één instemde om deel te nemen aan de studie, terwijl in dit onderzoek meer gekeken wordt naar de factoren die meespelen bij het insluiten van kinderen. Uit beide onderzoeken kan wel geconcludeerd worden dat het niet eenvoudig is om huisartsen zonder meer te vragen om patiënten in te sluiten voor wetenschappelijk onderzoek.

STERKTES EN ZWAKTES VAN DE STUDIE

RCT

Buiten het gebrek aan power door het kleine aantal deelnemers, had deze studie nog enkele gebreken. Er werd in de controlegroep geen placebo gegeven, waardoor de effectbeoordelaars niet blind waren voor de interventie. Dit zou een bias kunnen opleveren in het voordeel van honing.

Verder kon de arts door het gewicht van de pakketten te beoordelen, gericht toewijzen aan wie hij honing meegaf en aan wie niets. Zo zou hij ook het effect kunnen beïnvloeden op twee manieren. Enerzijds omdat er een preselectie gebeurt van de patiënten die honing krijgen en degene die dit niet krijgen, anderzijds kan hij de beoordeling door de ouders van de patiënten al positief of negatief beïnvloeden door zijn eigen enthousiasme over honing.

Het voordeel aan het niet blinderen van de arts en de beoordelaar is dat deze situatie zo veel mogelijk gelijkt op de problematiek waarmee de huisarts dagelijks geconfronteerd wordt. Wanneer op dit moment een hoestend kind op de raadpleging komt, zou hij dat kind eigenlijk zonder behandeling naar huis moeten sturen aangezien antitussiva afgeraden worden. We probeerden dus de reële situatie na te bootsen waarbij we wilden aantonen dat honing geven beter is dan dit niet doen.

Belemmerende en faciliterende factoren

Geen enkele arts gaf aan dat het ontbreken van een (financiële) compensatie een rol speelde wanneer er geen kinderen ingesloten werden. Hoewel er verzekerd was dat de resultaten anoniem verwerkt zouden worden, kan enige bias niet uitgesloten worden aangezien de vragen aan de rekruterende artsen werden gesteld door de onderzoeker.

MOGELIJKHEDEN VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Hoestende kinderen worden vooral gezien tijdens de winterperiode, wanneer het meestal drukker is voor de huisarts. Dit maakt het moeilijk om het probleem van tijdsgebrek bij de rekruterende huisartsen op te lossen. Eventueel kan gewerkt worden met een studie-ondersteunende praktijkmedewerker die kan uitleggen wat de studie inhoudt aan de ouders en de ingesloten kinderen kan opvolgen. Dit neemt echter niet weg dat de huisarts nog steeds moet beoordelen of de kinderen voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria.

Aangezien het vergeten van de studie ook een belangrijke factor is bij huisartsen om geen kinderen in te sluiten, zou men kunnen veronderstellen dat het gebruiken van herinneringsmateriaal voor de rekruterende huisartsen kan helpen. Helaas ondervonden de meeste artsen in de praktijk dat ze zelfs dan vergaten om kinderen in te sluiten. Veel artsen hadden reeds herinneringsmateriaal op hun bureau staan tijdens de consultatie zonder dat dit veel baatte.

Eén van de ondervraagde artsen gaf als suggestie om gelijkaardig onderzoek op te zetten bij de apotheker aangezien sommige ouders geen huisarts bezoeken voor hun hoestende kind. Dit lijkt een zeer interessant voorstel om een grote groep kinderen te bereiken die kunnen voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria.

BELANGENVERMENGING

De honing die in deze studie gebruikt werd, was geleverd door Meli®. Meli® was echter op geen enkele wijze betrokken bij het studiedesign, de verwerking, interpretatie of rapportering van de resultaten.

CONCLUSIE

Uit eerder onderzoek konden we reeds vermoeden dat honing even goed werkt als de meeste antitussiva (zoals dextrometorphan en diphenhydramine) en beter is dan geen behandeling. Meer onderzoek is echter nodig om de exacte plaats van honing voor acute hoest bij kinderen in de eerste lijn te bepalen ten opzichte van standaard zorg. Honing is een goedkoop en natuurlijk product met weinig ernstige bijwerkingen en is voor iedereen beschikbaar. Het zou een veelbelovend alternatief kunnen zijn voor huisartsen die een symptomatische behandeling zoeken voor hoestende kinderen of om aan ouders voor te stellen als manier van zelfzorg.

We kunnen besluiten dat het onderzoek zoals wij het wilden doen moeilijk haalbaar is in de huisartsenpraktijk, waarschijnlijk vooral omwille van tijdsdruk bij de rekruterende huisartsen. Een oplossing hiervoor zou een praktijkmedewerker of zelfs een speciale onderzoeksmedewerker kunnen zijn die helpt bij het includeren van kinderen in de studie en de huisartsen en deelnemers opvolgt. Een andere oplossing is om aan apothekers te vragen om kinderen te includeren. Dat zal mogelijk leiden tot een grotere groep van deelnemende kinderen zodat de bewijskracht van een dergelijk onderzoek stijgt.

REFERENTIES

1. FAGG. Geneesmiddelen gebruikt tegen hoest en verkoudheid bij kinderen: herziening van de baten-risicoverhouding en nieuwe maatregelen. 2012.
2. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(12):1140-6.
3. Depauw L, Gilis B. Honing voor acute hoest bij kinderen. Huisarts Nu. 2012;41(3):94.
4. Werner A, Laccourreye O. Honey in otorhinolaryngology: when, why and how? Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011;128(3):133-7.
5. Al-Waili NS, Saloom KY. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. Eur J Med Res. 1999;4(3):126-30.
6. Al-Waili NS, Saloom KS, Al-Waili TN, Al-Waili AN. The safety and efficacy of a mixture of honey, olive oil, and beeswax for the management of hemorrhoids and anal fissure: a pilot study. Scientific World Journal. 2006;6:1998-2005.
7. Al-Waili NS. Topical application of natural honey, beeswax and olive oil mixture for atopic dermatitis or psoriasis: partially controlled, single-blinded study. Complement Ther Med. 2003;11(4):226-34.
8. Al-Waili NS. An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil and beeswax mixture: an open pilot study. Complement Ther Med. 2004;12(1):45-7.
9. Shukrimi A, Sulaiman AR, Halim AY, Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. Med J Malaysia. 2008;63(1):44-6.
10. Jull A, Walker N, Parag V, Molan P, Rodgers A, collaborators HaALUTt. Randomized clinical trial of honey-impregnated dressings for venous leg ulcers. Br J Surg. 2008;95(2):175-82.
11. Bittmann S, Luchter E, Thiel M, Kameda G, Hanano R, Längler A. Does honey have a role in paediatric wound management? Br J Nurs. 2010;19(15):S19-20, S2, S4.
12. Baghel PS, Shukla S, Mathur RK, Randa R. A comparative study to evaluate the effect of honey dressing and silver sulfadiazene dressing on wound healing in burn patients. Indian J Plast Surg. 2009;42(2):176-81.
13. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. Burns. 1998;24(2):157-61.
14. Ozlugedik S, Genc S, Unal A, Elhan AH, Tezer M, Titiz A. Can postoperative pains following tonsillectomy be relieved by honey? A prospective, randomized, placebo controlled preliminary study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70(11):1929-34.
15. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol. 2009;123(2):223-8.
16. Al-Waili NS. Topical honey application vs. acyclovir for the treatment of recurrent herpes simplex lesions. Med Sci Monit. 2004;10(8):MT94-8.
17. Depauw L, Gilis B. Honing voor acute hoest bij kinderen: pilootstudie: Universiteit Antwerpen; 2015.
18. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD007094.
19. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. J Altern Complement Med. 2010;16(7):787-93.
20. Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics. 2012;130(3):465-71.

21. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Varrasi G, Di Lorenzo G, Simeone G, et al. Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(5):449-55.
22. Ayazi P, Mahyar A, Yousef-Zanjani M, Allami A, Esmailzadehha N, Beyhaghi T. Comparison of the Effect of Two Kinds of Iranian Honey and Diphenhydramine on Nocturnal Cough and the Sleep Quality in Coughing Children and Their Parents. PLoS One. 2017;12(1):e0170277.
23. Cohen HA, Hoshen M, Gur S, Bahir A, Laks Y, Blau H. Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: a randomized, single-blinded, multicenter study. World J Pediatr. 2017;13(1):27-33.
24. Cox N, Hinkle R. Infant botulism. Am Fam Physician. 2002;65(7):1388-92.
25. Hartnick CJ, Zurakowski D, Haver K. Validation of a pediatric cough questionnaire. Ear Nose Throat J. 2009;88(11):1213-7.

Honing voor acute hoest bij kinderen

Vragenlijsten deelnemers

Beste deelnemer,

Hierna volgt een dagboek waarin u op eenvoudige wijze de resultaten van deze studie kan noteren. Het dagboek bestaat uit 3 delen: eerst volgt een algemene vragenlijst met enkele vragen over uw kind zoals o.a. geslacht, leeftijd. Deel 2 bestaat uit 4 identieke vragenlijsten over de hoest van uw kind en de slaapkwaliteit van u en uw kind. Het is de bedoeling dat u de eerste van deze 4 vragenlijsten invult op de dag dat u naar de huisarts bent geweest en het studiepakket meegekregen heeft. De volgende 3 vragenlijsten vult u de volgende 3 dagen ’s ochtends in. Ook wanneer uw kind geen honing heeft gekregen, is het belangrijk de vragenlijsten in te vullen om ons toe te laten het verschil met honing te meten. Op het einde vindt u een laatste vragenlijst met open vragen die polsen naar o.a. uw mening over honing als behandeling voor hoest.

Alvast bedankt voor uw medewerking.

Algemene vragen (dag 1)

Deze vragen gaan over enkele algemene kenmerken van uw zoon/dochter. Gelieve deze zo volledig mogelijk en duidelijk in te vullen.

Wat is uw relatie tot het kind (schrappen wat niet past): moeder / vader / andere: ....

Datum van vandaag: ...../...../..... (DD/MM/JJJJ)

Geboortedatum: ...../...../..... (DD/MM/JJJJ)

Geslacht (schrappen wat niet past): M / V

Ethnische origine (schrappen wat niet past): Kaukasisch / Aziatisch / Afrikaans

Hoeveel dagen hoest uw kind al? .....

Heeft uw kind al iets genomen tegen de hoest? Zo ja, wat? .....

.....

.....

Hoeveel schooldagen heeft uw kind gemist door zijn/haar ziekte? .....

Hoeveel werkdagen heeft u gemist door de ziekte van uw kind? .....

En uw partner? .....

Hoeveel keer zag de huisarts (of andere medische specialist) uw kind voor deze hoest? .....



Vragenlijst dag 1 datum: .../.../..... uur: .....

Deze vragen gaan specifiek over de last die de ziekte veroorzaakt. Gelieve deze vragenlijst in te vullen op de dag dat u dit pakket gekregen heeft en voor eventuele toediening van honing. Dit is dag 1, vul de volgende dagen de andere vragenlijsten in op ongeveer hetzelfde moment van de dag en dit 4 keer in totaal (dag 1 t.e.m. 4). Het betreft steeds de toestand van de afgelopen nacht.

- Hoe frequent hoest uw kind?

□$_6$ Voortdurend □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe ernstig is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel ernstig □$_4$ Ernstig □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe hinderlijk is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel hinderlijk □$_4$ Hinderlijk □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd de slaap van uw kind beïnvloed door de hoest?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd uw slaap beïnvloed door de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet



Vragenlijst dag 2 datum: .../.../..... uur: .....

- Hoe frequent hoest uw kind?

□$_6$ Voortdurend □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe ernstig is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel ernstig □$_4$ Ernstig □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe hinderlijk is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel hinderlijk □$_4$ Hinderlijk □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd de slaap van uw kind beïnvloed door de hoest?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd uw slaap beïnvloed door de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet



Vragenlijst dag 3 datum: .../.../..... uur: .....

- Hoe frequent hoest uw kind?

□$_6$ Voortdurend □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe ernstig is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel ernstig □$_4$ Ernstig □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe hinderlijk is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel hinderlijk □$_4$ Hinderlijk □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd de slaap van uw kind beïnvloed door de hoest?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd uw slaap beïnvloed door de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet



Vragenlijst dag 4 datum: .../.../..... uur: .....

- Hoe frequent hoest uw kind?

□$_6$ Voortdurend □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe ernstig is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel ernstig □$_4$ Ernstig □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- Hoe hinderlijk is de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel hinderlijk □$_4$ Hinderlijk □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd de slaap van uw kind beïnvloed door de hoest?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet

- In welke mate werd uw slaap beïnvloed door de hoest van uw kind?

□$_6$ Extreem □$_5$ Heel veel □$_4$ Veel □$_3$ Matig □$_2$ Een beetje □$_1$ Weinig □$_0$ Niet



Algemene vragen (dag 4)

Wat was uw algemene indruk van de behandeling met honing?

.....

.....

.....

Ondervond u moeilijkheden bij het toedienen van de honing? (bv. uw zoon/dochter vond het niet lekker, werkte niet mee,…)

.....

.....

.....

Had uw kind bijwerkingen na het toedienen van honing? Welke?

.....

.....

.....

Zou u honing opnieuw gebruiken de volgende keer dat uw zoon/dochter hoest? Waarom (niet)?

.....

.....

.....

Zou u honing aanraden aan andere ouders wiens kind hoest? Waarom (niet)?

.....

.....

.....

Vond u het aanvaardbaar om honing voorgeschreven te krijgen door uw huisarts?

.....

.....

.....

Heeft u nog andere opmerkingen?

.....

.....



UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
COMITE VOOR MEDISCHE ETHIEK

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

Dr. S. Coenen
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

Honing voor acute hoest bij kinderen: een pragmatisch gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (manama huisartsgeneeskunde Barbara Gilis)

Belgisch Registratienummer: B300201629853

datum	ons kenmerk	contact
17/10/2016	16/9/101	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 17/10/2016 .

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- Bewijs van "no-fault" verzekering dd. 6/10/2015
  Amlin Europe nv, polisnr 199.535.692 signed by J. Van Hecke
- CV onderzoeker
  Barbara Gilis
- Informatie- en toestemmingsformulier NL aangepaste versie dd. 29/02/2016
  Informatiebrief arts versie 1.9 dd. 27/03/2016
  ICF deelnemers versie 1.15 dd. 22/09/2016
- Protocol aangepaste versie dd. 6/10/2016
  Versie 1.9
- Dagboek dd. 29/02/2016
  Versie 2.6

De volgende opmerkingen werden nog gemaakt:

1) Het Ethisch comité is van mening dat er ook een informatie- en toestemmingsformulier voor kinderen voorzien moet worden. Kinderen zullen inderdaad nooit alleen aan een studie deelnemen maar dat mag geen reden zijn om voor hen geen aangepast formulier te voorzien. Gelieve het ethisch comité dus nog een informatieformulier voor kinderen onder 12 jaar te bezorgen.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

datum
17/10/2016

ons kenmerk
16/9/101

contact
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
- o Nooit opgestart
- o Vroegtijdig stopgezet
- o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen

datum: 17/10/2016

ons kenmerk: 16/9/101

contact:
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 23/08/2016.
Deze studie werd besproken op vergadering van 17/10/2016.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	M	+
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	V	-
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	-
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	+
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	-
HUIZING Manon	Oncoloog	V	-
MICHIELS Barbara	Huisarts	V	+
SMETS Erika	Oftalmoloog	V	+
VAN BORTEL Paulus	Filosoof	M	-
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	V	+
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	+
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	+
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
Toegevoegde leden UA			
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	V	+
DECKERS Lara	Medewerkster Dep. Onderzoek	V	+
MICHIELSEN Peter	Gastro-enteroloog	M	+
Uitgenodigde Experten			
GOETHALS Sofie	Biobank manager	V	+
HENS Kristien	Ethicus	V	-
LEMMENS Katrien	Farmacoloog	V	-
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	+
MAMPAEY Els	Psychologe	V	+
MICHIELSENS Inge	Jurist	V	-
NORGA Koenraad	Pediater	M	-
STRUYF Filip	Kinesitherapeut	M	-
THEUNIS Bea	Apotheker	V	-
VAN BOGAERT Peter	Docent UA - verpleeg- en vroedkunde	M	+

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.

The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures.

Honing voor acute hoest bij kinderen:

een pragmatisch gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

Protocol

Doel van het onderzoek
Het onderzoek dient om na te kijken of honing een effectief en veilig middel is tegen acute hoest bij kinderen die bij de huisarts komen met deze klacht. Antitussiva zijn contra-indiceerd voor kinderen jonger dan 6 jaar, en worden sterk afgeraden aan kinderen tussen 6 en 12 jaar. Honing zou een goed alternatief vormen om aan kinderen met acute hoest te geven. Honing is immers een natuurlijk product, zonder bijwerkingen, dat de hoest kan verzachten en lekker smaakt.(1-6)

Onderzoeksvraag
Is honing een effectieve en veilige behandeling voor acute hoest bij kinderen?

Uitkomstmaten
Primaire uitkomstmaat: gemiddelde gecombineerde symptoomscore op het einde van de interventie
Secundaire uitkomstmaten:

- gemiddelde hoestfrequentiescore op het einde van de interventie
- gemiddelde hoesthinderlijkheidscore op het einde van de interventie
- gemiddelde ernstscore van de hoest op het einde van de interventie
- gemiddelde slaapkwaliteitscore van het kind op het einde van de interventie
- gemiddelde slaapkwaliteitscore van de ouder(s) op het einde van de interventie
- gerapporteerde bijwerkingen

Initiatiefnemers
Barbara Gilis is afgestuurd als arts aan de Universiteit Antwerpen in 2015 en voert nu deze studie uit in kader van haar manamaopleiding Huisartsgeneeskunde. Zij volgde online een cursus Good Clinical Practice. Deze studie gebeurt onder begeleiding van Prof. Samuel Coenen en Prof. Roy Remmen, verbonden aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen.

Rekrutering deelnemers
Vlaamse huisartsen of huisartsen in opleiding zullen worden gecontacteerd met de vraag of zij patiënten die in aanmerking komen voor deze studie, willen inlichten en includeren. Er wordt verwacht dat zij mogelijke deelnemers informeren en dat zij, na het verkrijgen van geïnformeerde toestemming, pakketten uitdelen die al dan niet honing bevatten.

Aantal deelnemers
Om met significantieniveau 5% en power van 80% een verschil in gemiddelde van de totale symptoomscore voor drie dagen (min 0 – max 90 punten) te kunnen vinden van 5 punten tussen de honing- en niet-honing-groep zijn 42 patiënten nodig in elke groep en rekening houdend met een maximale uitval van 30% dienen 60 patiënten ingesloten te worden of in

totaal 120. Een verschil van 5 punten komt overeen met op elk van de vijf items van de betreffende vragenlijst in het dagboek op ten minste een dag een score die een punt lager is.

Inclusiecriteria
Kinderen worden geselecteerd op basis van leeftijd (1-12 jaar) en acute hoest (die minder dan 3 weken aanhoudt).

Exclusiecriteria
Kinderen jonger dan 1 jaar of ouder dan 12, kinderen die al langer dan 3 weken hoesten en kinderen die allergisch zijn aan honing mogen niet deelnemen aan de studie, net zoals kinderen met bijkomende ernstige longaandoeningen zoals astma, pneumonie...

Randomisatie
De randomisatie gebeurt via een computerprogramma (randomization.com). Verschillende huisartsen zal gevraagd worden 10 kinderen te includeren in de studie, waarvan sommige worden toegewezen aan de gebruikelijke behandeling met honing (interventie) en andere aan een gebruikelijke behandeling zonder honing (controle). De huisarts kan deze toewijzing niet beïnvloeden. Om tussen interventie- en controlegroep een gelijke verdeling van de gebruikelijke behandelingen te waarborgen zal er een blokrandomisatie gebeuren van 12 blokken van 10.

Blindering
Rekruterende artsen zullen niet geblindeerd zijn voor de interventie. De inhoud van de pakketten is niet zichtbaar bij het uitdelen, maar aan het gewicht van de pakketten kan wel afgeleid worden of het pakket honing bevat of geen behandeling. Hiermee willen we de factor meerekenen waarbij de arts mogelijk al dan niet bewust de effectbeoordelaar beïnvloedt, zoals dat ook in de praktijk gebeurt.
Effectbeoordelaars (i.e. ouders of voogd van deelnemende kinderen) zullen niet blind zijn voor de interventie.
Resultaten zullen gecodeerd bij de onderzoekers terugkomen opdat de resultaten geblindeerd beoordeeld kunnen worden.

Beschrijving interventie
Deelnemers krijgen een pakket mee naar huis, waarin ofwel honing zit ofwel geen behandeling.
Het pakket bevat ook een kort dagboek, dat bestaat uit drie delen. Het eerste deel is een vragenlijst met algemene gegevens over het kind (zoals o.a. leeftijd en geslacht). Het tweede deel van het dagboek bestaat uit vier identieke vragenlijsten over de hoest (frequentie, ernst en hinderlijkheid van de hoest) en slaapkwaliteit van ouders en kind. Deze vragenlijsten dienen elke dag in de ochtend ingevuld te worden gedurende vier opeenvolgende dagen en handelen over de hoest en slaapkwaliteit van de afgelopen nacht. Op het einde van de observatieperiode wordt in het derde deel van het dagboek ook nog een vragenlijst ingevuld die peilt naar de algemene indruk over het gebruik van honing als behandeling. Als alle vragenlijsten zijn ingevuld, moeten ze worden opgestuurd naar de onderzoekers in een gefrankeerde en geadresseerde enveloppe.

Risico's en bijwerkingen

Er zijn geen risico's bekend, indien met zich houdt aan de exclusiecriteria. Kans op bijwerkingen (hyperactivitiet, nervositeit, slapeloosheid, slaperigheid, buikpijn, misselijkheid, braken en cariës) is zeer klein.

Analyse van de resultaten

De verkregen resultaten zullen verzameld, geanalyseerd en vergeleken worden met behulp van SPSS, en uiteindelijk worden verwerkt in een wetenschappelijk verslag dat eventueel zal worden verwerkt tot een artikel voor publicatie.

Statistische vergelijking van variabelen tussen de twee groepen, een groep die honing krijgt en een groep die niets krijg, zal gebeuren met de X^2-test voor nominale variabelen en variantieanalyse (ANOVA) voor continue variabelen.

Gemiddelde verschillen in scores tussen de interventiegroep en de controlegroep en hun 95%-betrouwbaarheidsinterval zullen weergegeven worden. Een P-waarde van <0.05 wordt als statistisch significant. Het verschil in symptoomscores voor en na interventie tussen de interventiegroep en de controlegroep zal geanalyseerd worden met student *t* testen.

Gebruik van patiëntengegevens

Alle informatie, inclusief persoonlijke informatie, zal vertrouwelijk worden behandeld. Namen zullen niet in publicaties verschijnen. Inzage door de deelnemer in zijn gegevens is steeds mogelijk. Deelnemers kunnen op elk moment de studie verlaten zonder dat zij daarvoor een reden moeten opgeven.

Ethische aspecten van de studie

De studieopzet is goedgekeurd door de Commissie voor Medische Ethiek van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen. Alle deelnemers zijn verzekerd door de Universiteit Antwerpen tijdens de volledige duur van de studie (maart 2016 tot en met juni 2017).

Registratie

De studie zal geregistreerd worden op clinicaltrials.gov.

Referenties:

1. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2007;161(12):1140-6.
2. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. Journal of Alternative & Complementary Medicine. 2010;16(7):787-93.
3. Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics. 2012;130(3):465-71.
4. Oduwole O, Meremikwu M, Oyo-Ita A, Udoh E. Honey for acute cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(3).

5. FAGG. Geneesmiddelen gebruikt tegen hoest en verkoudheid bij kinderen: herziening van de baten-risicoverhouding en nieuwe maatregelen. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten; 2012 [1-05-2012].
6. Depauw L, Gilis B. Honing voor acute hoest bij kinderen. Huisarts Nu. 2012;40.