

# Minerva



Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

December 2013  
volume 12 ~ nummer 10  
[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

<b>EDITORIAAL</b>	<b>Colchicine: nieuwe jeugd voor een oude tante?</b> Marc Lemiengre	118
<b>MINERVA</b>	<b>Lage dosis colchicine voor secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte?</b> Thierry Christiaens	119
	<b>Minder verkoudheden met Echinacea purpurea?</b> Gert Laekeman	121
	<b>Denosumab tegen osteoporose</b> Barbara Michiels	123
	<b>Opsporen van chlamydia bij vrouwen: neemt de arts best een staal of kan de patiënte zelf een wissel afnemen?</b> Véronique Verhoeven	125
	<b>Antidepressiva en het risico van QT-verlenging</b> Eline Vandael, Gert Laekeman, Veerle Foulon	127
<b>EBM-BEGRIPPEN</b>	<b>Hazard Ratio versus Relatief Risico</b> Tom Poelman	129
<b>VERKLARENDE WOORDENLIJST</b>		130



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

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

Minerva is lid van de International Society of Drug Bulletins (ISDB), een internationaal netwerk van tijdschriften, financieel en intellectueel onafhankelijk van de farmaceutische industrie. Dit netwerk bestaat momenteel uit een 60-tal leden, verspreid over meer dan 40 regio's in de wereld. Meer informatie op: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org)



### Doelpubliek

Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers in de eerste lijn

### Hoe komt Minerva tot stand?

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

### Redactie

Pierre Chevalier, Paul De Cort, Michel De Jonghe, Sabine De Weirdt, Bénédicte Fraipont, Gilles Henrard, Gert Laekeman, Marc Lemiengre, Barbara Michiels, Tom Poelman, Erwin Van De Vijver

### Medewerkers aan dit nummer

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

### Belangenconflicten

De redactieleden vullen jaarlijks een document in waarin ze verklaren geen belangen te hebben die strijdig zijn met hun functie in Minerva. De duiders maken hun eventuele belangenconflict schriftelijk bekend aan de redactie.

### Secretariaat

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

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

### Abonnementen

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

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

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

### Grafische vormgeving en layout

Kris Soenen

### Druk

Creative Printing bvba, Roeselare

### Verantwoordelijke uitgever

Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle

### Financiering

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



### Verklarende woordenlijst Evidence-Based Medicine

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

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

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

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

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent  
Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

In 'Atiologie, Begriff und Profylaxis de Kindbettfiebers' publiceerde Semmelweis in 1861 zijn pogingen om grip te krijgen op het hoge percentage van kraambedkoorts in een Weens ziekenhuis. Zijn werk blijft een mooie illustratie van hoe men door empirisch onderzoek van de implicaties van een hypothese, de hypothese kan verwerpen of onderbouwen. Toeval zorgde voor de juiste hypothese. Een collega kwetste zich aan een scalpel tijdens een lijkschouwing en stierf met vergelijkbare symptomen als de vrouwen met kraambedkoorts. Semmelweis plaatste ontsmettend chloorkalk tussen de snijzaal en de bevallingskamers om het 'lijkgif' van de handen af te wassen en binnen de maand daalde de sterfte<sup>1</sup>. EBM valt uiteindelijk terug op dit oude schema. Een hypothese is pas juist wanneer experimentele klinische observaties de consequenties van de hypothese bevestigen. Is dit niet zo dan verwerpt men de hypothese.

Hypothesen leiden soms een zeer hardnekkig bestaan en tegen de feiten in bedenken wetenschappers soms nieuwe experimenten om toch maar de meestal mooie en sluitende maar schijnbaar tot hertoe niet valide hypothese te onderbouwen. Zo stelden anatoompathologen vast dat coronaire atheroomplaten stabiel of kwetsbaar kunnen zijn. In kwetsbare atheroomplaten zagen ze bovendien meer macrofagen en een fibrinekapsel dat eenderde dunner was dan bij stabiele atheroomplaten. Lokale inflammatie zou dus een belangrijke factor kunnen zijn bij het ontstaan van instabiliteit in atheroomplaten en zou acute coronaire syndromen kunnen veroorzaken<sup>2,3</sup>.

De consequentie van deze hypothese is dat anti-inflammatoire farmaca acute coronaire syndromen bij risicopatiënten zouden kunnen reduceren door atheroomplaten te stabiliseren. Corticosteroïden, NSAID's en colchicine komen hiervoor in aanmerking. Een meta-analyse van 11 studies (2 646 patiënten) met corticosteroïden na myocardinfarct toonde een daling aan van de mortaliteit met 26% (OR 0,74; 95% BI van 0,59 tot 0,94), maar een sensitiviteitsanalyse van alleen de RCT's kon geen verschil in mortaliteit aantonen<sup>4</sup>. Hypothese verworpen! Een Deense cohortstudie die 99 187 patiënten volgde na een eerste acuut myocardinfarct stelde vast dat gebruik van NSAID's na 5 jaar follow-up een verhoogde mortaliteit voor gevolg had (HR 1,63; 95% BI van 1,52 tot 1,74)<sup>5</sup>. Hypothese verworpen! Colchicine heeft eveneens een anti-inflammatoir effect dat effectief is bij de behandeling van jicht en Middellandse Zee koorts. Recent bleek colchicine ook succesvol bij de behandeling van acute pericarditis<sup>6</sup>. Een retrospectieve studie bij patiënten met jicht kon aantonen dat gebruikers van colchicine een bescheiden reductie hadden van hun risico

van een acuut myocardinfarct (1,2% versus 2,6%;  $p=0,03$ )<sup>7</sup>. Toeval, geluk of toch een belangrijke observatie? Retrospectief beschrijvend onderzoek staat immers bloot aan zoveel bias dat het weinig overtuigend is om hiermee een hypothese te onderbouwen. In dit nummer van *Minerva* (zie p. 119) kan je echter een bespreking terugvinden van een prospectieve, gerandomiseerde studie met blinding van de effectbeoordeelaars die de toevallig ontstane hypothese van colchicine uit retrospectief onderzoek<sup>7</sup> toetst. Het resultaat is op zijn minst indrukwekkend. Het aantal coronaire aandoeningen daalde met 67% en het NNT flirt na gemiddeld 3 jaar behandeling met de 11. We beschouwen de studie echter eerder als hypothese-ondersteunend en ze geeft ons nog geen mandaat om deze behandeling te generaliseren. Er was immers geen blinding van de patiënt en evenmin van de voorschrijver. Alleen de onderzoekers die de eindpunten bepaalden waren geblindeerd voor de behandeling. Het gaat dus niet om een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. Tweede zwak punt is de relatieve kleine groep van patiënten, wat de verschillen kan uitvergroten. Generalisatie van de resultaten is dus alleen mogelijk wanneer een placebogecontroleerde RCT met voldoende en klinisch heterogene patiënten de resultaten bevestigt. De vraag is of een goedkoop product als colchicine op voldoende interesse kan rekenen bij eventuele sponsors van een dergelijke studie. Nochtans kan iedereen deze uitdaging opnemen gezien het om een niet-gepatenteerde molecule gaat. Ondertussen lopen er wel al studies met methotrexaat en monoclonale antistoffen die het anti-inflammatoire effect van deze veel duurdere farmaca op het cardiovasculaire risico willen uittesten.

## Referenties

1. Hempel CC: Filosofie van de natuurwetenschappen. Antwerpen/Utrecht Het Spectrum 1972.
2. Ross R. Atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Forrester JS. Toward understanding the evolution of plaque rupture: correlating vascular pathology with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1566-8.
4. Ciugliano CR, Cuigliano RP, Gibson CM, Kuntz. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1055-9.
5. Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
6. Imazio N, Brucato A, Cemim R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;155:409-14.
7. Crittenden DB, Lehman RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458-64.

## Klinische vraag

Doet colchicine in lage dosis het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen dalen bij patiënten met angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte?

**Referentie** Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.

**Duiding** Thierry Christiaens, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: angiografisch aangetoonde coronaire hartziekte, leeftijd 35 tot 85 jaar, klinisch stabiel sinds minstens 6 maanden, geen belangrijke co-morbiditeit, geen contra-indicaties voor gebruik van colchicine, bereid zijn om de medicatie in te nemen en zich regelmatig cardiologisch te laten opvolgen; voor patiënten met CABG moest de ingreep minstens 10 jaar geleden zijn uitgevoerd en moest er een falende overbrugging angiografisch zijn aangetoond of een PTCA zijn uitgevoerd
- inclusie van 532 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 (SD 9) jaar, waarvan 89% mannen; 1/4 had antecedenten van myocardinfarct of instabiele angor; 70 tot 80 % onderging CABG of PTCA; >90% nam aspirine en/of clopidogrel; >90% gebruikte een hoge dosis statine; 2/3 nam een bèta-blokker en 55 tot 60% een ACE-inhibitor.

### Onderzoekopzet

- open-label RCT met blinding van de effectbeoordelaars
- 2 groepen: voorschrift voor colchicine 0,5 mg per dag (n=282) versus geen voorschrift voor colchicine (n=250)
- follow-up: 24 tot 44 maanden; mediaan 36 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van acuut coronair syndroom (biochemisch bevestigd acuut myocardinfarct of angiografisch bevestigde instabiele angor), hartstilstand (fataal of niet-fataal) en ischemisch niet VKF-gerelateerd CVA bevestigd met CT of MRI
- secundaire uitkomstmaten: de verschillende componenten van het primaire eindpunt en de verschillende componenten van acuut coronair syndroom
- intention to treat (ITT) analyse.

### Resultaten

- geen lost to follow-up; 7 patiënten startten uiteindelijk niet met colchicine, 32 patiënten stopten binnen de maand met colchicine omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten, 30 patiënten staakten na gemiddeld 2,36 jaar het gebruik van colchicine uit vrije wil (n=7), omwille van een intercurrente ziekte (n=11) of mogelijke ongewenste effecten van colchicine (n=14)

## Achtergrond

Het risico van (nieuwe) cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met coronaire hartziekte blijft hoog, ondanks een aanbevolen behandeling met acetylsalicylzuur, statines en bloeddrukverlagers<sup>1</sup>. Men neemt aan dat plaqueruptuur als gevolg van een infiltratie van neutrofielen hiervan de oorzaak is<sup>2</sup>. Fundamenteel onderzoek heeft ook aangetoond dat colchicine de werking van neutrofielen inhibeert<sup>3</sup>, wat het gunstige effect bij jichtaanvallen kan verklaren. Of de anti-inflammatoire werking van colchicine ook resulteert in minder cardiovasculaire gebeurtenissen is nog niet aangetoond.

- primaire uitkomstmaat: 15 van de 282 patiënten (5,3%) in de colchicinegroep versus 40 van de 250 patiënten (16,0%) in de controlegroep (**hazard ratio** (HR) 0,33; 95% BI 0,18 tot 0,59; p<0,001; NNT 11)
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ significante daling van acuut coronair syndroom (ACS) (13 van de 282 patiënten (4,6%) in de colchicinegroep versus 34 van de 250 patiënten (13,4%) in de controlegroep (HR 0,33; 95% BI 0,18 tot 0,63; p< 0,001)); geen significante daling van hartstilstand of ischemisch CVA
  - ~ significante daling van niet-stentgebonden acuut coronair syndroom, acuut myocardinfarct en onstabiele angor maar niet van stentgebonden acuut coronair syndroom.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat colchicine 0,5 mg/dag als aanvullende behandeling bij statines en andere standaard secundaire preventieve behandelingen effectief blijkt te zijn om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte.

**Financiering van de studie** Heart Research Institute of Western Australia; geen externe financieringsbron

**Belangenconflicten van de auteurs** één auteur kreeg vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's; de andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

## Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze open-label studie is correct beschreven. Zo verliep de toewijzing van de patiënten aan de interventie- en de controlegroep op een geblindeerde manier. De quasi gelijke verdeling van basiskarakteristieken over beide groepen bewijst dat deze **concealment of allocation** correct gebeurde. Ook de evaluatie van de uitkomstmaten gebeurde blind door ervaren effectbeoordelaars. Door het open-label design blijft het risico van informatiebias echter wel bestaan. De power is vóór de start van de studie op een correcte manier berekend. Om het vereiste aantal patiënten te bereiken liet het protocol toe om patiënten die vroegtijdig met colchicine stopten binnen één maand na randomisatie te vervangen. Men volgde de vervangen patiënten evenwel verder op en ook werden ze opgenomen in de intention to treat analyse. Er was geen lost to follow-up. De onderzoekers kozen klinisch relevante uitkomstmaten, maar gebruikten niet de klassieke samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct en CVA, die we in de meeste grote studies in het cardiovasculaire domein terugvinden. Dat bemoeilijkt de vergelijking van de resultaten. Ook is het jammer dat de inclusie niet gebeurde op basis van klinische diagnoses maar wel op basis van angiografische criteria (plaques op coronarografie). Alhoewel de meeste patiënten belangrijke antecedenten van coronaire hartziekte hadden zou dit kunnen uitleggen waarom in de controlegroep al bij al geen hoge morbiditeit of mortaliteit (minder dan 3%) gemeten werd. De lage morbiditeit en mortaliteit in de controlegroep kan evenwel ook verklaard worden door het feit dat de meeste patiënten reeds behandeld zijn conform de huidige richtlijnen.

## Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande fundamenteel onderzoek suggereert dat colchicine een gunstig effect heeft op de stabiliteit van atherotrombotische plaques<sup>2,3</sup> toonde een eerdere klinische studie waarbij colchicine werd toegediend na angioplastie (zonder stenting) geen angiografische winst aan<sup>4</sup>. Des te meer zijn de resultaten van deze studie dan ook indrukwekkend: bovenop de maximale preventieve behandeling (statine + plaatjesremmer + bèta-blokker) toch nog een relatieve winst van 67% in de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen met een NNT van 11 voor 3 jaar behalen is niet niets. De winst is bijvoorbeeld groter dan deze van statines in de historische 4S-studie<sup>5</sup> met een NNT voor coronaire gebeurtenissen van 11, maar dan voor een periode van 5 jaar. De totale sterfte bedroeg 10 patiënten in de controlegroep en 4 patiënten in de colchicinegroep met respectievelijk 5 en 0 cardiovasculaire overlijdens. Alhoewel een duidelijke trend, is het aantal harde eindpunten waarschijnlijk te klein om statistisch significant te zijn.

De resultaten van deze studie vragen dan ook om bevestiging in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met meer patiënten met hoog cardiovasculair risico die gedurende lange tijd worden opgevolgd voor cardiovasculaire sterfte + myocardinfarct + CVA als primair eindpunt.

## Ongewenste effecten

In de colchicinegroep stopte 11% van deelnemers binnen de maand na de start van de studie met het gebruik van colchicine omwille van gastro-intestinale intolerantie. Later staakte nog eens 5% de inname van colchicine omwille van medicatiegebonden ongewenste effecten. Het is echter niet duidelijk of de incidentie van ongewenste effecten in deze studie systematisch

is opgespoord. Colchicine is toxisch bij opstapeling. Daarom zullen nierinsufficiëntiepatiënten en hoogbejaarden geen gegadigden zijn<sup>6</sup>. Ook de gestegen kans op myalgie en rhabdomyolyse bij de combinatie van statine en colchicine<sup>6,7</sup> zal moeten bewaakt worden.

## Besluit van Minerva

Deze open-label RCT bij een beperkte groep geselecteerde patiënten met angiografisch bevestigde coronaire hartziekte toont aan dat colchicine als aanvullende behandeling bij een statine, een plaatjesremmer en een antihypertensivum, het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. De resultaten van deze studie zijn belangrijk en vragen om bevestiging in een RCT met meer patiënten en met een correcte evaluatie van harde eindpunten (inclusief globale mortaliteit) en ongewenste effecten op langere termijn.

## Voor de praktijk

Elke patiënt met een coronaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis heeft een verhoogd cardiovasculair risico en moet volgens de huidige aanbeveling van Domus Medica<sup>1</sup> de volgende medicamenteuze behandeling krijgen: acetylsalicylzuur 75 mg tot 150 mg per dag (behalve indien tegenaangewezen) (niveau van bewijskracht 1), een statine (niveau van bewijskracht 1), strikte tensieregeling met streefbloeddruk <140/90 mmHg (niveau van bewijskracht 1) (eerste stap: thiazidediureticum (chloortalidon 25 mg), tweede stap: ACE-I, bèta-blokker (niet atenolol) of calciumantagonist). Post-infarctpatiënten krijgen best een bèta-blokker (metoprolol 200 mg, propranolol 160 mg of timolol 20 mg) en eventueel een ACE-I (perindopril 8 mg of ramipril 10 mg). Misschien zal in de toekomst aan deze medicatielijst colchicine aan lage dosis worden toegevoegd. De resultaten van de hier besproken open-label studie zijn indrukwekkend, maar vragen zeker om bevestiging vooraleer we patiënten chronisch blootstellen aan een behandeling waarvan de ongewenste effecten op lange termijn nog onvoldoende gekend zijn.

## Referenties

1. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Huisarts Nu 2007;36:339-69.
2. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
3. Ben Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
4. O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1597-600.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommendeerd Geneesmiddelenrepertorium 2013, p 259.
7. Alayli C, Cengiz K, Canturk F, et al. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1358-61.



## Klinische vraag

Welke zijn de veiligheid en het profylactische effect van vier maanden Echinacea purpurea moedertinctuur ten opzichte van placebo als profylacticum voor verkoudheden bij volwassenen?

**Referentie** Jawad M, Schoop R, Suter A, et al. Safety and efficacy profile of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;12:841315.

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

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 755 volwassenen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 23 (SD 7) jaar), waarvan 65% vrouwen, in goede fysieke conditie met minstens 2 verkoudheden per jaar; gerekruteerd via advertenties van het Common Cold Center van de universiteit van Cardiff (V.K.)
- exclusiecriteria: onvoldoende betrouwbare anticonceptie, deelname aan een andere studie, zwangerschap en borstvoeding, in behandeling voor een verkoudheid, gebruik van antibiotische of antivirale medicatie, alcohol- of drugsmisbruik, psychiatrische stoornis, epilepsie, zelfmoordpoging, geplande heelkundige ingreep, ernstige chronische ziekte die de absorptie, het metabolisme of de eliminatie van Echinacea zou beïnvloeden, HIV of auto-immune aandoening, type 1-diabetes mellitus, astma behandeld met corticosteroiden, in behandeling voor atopie of allergie, gekende allergie voor samengesteldbloemigen.

### Onderzoeksofzet

- dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 2 parallelle groepen:
  - ~ interventiegroep (n=379): dagelijkse inname van 3 maal 0,9 ml moedertinctuur van verse Echinacea purpurea (95% bladeren en 5% wortels); vooraf te verdunnen in water en een tiental seconden in de mond te houden; tijdens periodes van verkoudheid werd de dosis verhoogd naar 5 maal 0,9 ml
  - ~ placebogroep (n=376): placebodruppels van dezelfde grootte, kleur, consistentie, geur, smaak en met dezelfde hoeveelheid alcohol
- de deelnemers vulden een dagboek in met registratie van ongewenste effecten, optreden en ernst van verkoudheid en gebruik van bijkomende medicatie; er werd ook gevraagd om nasale wissers af te nemen tijdens een periode van verkoudheid
- follow-up: 4 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in percentageel aantal patiënten met medicatiegerelateerde ongewenste effecten en in aantal dagen met verkoudheid
- secundaire uitkomstmaten: verschil in totaal aantal episoden van verkoudheid en in gebruik van bijkomende medicatie tijdens episoden van verkoudheid
- per protocolanalyse en intention to treat analyse.

## Achtergrond

Door zijn immunomodulerende werking zou Echinacea purpurea (L.) Moench of rode zonnehoed het aantal verkoudheden en de duur ervan kunnen verminderen. Het Europees Agentschap voor Geneesmiddelen (European Medicines Agency of EMA) vermeldt perssap van Echinacea purpurea zowel als preventieve en als curatieve behandeling van verkoudheden<sup>1</sup>. Eerdere placebogecontroleerde, klinische studies met Echinacea purpurea als profylactische behandeling van verkoudheden konden geen preventief effect aantonen<sup>2</sup>, maar waren wel uitgevoerd met verschillende bereidingen van Echinacea purpurea.

## Resultaten

- 82 patiënten (10,9%) stopten de studie vroegtijdig
- 9% van de patiënten in de Echinacea-groep had medicatiegebonden ongewenste effecten versus 10% in de placebogroep; absoluut verschil van 0,97% (éénzijdig 97,5% BI van 3,6%; dus onder de vooropgestelde grens van 10% voor non-inferioriteit)
- er waren 149 episoden van verkoudheid met een cumulatieve duur van 672 dagen in de Echinaceagroep versus 188 episoden met een cumulatieve duur van 850 dagen in de placebogroep; het verschil van 26% was alleen significant ( $p < 0,05$ ) voor het aantal ziektedagen; bij 88 patiënten met 100% therapietrouw in de Echinaceagroep daalde het aantal ziektedagen met 53% ( $p < 0,0001$ ) ten opzichte van de placebogroep
- in de Echinacea- versus de placebogroep werden 52% ( $p < 0,05$ ) minder episoden van verkoudheid behandeld met acetylsalicylzuur, paracetamol of ibuprofen
- in de placebogroep werden er meer neuswissers afgenomen dan in de Echinaceagroep (115 versus 86;  $p = 0,0663$ ) en deze waren ook meer geïnfecteerd met een membraneus virus (47 versus 24;  $p < 0,05$ ).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een therapietrouw profylactisch gebruik van Echinacea purpurea moedertinctuur tegen verkoudheden na 4 maanden leidt tot een positieve risico/batenverhouding.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs 3 van de 5 auteurs bevestigen geen belangenvermenging te hebben.

## Methodologische beschouwingen

Deze klinische studie is goed opgezet met duidelijke vermelding van de inclusie- en exclusiecriteria. De auteurs berekenden vooraf hoeveel patiënten nodig waren per groep om een verschil in ongewenste effecten en ziektedagen door verkoudheid te kunnen aantonen. Er gebeurde een blokrandomisatie en de maatregelen om concealment of allocation te bewaren worden goed beschreven. De interventie is ondubbelzinnig weergegeven (de plantensoort, de gebruikte delen en de wijze om de moedertinctuur te bereiden) en laat toe om te beoordelen of we de resultaten naar de praktijk kunnen extrapoleren. Ook de placebobehandeling is duidelijk gedefinieerd. Een voorafgaande pilootstudie wees uit dat patiënten *Echinacea purpurea* moedertinctuur en de placebobehandeling niet van elkaar konden onderscheiden. Tijdens de follow-up hielden de patiënten een dagboek bij waarin ze de ongewenste effecten, het optreden en de ernst van verkoudheidsymptomen en het gebruik van symptomatische medicatie noteerden. De arts beoordeelde achteraf of de ongewenste effecten medicatiegebonden waren. Het is echter niet duidelijk hoe objectief dit gebeurde. Een episode van verkoudheid is wel duidelijk gedefinieerd op basis van de subjectieve inschatting van de patiënt: minstens 3 dagen neusloop en een globale ernstscore (0=niet aanwezig tot 3=ernstig) van 8 symptomen (hoofdpijn, koude rillingen, niezen, neusverstopping, neusloop, keelpijn, hoest en malaise) gedurende 6 dagen. Voor de analyse van de veiligheid gebruikten de auteurs een per protocolanalyse (minstens 1 contact na inclusie in de studie). Voor het profylactische effect op verkoudheden zouden ze een intention to treat analyse gebruikt hebben. De auteurs testten de robustheid van de resultaten door de analyse ook uit te voeren met een subpopulatie die minstens 100% therapietrouw was, maar deze was echter te klein om statistisch betrouwbaar te zijn.

## Interpretatie van de resultaten

Op het vlak van medicatiegebonden ongewenste effecten is de non-inferioriteit van *Echinacea* versus placebo aangetoond. Omwille van het zelflimiterende verloop van een verkoudheid kozen de onderzoekers inderdaad eerst voor veiligheid als primaire uitkomstmaat voor een vergelijking van *Echinacea* met placebo. In de *Echinacea*groep waren er significant minder ziektedagen omwille van een verkoudheid dan in de placebogroep. Het is echter moeilijk te beoordelen of dit verschil ook klinisch relevant is. Het verschil in aantal verkoudheidsepisodes tussen beide groepen was immers niet significant. In de *Echinacea*groep hadden patiënten tijdens episodes van verkoudheid dan weer wel significant minder nood aan symptomatische geneesmiddelen (acetylsalicylzuur, paracetamol, ibuprofen). Enerzijds is het niet duidelijk of de studie voldoende power had om een verschil in verkoudheidsepisodes aan te tonen, anderzijds moeten we ook vaststellen dat de studie-uitval lager was dan verwacht. Ook de exclusiecriteria waren zeer uitgebreid, waardoor de patiënten weinig representatief zijn voor de doorsneepopulatie in de huisartspraktijk en de eerstelijnsapotheek. Het feit dat men tijdens de profylactische behandeling ook een therapeutische behandeling mocht nemen in het geval van een verkoudheid maakt de interpretatie van de resultaten nog moeilijker. Een recente review van de Cochrane Collaboration kon slechts 3 studies vinden die *Echinacea* evalueerden versus placebo als profylactische behandeling voor verkoudheden. Geen enkele studie kon een verschil aantonen in aantal patiënten met één of meer episodes van verkoudheid<sup>2</sup>. Een studie die besproken werd in *Minerva* kon wel een profylactisch effect tegen luchtweginfecties aantonen, maar het ging hier om een specifieke populatie van studenten

die een mengpreparaat kregen<sup>3</sup>. De studie van Jawad et al. is de grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde profylactische studie met *Echinacea purpurea* moedertinctuur. Omwille van de specifieke samenstelling van deze moedertinctuur, vooral op basis van bovengrondse delen, is het echter moeilijk om de resultaten van deze studie te vergelijken met eerdere studies. Een recente studie illustreerde het belang van de samenstelling: een samenstelling op basis van bovengrondse delen (zoals in de studie van Jawad et al.) had meer effect op de symptomen van verkoudheid dan een samenstelling op basis van wortels<sup>4</sup>. Over de werkzaamheid van *Echinacea* voor de behandeling van verkoudheden zijn de resultaten van de verschillende studies in de review van de Cochrane Collaboration (N=19) tegenstrijdig<sup>2</sup>. Misschien is dat het gevolg van een verschil in samenstelling van de gebruikte preparaten. Eén van deze studies werd in *Minerva* besproken en had als besluit dat jonge gezonde volwassenen met een beginnende verkoudheid geen baat hebben bij de inname van capsules met droog plantenpreparaat<sup>5</sup>.

## Besluit van Minerva

In deze methodologisch correcte, dubbelblinde, gerandomiseerde studie bleek een dagelijkse inname gedurende 4 maanden van een specifieke bereiding met hoog alcoholgehalte (moedertinctuur) van *Echinacea purpurea* veilig te zijn voor de preventie van verkoudheden bij gezonde volwassenen. De resultaten op het vlak van preventie zijn echter niet consistent. Men zag een significante daling van het aantal ziektedagen door verkoudheden en van het gebruik van symptomatische geneesmiddelen, maar niet van het aantal episodes van verkoudheid.

## Voor de praktijk

Het gebruik van *Echinacea* wordt in richtlijnen niet aanbevolen, noch voor de behandeling, noch voor de preventie van verkoudheid<sup>6,7</sup>. De moedertinctuur van *Echinacea purpurea* is een geneesmiddel en is enkel verkrijgbaar in de apotheek. Het is tegenaangewezen bij atopische patiënten<sup>8</sup>. Voor de preventie van verkoudheden beveelt de richtlijn van NICE-CKS in de eerste plaats hygiënische maatregelen aan: handen wassen met zeep en warm water, uitwisseling van handdoeken vermijden en speelgoed van kinderen wassen met zeepsop<sup>7</sup>.

## Referenties

1. European Medicines Agency: Community Herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench Herba recens: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500018263.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018263.pdf) (laatste raadpleging 4 augustus 2013).
2. Linde K, Barrett B, Wölkart K, et al. *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1.
3. Laekeman G. Beschermt fytotherapie jonge kinderen tegen luchtweginfecties? *Minerva* 2005;4(1):9-11.
4. Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH. *Echinaforce* and other *Echinacea* fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Phytomedicine* 1999;6:1-6.
5. De Sutter A. *Echinacea* bij verkoudheid. *Minerva* 2003;2(9):143-4.
6. Infecties van de bovenste luchtwegen bij volwassenen. *Duodecim Medical Publications Ltd* 2009 [bezocht op 8/11/2013]; Beschikbaar op: <https://www.ebmpractinenet.be//nl/Paginas/default.aspx?ebmid=ebm00006&sn=38df8045-613d-4b16-a4ed-683e9d22b5f0/b731ed07-beb0-4670-927d-c7d95a06163b>
7. CKS-NICE. Common cold. Last revised in November 2011.
8. Mullins RJ, Heddle R. Adverse reactions associated with *Echinacea*: the Australian experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42-51.

## Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van denosumab in vergelijking met placebo of andere geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met osteoporose?

**Referentie** Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, et al. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 2013;9:42-52.

**Guiding** Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials tot juli 2010
- handmatig doorzoeken van abstracts van wetenschappelijke congressen en literatuurlijsten van relevante studies
- geen taalrestrictie.

#### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's, inclusief hun extensiestudies en subgroepanalyses, die de werkzaamheid en/of de veiligheid van denosumab vergelijken met placebo of een ander geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose
- exclusiecriteria: studies bij kankerpatiënten of bij patiënten met een niet-osteoporotische aandoening, fundamenteel onderzoek, dierproeven
- uiteindelijke inclusie van 25 studies (10 geselecteerd uit de 518 studies gevonden via de elektronische gegevensbanken, 7 weerhouden uit literatuurlijsten en 8 uit abstracts).

#### Bestudeerde populatie

- >10 000 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd tussen 59 en 72 jaar.

### Uitkomstmeting

- vermindering van het fractuurrisico; verandering in botdensiteit (BMD), botbiomerkers in serum, botmicroarchitectuur; veiligheidsparameters
- analyse volgens het random effects model; **I<sup>2</sup>-test**.

### Resultaten

- fractuurrisico (N=1): vermindering van de incidentie van radiografisch vastgestelde wervelfracturen (2,3% vs 7,2%; **RR** 0,32 met 95% BI van 0,26 tot 0,41); NNT 22 met 95% BI van 18,3 tot 27,5), van heupfracturen (0,7% vs 1,2%; **HR** 0,60 met 95% BI van 0,37 tot 0,97), van niet-vertebrale fracturen (6,5% vs 8%; **HR** 0,80 met 95% BI van 0,67 tot 0,95) na 3 jaar behandeling met denosumab versus placebo
- daling van botbiomerkers in serum met denosumab versus placebo (N=3) of alendronaat (N=3)
- meer toename van BMD met denosumab versus placebo (N=4) of alendronaat (N=4)
- verhoogd risico van urinaire infecties (RR 1,73; 95% BI van 1,13 tot 2,64), ernstige infecties (RR 1,26; 95% BI van 1,01 tot 1,58) en eczeem (RR 1,91; 95% BI van 1,43 tot 2,55) met denosumab versus placebo of alendronaat.

### Achtergrond

Osteoporose is gekenmerkt door een overmaat aan botafbraak tegenover botaanmaak, wat resulteert in een verhoogde kans op wervel- en niet-wervelfracturen. Een aantal risicofactoren voor osteoporose zijn bekend zoals leeftijd, menopauze, roken, laag lichaamsgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, langdurig corticosteroïdengebruik<sup>1</sup>. De bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat) waren tot voor kort de voornaamste en de best gekende geneesmiddelen voor de preventie van osteoporose en osteoporotische fracturen<sup>2,3</sup>. Denosumab behoort tot een nieuwe farmacotherapeutische klasse die via een monoclonaal antilichaam de werking van de osteoclasten tracht te onderdrukken.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat denosumab tweemaal per jaar subcutaan toegediend, geassocieerd is met een vermindering van het risico van vertebrale, niet-vertebrale en heupfracturen bij vrouwen met osteoporose. Denosumab is ook geassocieerd met een grotere en meer blijvende toename van de botdensiteit en afname van de botbiomerkers vergeleken met placebo en/of alendronaat. Met denosumab is er wel een groter risico van urinaire infecties en eczeem.

**Financiering van de studie** Spanish Society of Rheumatology

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



## Methodologische beschouwingen

Hoewel er vooraf geen protocol werd gepubliceerd, lijkt het erop dat deze systematische review redelijk goed is uitgevoerd. De onderzoekers zochten uitgebreid in verschillende elektronische databanken, aangevuld met het handmatige zoeken in abstracts van wetenschappelijke congressen en literatuurlijsten van relevante studies. De selectie van studies op basis van inclusie- en exclusiecriteria, de data-extractie en de kwaliteitsbeoordeling zijn uitgevoerd door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. De beoordeling van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde bovendien op 2 manieren (Jadad-score en Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence), maar bij de analyse van de resultaten hielden de auteurs geen rekening met de methodologische kwaliteit. Een funnel plot is niet uitgevoerd en er is geen andere poging gedaan om publicatiebias op te sporen.

De auteurs spreken over 25 studies, maar uiteindelijk gaat het over 25 rapporten (follow-up-, open-label extensie-, subgroup-studies en post-hoc analyses) van meestal dezelfde grote studies (DEFEND, STAND, FREEDOM, DECIDE, DAPS en XTREME-CT). De auteurs definiëren vooraf geen primaire uitkomstmaat. Slechts 1 studie (FREEDOM)<sup>4</sup> gebruikte fractuurrisico als uitkomstmaat, terwijl we in de andere studies alleen intermediaire uitkomstmaten terugvinden met een onduidelijke klinische betekenis zoals botdensiteit. Wegens de grote heterogeniteit konden de auteurs alleen voor de ongewenste effecten een meta-analyse uitvoeren.

## Interpretatie van de resultaten

Hoewel de inclusiecriteria van deze systematische review zowel mannen als vrouwen van alle leeftijden en met alle vormen van osteoporose omvatten, vonden de auteurs alleen studies bij postmenopauzale vrouwen. Fractuurrisico ten opzichte van placebo is slechts uitgevoerd in één drie jaar durende RCT met 7 868 vrouwen (gemiddelde leeftijd van 72 jaar) met osteoporose (T-score tussen -2,5 en -4) die een zesmaandelijks subcutane injectie kregen met 60 mg denosumab versus placebo. Denosumab deed vooral de incidentie van radiografisch vastgestelde wervelfracturen dalen (NNT=22), terwijl de NNT voor klinische wervelfracturen ongeveer driemaal hoger was (NNT=62). Na 3 jaar startte men een open-label extensiestudie waarbij de placebogroep ook denosumab kreeg toegediend. De eerste gegevens lopend over 2 extra behandelingsjaren zijn gepubliceerd en tonen een inhaalbeweging op het vlak van fractuurrisico en van intermediaire uitkomstmaten voor de nieuw gestarte gebruikers<sup>5</sup>. Op het vlak van fractuurrisico zijn er nog geen studies gepubliceerd die denosumab vergelijken met andere gekende behandelingen voor osteoporose, zoals bijvoorbeeld bisfosfonaten. Wel werd denosumab reeds meermaals vergeleken met bisfosfonaten op het vlak van intermediaire uitkomsten zoals botdensiteitsbepalingen. Daarvan is echter geweten dat er geen lineair verband bestaat met fractuurrisico. Daarnaast zijn er ook meerdere indirecte analyses van osteoporosebehandelingen gebeurd<sup>6,7</sup>. Indirecte vergelijkingen zijn echter niet betrouwbaar, omdat de onderzochte populaties en hun fractuurrisico kunnen verschillen van studie tot studie<sup>6</sup>.

Een betere therapietrouw wordt als pluspunt aangehaald door de producent van denosumab. Momenteel is echter niet bekend hoelang een behandeling moet worden verdergezet. Zo leidde het onderbreken van een behandeling met denosumab tot een kortstondig reboundeffect in botbiomerkers, waarvan de klinische impact nog onbekend is<sup>8</sup>.

Denosumab onderdrukt ook het immuunsysteem, zeker in combinatie met andere immuunsuppressieve medicatie<sup>9</sup>. De huidige meta-analyse toonde een verhoogde incidentie aan van urinaire infecties. De hogere incidentie van ernstige infecties zou problematisch kunnen zijn voor een leeftijdsgroep die al kampt met een verminderde immuniteit. Er is ook bezorgdheid gezeten over een toename van de kankerincidentie en over het optreden van onderkaaknecrose of paradoxale fracturen<sup>3,10</sup>. In de FREEDOM-extensie studie<sup>5</sup> werd bij 2 patiënten in de placebogroep die naar denosumab waren overgeschakeld, een onderkaaknecrose vastgesteld. La Revue Prescrire vermeldt naast de bovenvermelde ongewenste effecten ook een verhoogde kans op bot- en spierpijn, hypercholesterolemie, angor en voorkamerfibrillatie, hypocalcemie, pancreatitis, cellulitis, cataract en constipatie<sup>9</sup>. De bestaande studies zijn echter te kortlopend en werden bovendien niet opgezet om een correct beeld te geven van de ongewenste effecten. Head-to-head studies met een lange follow-up zijn daarom aangewezen, maar het is niet evident om deze te financieren en op een kwaliteitsvolle manier uit te voeren.

Na een uitgebreide literatuurstudie kon het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg aan denosumab geen plaats geven binnen het therapeutische arsenaal voor de behandeling van osteoporose<sup>11</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review van matige methodologische kwaliteit toont aan dat de evidentie over de klinische werkzaamheid en veiligheid van denosumab bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose beperkt is. Slechts één RCT kon ten opzichte van placebo een significante daling aantonen van het fractuurrisico, vooral van wervelfracturen. Verder kon met een meta-analyse een verhoogde incidentie van infecties (voornamelijk urinaire) en eczeem worden vastgesteld.

## Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen de bisfosfonaten samen met voldoende calcium en vitamine D aan als eerstekeuzebehandeling voor de preventie van osteoporotische fracturen<sup>1-3</sup>. Enkel bij ineffectiviteit en/of intolerantie kunnen andere therapeutische opties overwogen worden, inclusief het gebruik van denosumab, hoewel er geen studies zijn uitgevoerd bij deze specifieke indicatie<sup>3</sup>. Omwille van potentieel ernstige ongewenste effecten blijft voorzichtigheid geboden bij het gebruik van denosumab<sup>9</sup>. De huidige hoge kostprijs is een bijkomend argument om niet van de actuele strategie af te wijken<sup>12</sup>.

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

## Produktnamen

Denosumab: Prolia®, Xgeva®

# Opsporen van Chlamydia bij vrouwen: neemt de arts best een staal of kan de patiënte zelf een wisser afnemen?

## Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van een endocervicale wisser door de arts afgenomen versus een vulvovaginale wisser door de vrouw afgenomen om een urogenitale chlamydia-infectie op te sporen?

**Referentie** Schoeman SA, Stewart CM, Booth RA, et al. Assessment of best single sample for finding chlamydia in women with and without symptoms: a diagnostic test study. *BMJ* 2012;345:e8013.

**Duiding** Véronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Achtergrond

*Chlamydia trachomatis* is de meest voorkomende bacteriële seksueel overdraagbare infectie (SOI) in de huisartspraktijk<sup>1</sup>. Vaak verloopt de infectie asymptomatisch, maar opstijgende chlamydia-infecties kunnen leiden tot pelvic inflammatory disease (PID) met risico van infertiliteit en ectopische zwangerschap<sup>1</sup>. Het toepassen van de DNA-amplificatietechniek op een urogenitaal afgenomen wisser is de gouden standaard om chlamydia aan te tonen<sup>1</sup>. Het staal kan afgenomen worden met een endocervicale wisser door de arts in het kader van een gynaecologisch onderzoek of met een zelf afgenomen vulvovaginale wisser door de vrouw.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 3973 vrouwen ouder dan 16 jaar (gemiddelde leeftijd 25 (16-59) jaar), die zich aanmeldden bij een stedelijk centrum voor seksuele gezondheid in Leeds, UK; 80% blanken; 37% had een voorgeschiedenis van SOI en 7% vermeldde contact te hebben gehad met een partner met recent gediagnosticeerde SOI; 42% had minstens één symptoom suggestief voor SOI; 5% had cervicitis en 4% PID
- exclusiecriteria: recent (<28 dagen) antibioticagebruik; niet bereid of niet in staat om bij zichzelf een vulvovaginale wisser af te nemen of niet bereid om zich door een arts te laten onderzoeken.

### Onderzoekopzet

- aan elke vrouw werd gevraagd om bij zichzelf een vulvovaginale wisser af te nemen (indextest 1) en zich vervolgens bij de arts aan te melden voor een gynaecologisch onderzoek met afname van een endocervicale wisser (indextest 2)
- beide stalen werden onderzocht met het Gen-Probe Aptima Combo-2 assay (een DNA-amplificatietechniek); positieve of twijfelachtige resultaten werden hertest met het Aptima CT mono-specific platform assay (tevens een DNA-amplificatietest met focus op een andere regio van het *Chlamydia*-rRNA); positieve of twijfelachtige resultaten die door deze test niet konden bevestigd worden beschouwde men als onbepaald
- een patiënte werd beschouwd als geïnfecteerd met *Chlamydia* indien zij op minstens één van beide afnameplaatsen een positieve test had, die bij hertesten positief bleef (referentietest).

### Uitkomstmeting

- verschil in diagnostische accuraatheid (sensitiviteit, specificiteit, positieve (PPV) en negatieve (NPV) voorspellende waarde) van vulvovaginale versus endocervicale stalen om *Chlamydia* op te sporen
- aparte analyse met alleen symptomatische of alleen asymptomatische vrouwen.

### Resultaten

- omdat voor 106 vrouwen (2,7%) ofwel een vulvovaginaal ofwel een endocervicaal staal ontbrak, werden er uiteindelijk 3867 vrouwen in de analyse opgenomen; hiervan waren 396 vrouwen (10,2%) positief voor *Chlamydia*

- 10 (6 vulvovaginale en 4 endocervicale) van de 7734 stalen (0,13%) waren onbepaald
- vulvovaginale wissers hadden een hogere sensitiviteit dan endocervicale wissers (resp. 97% (95% BI van 95 tot 98%) vs 88% (95% BI van 85 tot 91);  $p < 0,00001$ )
- geen significant verschil in specificiteit tussen vulvovaginale en endocervicale wissers (resp. 99,9% (95% BI van 99,8 tot 100%) en 100% (95% BI van 99,9 tot 100%)), noch in PPV (resp. 99,5% en 100%) en NPV (resp. 99,7% en 98,7%)
- de resultaten waren niet verschillend voor symptomatische (42%) en asymptomatische (58%) vrouwen
- voor de groep vrouwen die overeenkwam met een screeningspopulatie (asymptomatisch + geen andere noodzaak voor gynaecologisch onderzoek) was er geen significant verschil in sensitiviteit.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel bij asymptomatische vrouwen als bij vrouwen met symptomen van SOI vulvovaginale wissers significant beter zijn dan endocervicale wissers voor het opsporen van *Chlamydia*. Bij symptomatische vrouwen zouden we met het gebruik van endocervicale wissers in plaats van vulvovaginale wissers 9% van de infecties of 1 op 11 gevallen van *Chlamydia* missen.

**Financiering van de studie** geen specifieke financiering voor de studie.

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

## Methodologische beschouwingen

Dit is een zorgvuldig uitgevoerde diagnostische studie met een groot aantal deelnemers die 2 verschillende manieren van staalafname voor opsporing van urogenitale Chlamydia-infectie ondergingen. Om de diagnostische accuraatheid van vulvovaginale en endocervicale wissers (=indextesten) te bepalen gebruikte men als referentietest het resultaat van 2 specifieke DNA-amplificatietechnieken toegepast op beide stalen. Een DNA-amplificatietechniek kan men beschouwen als de gouden standaard voor de diagnostiek van Chlamydia. De gevoeligheid van een kweek in een setting waarbij stalen vaak enkele uren moeten wachten om afgehaald te worden - zoals in de huisartspraktijk - is immers te laag<sup>1</sup>. Ook serologietesten voor Chlamydia hebben geen plaats in de diagnostiek van acute, ongecompliceerde infecties<sup>1</sup>. Het hertesten van positieve en twijfelachtige resultaten met een andere DNA-amplificatietechniek wordt aanbevolen<sup>1</sup>. Na hertesten waren er in deze studie slechts 10 onbepaalde resultaten. De auteurs laten het echter na om deze resultaten op een transparante manier weer te geven in een 3x2 tabel<sup>2</sup>. Afhankelijk van het resultaat van het andere staal (positief of negatief) catalogeerden de auteurs initieel positieve resultaten als vals-positief of echt-positief en initieel twijfelachtige resultaten als echt-negatief of vals-negatief. Deze aanpak kunnen we niet beschouwen als een intention to diagnose-aanpak. Door het kleine aantal onbepaalde testen zullen de resultaten hierdoor echter weinig beïnvloed zijn.

## Resultaten in perspectief

In deze studie bleek de sensitiviteit van een zelf afgenomen vulvovaginale wisser significant beter te zijn dan deze van een endocervicale wisser, afgenomen tijdens het speculumonderzoek door een arts. Voor beide afnames was de specificiteit bijna 100% wat zich vertaalt in een hoge aantonende kracht (resp. 970 voor een vulvovaginale en  $\infty$  voor een endocervicale wisser). Door de hogere sensitiviteit zal een vulvovaginale wisser wel een hogere uitsluitende kracht hebben dan een endocervicale wisser (33 vs 8). Ook in de meeste voorafgaande studies met andere amplificatietesten waren vulvovaginale wissers (niet steeds zelf afgenomen) even accuraat of zelfs accurater dan endocervicale wissers voor de diagnose van Chlamydia-infecties<sup>3,4</sup>. Dit is op zich niet verwonderlijk. Een Chlamydia-infectie kan zich anatomisch op verschillende plaatsen ontwikkelen: cervicaal, urethraal, of een combinatie van beide. Het is dus logisch dat urethrale infecties gemakkelijker zullen gemist worden als men een cervicale afnameplek kiest.

Omdat de onderzoekspopulatie bestond uit bezoekersters van een SOI-kliniek moeten we ons wel afvragen of de resultaten kunnen geëxtrapoleerd worden naar de huisartspraktijk. In deze studie was de prevalentie van Chlamydia 8% bij vrouwen zonder symptomen van bacteriële SOI en 5,6% bij asymptomatische vrouwen. De prevalentie van Chlamydia bij zowel symptomatische als asymptomatische vrouwen in de huisartspraktijk zou 5% bedragen<sup>5</sup>. Dat betekent dat we met een vulvovaginale wisser Chlamydia bijna volledig kunnen uitsluiten in de huisartspraktijk. Bovendien werd in eerder onderzoek in Vlaanderen aangetoond dat vrouwen een zelfafname doorgaans verkiezen boven een afname die door een arts wordt uitgevoerd. In een onderzoek bij 450 vrouwen verkoos 87% een zelf af te nemen vaginale wisser<sup>6</sup>. De grootste barrière die de ondervraagde vrouwen opwierpen was de vrees dat een zelf afgenomen staal minder betrouwbaar zou zijn, wat volgens de huidige diagnostische

studies (inclusief deze studie) niet strookt met de waarheid. Een degelijke counseling kan deze vrees bij patiënten wellicht wegnemen.

Interessant is dat de onderzoekers aparte analyses uitvoerden met alleen symptomatische of alleen asymptomatische vrouwen. Daarnaast stelden ze ook een groep vrouwen samen die in aanmerking zou kunnen komen voor systematische screening (geen symptomen en geen noodzaak voor gynaecologisch onderzoek). Voor deze laatste groep zag men geen significant verschil meer in sensitiviteit tussen beide afnames. Deze vaststelling vraagt echter om verder onderzoek. Voor screening is een goede specificiteit van de gebruikte test evenzeer belangrijk om vals-positieven te vermijden. Daarom blijft de confirmatie van positieve vulvovaginale wissers bij asymptomatische patiënten aanbevolen.

## Besluit van Minerva

Zelf afgenomen vaginale wissers voor de diagnose van Chlamydia trachomatis met een DNA-amplificatietechniek zijn een geschikt alternatief voor een staal dat door de arts wordt afgenomen tijdens een gynaecologisch onderzoek. Dit geldt zowel voor de diagnose van Chlamydia bij symptomatische vrouwen als voor opportunistische screening bij vrouwen zonder klachten.

## Voor de praktijk

Het effect van opportunistische screening om complicaties van Chlamydia trachomatis te voorkomen is aangetoond. Het gaat hierbij om vrouwen <35 jaar met meer dan één partner in het voorbije jaar of met een recente (<6 maanden) nieuwe partner of om vrouwen met klachten van post-coïtaal of intermenstrueel bloedverlies, met dysurie die niet verdwijnt na een klassieke cystitisbehandeling of met een partner met dysurie of urethritisklachten<sup>1,7</sup>. Een DNA-amplificatietechniek van eerstestraalsurine<sup>1,7</sup> of van een vaginale wisser<sup>1</sup> is hierbij aanbevolen. Deze studie bevestigt dat een zelf afgenomen vaginale wisser accurater is dan een endocervicale wisser door de arts afgenomen. De huidige aanbeveling "Vaginitis en vaginose" beveelt nog steeds aan om bij vermoeden van een SOI of een opstijgende infectie (PID, endometritis), bij patiënten met symptomen van vaginitis of bij recidiverende bacteriële vaginose cervicale wissers voor Chlamydia en gonorree af te nemen<sup>8</sup>. Op basis van deze en andere recente studies is deze cervicale afname wellicht niet meer nodig wanneer er een vermoeden bestaat van een ongecompliceerde SOI. Ook voor gonorree, wat iets minder prevalent is maar ook moet worden overwogen als er kans op een SOA bestaat, blijken DNA-amplificatietesten op basis van een zelf afgenomen wisser minstens even goed als een wisser die de arts bij een speculumonderzoek afneemt<sup>9</sup>. Zelf afgenomen vaginale wissers zijn in de Belgische huisartsenpraktijk echter nog weinig ingeburgerd.

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

## Klinische vraag

Wat is de impact van citalopram in vergelijking met andere antidepressiva op de lengte van het QT-interval bij volwassenen?

**Referentie** Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:288.

**Duiding** Eline Vandael, Gert Laekeman en Veerle Foulon, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- rekrutering: volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een elektronisch patiëntendossier in één van de deelnemende ziekenhuizen in Boston, die ten minste één voorschrift kregen voor een SSRI of voor methadon tussen februari 1990 en augustus 2011 en waarbij tussen dag 14 en dag 90 na dat voorschrift een ECC was afgenomen
- inclusie van 38 397 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar, waarvan 60% vrouwen; 28,5% had een majeure depressie, 27,1% een voorgeschiedenis van myocardinfarct, 20,8% een ventriculaire aritmie, 73,3% hypertensie en 60,9% hyperlipidemie.

### Onderzoekopzet

- retrospectieve, cross-sectionele studie
- **univariate lineaire regressie** met QTc-interval (= QT-interval gecorrigeerd voor hartritme) als afhankelijke continue variabele en de dosis van elk antidepressivum afzonderlijk en van methadon als onafhankelijke continue variabele
- **sensitiviteitsanalyse** met exclusie van patiënten zonder vervolvoorschrift, met alleen inclusie van patiënten bij wie een ECC tussen dag 14 en dag 30 was afgenomen, met exclusie van patiënten onder antipsychotica, astemizol, cisapride of methadon.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verband (uitgedrukt als **regressiecoëfficiënt  $\beta$** ) tussen dosis van antidepressivum of methadon en lengte van QTc-interval; gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, publieke versus private gezondheidszorgverzekering, etniciteit, cardiovasculaire ziekte (myocardinfarct, ventriculaire ritmestoornissen, hypertensie, hyperlipidemie), **Charlson comorbidity score**, gebruik van methadon of eerste generatie antipsychotica, aanwezigheid van majeure depressie
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ verband tussen de dosis antidepressivum of methadon en lengte van het QTc-interval bij patiënten die na een eerste dosis van een bepaald geneesmiddel een hogere dosis van hetzelfde geneesmiddel binnen een periode van 2 jaar hadden kregen
  - ~ aantal patiënten met normaal ( $\leq 430$  ms voor mannen en  $\leq 450$  ms voor vrouwen), borderline (431-450 ms voor mannen; 451-470 ms voor vrouwen), abnormaal (451-500 ms voor mannen; 471-500 ms voor vrouwen) en hoog ( $> 500$  ms) QTc-interval.

## Achtergrond

Verschillende geneesmiddelen, waaronder sommige antidepressiva, kunnen het QT-interval verlengen<sup>1</sup>. Er wordt aangenomen dat deze QT-verlenging gepaard gaat met een verhoogd risico van ventriculaire ritmestoornissen zoals torsades de pointes en met plotse cardiale dood. In augustus 2011 waarschuwde de US Food and Drug Administration (FDA) voor een dosisgebonden QT-verlenging met citalopram en stuurde aan om de dosis te beperken tot 40 mg/dag (20 mg/dag voor risicopatiënten)<sup>2</sup>. Of er een verschil bestaat in QT-verlenging tussen citalopram en andere antidepressiva is echter niet duidelijk.

## Resultaten

- significant verband tussen de dosis citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon en de lengte van het QTc-interval, waarbij hogere doses geassocieerd waren met een langer QTc-interval ( $\beta$  resp. 0,1; 0,58; 0,11 en 0,30); een hogere dosis bupropion ging significant gepaard met een korter QTc-interval ( $\beta$  -0,02); geen significante correlatie tussen de dosis fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, mirtazapine, nortriptyline en venlafaxine en de lengte van het QTc-interval
- significante QTc-verlenging bij 166 patiënten met een toenemende dosis citalopram (van 10 naar 20 mg of van 20 naar 40 mg) en een significante QTc-daling bij 13 patiënten met een toenemende dosis bupropion (van 100 naar 200 mg).

## Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat er een matige toename van het QT-interval bestaat bij gebruik van citalopram en dat andere antidepressiva een gelijkaardig risico hebben. Farmacovigilantie-studies die gebruik maken van elektronische medische dossiergegevens kunnen een nuttige methode zijn om potentiële behandelingsgebonden risico's op te sporen.

**Financiering van de studie** NIH/National Library of Medicine, National Institute of Mental Health

**Belangenconflicten van de auteurs** een aantal auteurs kreeg vergoedingen van verschillende bedrijven, onder meer voor het geven van advies of lezingen.



## Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze studie rekruteerden op een systematische manier een groot aantal patiënten uit verschillende klinische centra die een antidepressivum en/of methadon kregen en waarbij na het opstarten van de therapie een ECG werd uitgevoerd. De auteurs argumenteren hun keuze voor deze methode door te wijzen op de tekortkomingen van andere vormen van farmacovigilantie. Postmarketing geneesmiddelenbewaking moet rekenen op de vrijwillige rapportering van artsen over vooral ernstige ongewenste effecten. Een registratiestudie met ECG vóór en na het starten van de medicatie zou de bekomen resultaten dan weer beperken tot een specifieke groep patiënten. Door de exclusie van patiënten waarbij geen ECG na het opstarten van antidepressiva werd afgenomen, bestaat er echter ook in deze studie een risico van selectiebias. Patiënten waarbij een ECG was afgenomen waren over het algemeen ouder, hadden meer co-morbiditeit en maakten meer gebruik van de gezondheidszorg dan patiënten waarbij na het opstarten van de behandeling geen ECG was afgenomen. Deze vaststelling kan ook verklaren waarom bij 20,4% van de bestudeerde populatie een borderline of abnormaal QTc-interval geregistreerd werd. Deze proportie was wel gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Toch moeten we dit in gedachten houden bij de interpretatie van de resultaten. De auteurs hebben hun resultaten gecorrigeerd voor heel wat confounders, o.m. cardiovasculaire co-morbiditeit en gelijktijdig gebruik van andere psychofarmaca. Daarnaast voerden de auteurs 3 sensitiviteitsanalyses uit, maar dit bleek de resultaten niet te beïnvloeden. Hierbij werd onder meer rekening gehouden met het voorschrijven van andere potentieel QTc-verlengende geneesmiddelen zoals typische en atypische antipsychotica, astemizol, cisapride en methadon. Er zijn echter nog veel meer geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen die gelinkt worden met QTc-verlenging. Het was dus juist geweest om te corrigeren voor alle geneesmiddelen die opgenomen zijn in de lijsten van AZCERT<sup>1</sup>.

## Resultaten in perspectief

De auteurs stelden significante verbanden vast tussen de dosis van citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon en de lengte van het QTc-interval. Op basis van de bekomen regressiecoëfficiënten zouden we kunnen besluiten dat escitalopram de grootste invloed heeft op de lengte van het QTc-interval. Waarom patiënten op de laagste dosis escitalopram een kleiner gemiddeld QTc-interval hadden dan patiënten op de laagste dosissen van andere antidepressiva en methadon is niet duidelijk. Bovendien valt het op dat de gemiddelde lengte van het QTc-interval bij een dosis van 20 mg escitalopram even lang was als bij een dosis van 40 mg citalopram. Het is dus gevaarlijk om conclusies te trekken over de impact van verschillende antidepressiva op het QTc-interval op basis van de regressiecoëfficiënten bekomen in deze studie. Vandaar dat we ook niet zomaar mogen beweren dat de andere antidepressiva veilig zijn omdat er in deze studie geen significante regressiecoëfficiënten gevonden werden.

Bij de analyse van het effect van dosisverhogingen bij individuele patiënten vond men slechts een beperkt aantal significante resultaten, mogelijk als gevolg van een tekort aan gegevens. In het licht van deze cross-over resultaten kunnen we een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie vermelden die de invloed naging van een behandelingsschema met citalopram 20 mg per dag voor 9 dagen, 40 mg per dag voor 4 dagen en 60 mg per dag voor 9 dagen op de lengte van het QT-interval bij 119 patiënten. Het QTc-interval

verlengde gemiddeld met 8,5 ms voor een dosis van 20 mg, met 12,6 ms voor 40 mg en met 18,5 ms voor 60 mg<sup>3</sup>. Een gelijkaardige studie bij escitalopram resulteerde in toenames van het QTc-interval van 4,5 ms bij 10 mg en 10,7 ms bij 30 mg<sup>4</sup>. Twee andere prospectieve studies (1 bij gezonde mannen en 1 bij patiënten met coronaire hartziekte) vonden geen invloed van citalopram (resp. 60 mg en 40 mg) op de lengte van het QTc-interval<sup>5,6</sup>.

Het is jammer dat de auteurs geen resultaten geven voor het aantal patiënten dat per antidepressivum de als normaal beschouwde lengte van het QTc-interval van 450 ms overschreed. Het is overigens nog onduidelijk wat de waarde is van het QTc-interval om het risico van torsades de pointes te voorspellen<sup>7</sup>. Een QTc-interval groter dan 500 ms of een verlenging van het QTc-interval met meer dan 60 ms worden algemeen wel beschouwd als een hoog risico om torsades de pointes te ontwikkelen<sup>8</sup>. In dat opzicht zou het interessant zijn een studie op te zetten dat zowel QT-verlenging als voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen registreert. Studies die het verband onderzochten tussen het gebruik van SSRI's en cardiale gebeurtenissen leverden tot nog toe tegenstrijdige gegevens op. Een case-control onderzoek toonde aan dat het gebruik van citalopram geassocieerd is met meer out of hospital cardiaal arrest<sup>9</sup>. In een retrospectieve studie van Zivin et al. kon het gebruik van hoge doses citalopram (>40 mg) niet gecorreleerd worden met een verhoogde kans op ventriculaire aritmieën of met een verhoogde mortaliteit<sup>10</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze observationele studie toont een significante dosisgebonden verlenging aan van het QTc-interval met citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon. Voor andere antidepressiva kon er geen significante correlatie worden aangetoond. De klinische relevantie van deze QT-verlenging is echter nog onduidelijk. Gemiddeld genomen overschreed geen enkele dosis de als abnormaal beschouwde grens van 450 ms in lengte van het QTc-interval.

## Voor de praktijk

Niettegenstaande de geringe evidentie over het effect van SSRI's op QT-verlenging en op het voorkomen van cardiale gebeurtenissen blijft het toch veiliger om SSRI's niet te combineren met andere geneesmiddelen die een QT-verlenging geven (zie lijst op de website van AZCERT<sup>1</sup>) en om SSRI's niet te geven aan patiënten met een verhoogd risico van QT-verlenging (gebruik van diuretica, lever- of nierfalen, elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesemie, hypocalciëmie), ouder dan 65 jaar, vrouwelijk geslacht, cardiovasculair lijden (ritmestoornissen, bradycardie, hypertensie, myocardinfarct, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, kleplijden), congenitaal long QT-syndroom en familiale geschiedenis van plotse cardiale dood, obesitas, diabetes, anorexia nervosa, malnutritie, hypothyroïdie, hypofyse insufficiëntie of AIDS). Het blijft dus aangeraden om voor citalopram en escitalopram de richtlijnen van de FDA te volgen<sup>2,11,12</sup>. Over het nut van een routinematig afgenomen ECG zowel voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel als erna (als het geneesmiddel een stabiele concentratie in het bloed heeft bereikt) kunnen we uit deze studie niets besluiten.

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



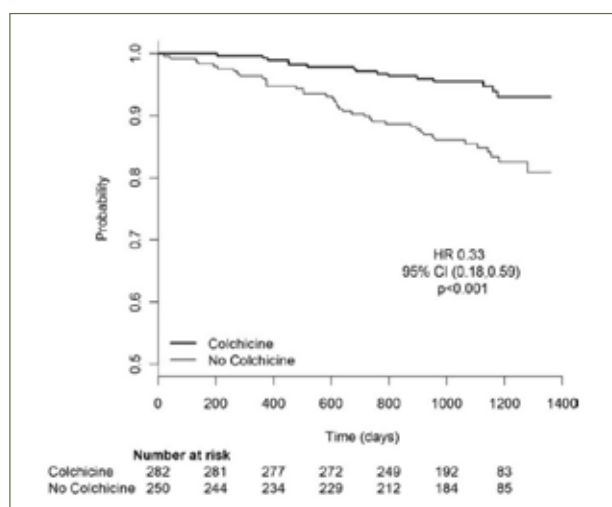
## Hazard Ratio versus Relatief Risico

In dit nummer van Minerva bespreken we een open-label RCT<sup>1,2</sup> (zie p. 119) die het effect onderzocht van colchicine 0,5 mg per dag bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte. Na een gemiddelde follow-up van 36 maanden werd bij 15 van de 282 (of 5,3%) patiënten in de colchicinegroep en bij 40 van de 250 (of 16%) patiënten in de placebogroep het primaire eindpunt (samengesteld uit acuut coronaire syndroom, hartstilstand en CVA) geregistreerd. De verhouding van deze risico's ((15/282)/(40/250)) levert een risk ratio of **relatief risico** (RR) van 0,33 (95% BI van 0,18 tot 0,59) op. Dat betekent dus dat colchicine de kans op een cardiovasculaire gebeurtenis verlaagt met 67%.

De studie liep van begin september 2008 tot einde mei 2012. Door de inclusie van patiënten tot mei 2010 te laten doorlopen was het mogelijk om alle geïncludeerde patiënten minimum 24 en maximum 44 maanden op te volgen. Omwille van deze variatie in follow-up werden niet alle patiënten even lang behandeld en besloten de onderzoekers om hun resultaten uit te drukken in hazard ratio in de plaats van relatief risico.

Voor elke patiënt bepaalde men de 'overlevingstijd' of de tijd (in dagen) tussen enerzijds de dag van de randomisatie en anderzijds de dag waarop het primaire eindpunt zich voordeed ofwel de dag waarop de follow-up voor deze patiënt stopte zonder het primaire eindpunt te bereiken, omdat de studie stopte of omdat de patiënt vroegtijdig uit de studie viel. In het eerste geval, wanneer de patiënt door het eindpunt getroffen wordt, kunnen we een 'exacte' overlevingstijd berekenen<sup>3</sup>. In het andere geval spreken we van een 'gecensureerde' overlevingstijd<sup>4</sup>. Omdat er in de studie met colchicine tijdens de follow-up weinig patiënten getroffen werden door het eindpunt, waren er dus veel gecensureerde gegevens.

Op basis van deze individuele patiëntgegevens was het voor de auteurs vervolgens mogelijk om een Kaplan-Meier overlevingscurve te construeren<sup>5,6</sup>.



Op de X-as ziet men op elk moment van de follow-up hoeveel patiënten in elke groep de uitkomstmaat nog niet doormaakten (number at risk). De Y-as geeft voor elk moment van de follow-up voor elke groep de kans weer om niet door het eindpunt getroffen te worden.

Na 600 dagen zien we dat deze kans 0,98 bedraagt in de colchicinegroep versus 0,93 in de controlegroep. Deze cijfers komen overeen met een risico van respectievelijk 0,02 en 0,07 om door het primaire eindpunt wel getroffen te worden. De verhouding van deze risico's leidt dan tot een risk ratio of relatief risico van 0,28 voor 501 patiënten, die gedurende 600 dagen konden worden opgevolgd of m.a.w. de behandeling kregen. Na 1 200 dagen kunnen we een relatief risico van 0,35 berekenen. Voor deze vermindering in effectgrootte moeten we echter rekening houden met het feit dat het hier gaat om een subgroepanalyse met slechts 83 patiënten in de colchicinegroep en 85 patiënten in de controlegroep die gedurende 1 200 dagen behandeld zijn. Als clinicus zijn we echter vooral geïnteresseerd in het feit of er een significant en relevant verschil bestaat tussen de overlevingscurves van beide groepen en of dit verschil door de behandeling (colchicine versus geen colchicine) verklaard kan worden. Graag houden we hierbij ook rekening met de invloed van confounders (zoals hier: een verschil in gebruik van calciumantagonisten en bèta-blokkers). Met het **Cox proportional hazards regression model**<sup>7</sup> kan dan een hazard ratio berekend worden die het geschatte relatieve risico over de volledige studieduur uitdrukt en rekening houdt met deze confounders. Op deze manier kwamen de onderzoekers van de colchicinstudie tot een hazard ratio van 0,33 (95% BI van 0,18 tot 0,59). Deze hazard ratio komt hier dus perfect overeen met het hoger berekende relatieve risico. Dit betekent dat colchicine, onafhankelijk van de lengte van inname, de kans op het samengesteld eindpunt met 67% kans verlaagt. Dit was te verwachten omdat de overlevingscurves van bij het begin gelijkmatig divergeerden en de relatieve risico's dus weinig verschilden in de tijd<sup>5,7</sup>. Bij studies waarbij deze divergentie niet gelijkmatig verloopt, is de hazard ratio niet betrouwbaar en moeten we de overlevingscurves analyseren om het effect van de behandeling in functie van de tijd te beoordelen. Bij studies waarbij de overlevingscurves elkaar kruisen is het bovendien niet correct om een hazard ratio te berekenen.

### Besluit

In vergelijking met een relatief risico houdt een hazard ratio rekening met de duur van een interventie. Ze geeft een verschil weer in aantal gebeurtenissen tussen de interventie- en de controlegroep die zich tijdens het verloop van de studie voordoen en houdt rekening met eventuele confounders. Een hazard ratio is alleen betrouwbaar wanneer de overlevingscurves gelijkmatig divergeren in de tijd.

### Referenties

- Christiaens T. Lage dosis colchicine voor secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte? Minerva 2013;12(10):119-20.
- Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:404-10.
- Sedgwick P. Hazards and Hazard ratio. BMJ 2012;345:e5980.
- Sedgwick P. Survival (time to event) data: censored observations. BMJ 2011;343:d4816.
- Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a glance. 3rd edition. Wiley-Blackwell 2009.
- Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2787-92.
- Sedgwick P. Cox proportional hazards regression. BMJ 2013;347:f4919.

**Charlson comorbidity score**

Deze score voorspelt de tienjaarsoverleving van een patiënt op basis van de aanwezige co-morbiditeiten. Elke co-morbiditeit krijgt een score van 1 (zoals doorgemaakt myocardinfarct), 2 (zoals hemiplegie), 3 (matige of ernstige leverziekte) of 6 (kwaadaardige tumor, metastasen, AIDS).

**Cox proportional hazards regression model**

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. In dit model stelt men geen voorwaarden aan de distributie (wat betreft vorm en minimale waarden). Men gaat ervan uit dat de verhouding (ratio) van het risico van overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen (bijvoorbeeld onderverdeeld naar leeftijd of geslacht). Dat wil zeggen dat de invloed van een co-variabele op elk tijdstip hetzelfde is. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

**Geheimhouding van de toewijzing**

[Eng: concealment of allocation]

Bij een RCT worden de personen in de onderzoekspopulatie aselect ingedeeld (bijvoorbeeld door middel van gesloten omslagen) in interventiegroep(en) en controlegroep(en). 'Concealment of allocation' refereert aan het geheim houden of blinderen van deze toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt (bijvoorbeeld door het uitdelen van omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering ook niet te achterhalen is. Op deze wijze voorkomt men 'allocation bias'.

**Hazard ratio - HR**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel, dat toelaat een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en het feit dat niet elke persoon even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van de hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip.

**I<sup>2</sup> van Higgins**

De I<sup>2</sup> van Higgins berekent het percentage variatie tussen studies dat te wijten is aan heterogeniteit en niet aan toeval. Dit is belangrijk bij het poolen van verschillende studies in een meta-analyse. De I<sup>2</sup> is een maat voor de inconsistentie van de studieresultaten ('inconsistency'). In tegenstelling tot de Q-test, is de I<sup>2</sup> niet afhankelijk van het aantal beschikbare studies. Bij benadering is bij een I<sup>2</sup> van 0 tot 40% de heterogeniteit waarschijnlijk niet belangrijk, van 30 tot 60% matig, van 50 tot 90% substantieel en van 75 tot 100% aanzienlijk.

**Regressiecoëfficiënt**

De regressiecoëfficiënt geeft aan hoe de ene variabele verandert per eenheid verandering van de andere variabele ('b' in de vergelijking van een regressielijn  $y = a + bx$ ). Met andere woorden, de regressiecoëfficiënt (b) is de helling van de regressielijn. Dit in tegenstelling tot de correlatiecoëfficiënt (r) die aangeeft hoe sterk dit verband is.

**Relatief risico -RR**

Het relatieve risico is het quotiënt van twee absolute risico's. In een cohortonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de niet-blootgestelde groep. In een interventieonderzoek is dit relatieve risico een schatting van het aantal keren dat de kans op een uitkomst (bijvoorbeeld 'genezing') in de interventiegroep groter (RR>1) of kleiner (RR<1) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Bij het RR kan een 95%-betrouwbaarheidsinterval worden berekend.

**Sensitiviteitsanalyse**

[Eng: sensitivity analysis]

In een sensitiviteitsanalyse wordt onderzocht in welke mate het resultaat van een onderzoek wordt beïnvloed door een verandering van methode, van waarden, variabelen of uitgangspunten. Hiertoe worden een aantal verschillende scenario's naast elkaar gelegd. Op deze wijze tracht men de variabelen te identificeren, die de resultaten het meest beïnvloeden.

**Univariate lineaire regressie**

Een lineaire regressie beschrijft en analyseert de samenhang tussen twee continue variabelen.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

Teksten onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

### • Hoe vaak een abdominaal aneurysma opvolgen?

#### Referentie

Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, et al; RESCAN Collaborators. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *JAMA* 2013;309:806-13.

#### Duiding

Rudi Bruyninckx, Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

#### Besluit

Deze meta-analyse van 15 741 patiënten met een abdominaal aneurysma tussen 3 en 5,5 cm diameter toont aan dat de tijd tussen de echografische controles kan verlengd worden ten opzichte van de huidig gebruikte tijdsintervallen. De hoge statistische heterogeniteit tussen de 18 geïncludeerde studies vraagt om verder onderzoek naar opvolging van abdominale aneurysma's in specifieke patiëntenpopulaties.

### • Vroegtijdige zorgplanning bij gehospitaliseerde patiënten: de grote onbekende

#### Referentie

Heyland DK, Barwich D, Pichora D, et al; ACCEPT (Advance Care Planning Evaluation in Elderly Patients) Study Team; Canadian Researchers at the End of Life Network (CARENET). Failure to engage hospitalized elderly patients and their families in advance care planning. *JAMA Intern Med* 2013;173:778-87.

#### Duiding

Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

#### Besluit

Deze studie toont aan dat, zelfs al hebben patiënten hun wensen aangaande hun levenseinde bekend gemaakt, men hiermee nauwelijks rekening houdt bij een dringende ziekenhuisopname. De reden hiervoor was voornamelijk het gebrek aan documenten. Voor huisartsen is een belangrijke rol weggelegd in het bewaken van de wensen van de patiënt. De huisarts kan deze rol waarmaken door actief de verwachtingen, de bezorgdheden en de inzichten over het levenseinde bij de patiënt te bevragen, vast te leggen in duidelijke – liefst gestandaardiseerde – documenten en in het geval van doorverwijzing of opname te zorgen dat deze documenten terecht komen bij de verantwoordelijke arts in het ziekenhuis. Ook de overheid kan een rol spelen door de bevolking te informeren over het bestaan en het belang van vroegtijdige zorgplanning.

### • Dutasteride vertraagt de progressie van benigne prostaathyperplasie bij mannen met asymptomatische benigne prostaathypertrofie?

#### Referentie

Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymp-

tomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109.

#### Duiding

Ivan Leunckens, Huisarts; lid redactie WZC Formularium

#### Besluit

Uit deze post-hoc analyse van de REDUCE-studie kunnen we besluiten dat het gebruik van dutasteride bij asymptomatische mannen met benigne prostaathypertrofie de klinische progressie significant vermindert en dat de ongewenste effecten aanvaardbaar zijn. Deze resultaten vragen om bevestiging in nieuwe RCT's met progressie van symptomatische benigne prostaathypertrofie als primair eindpunt. Momenteel zijn er zeker niet voldoende argumenten om de huidige aanbeveling van een afwachterende aanpak te veranderen.

### • Voorkomt compressietherapie nieuwe veneuze beenulcera?

#### Referentie

Nelson EA, Bell-Syer SE. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 8.

#### Duiding

Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

#### Besluit

Er bestaat momenteel slechts één RCT met slechts 153 patiënten die rechtstreeks aantoonde dat het dragen van compressiekousen na zes maanden gepaard gaat met minder recidieven van veneuze beenulcera. Deze RCT onderbouwt de huidige aanbevelingen. Het is momenteel echter niet duidelijk hoelang, welke sterkte en welk type van compressie de voorkeur geniet om een recidief van veneuze ulcera te vermijden.

### • Screenen naar diabetes bij personen met hoog risico: na 10 jaar geen effect op mortaliteit

#### Referentie

Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2012;380:1741-8.

#### Duiding

Veerle Piessens, huisarts UGC Nieuw Gent en Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

#### Besluit

Deze studie biedt geen bewijs dat screenen naar diabetes en vroegtijdige behandeling bij personen met een hoog risico een gezondheidsvoordeel oplevert.