



Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

Inhoud maart 2020 volume 19 nummer 2

Duiding

- Het nut van niet-invasieve testen voor de diagnose van *Helicobacter pylori*?
Louis Ferrant 14
- Hoe sporen huisartsen kwetsbaarheid op bij oudere patiënten?
Robbert Gobbens 18

Bondig

- Fosfodiësterase type 5-inhibitoren voor LUTS bij mannen met benigne prostaathyperplasie?
Gert Laekeman 22

Het nut van niet-invasieve testen voor de diagnose van *Helicobacter pylori*?

Referentie

Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD012080.pub2

Duiding

Louis Ferrant, Vakgroep Eerstelijns en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat is de diagnostische accuraatheid van niet-invasieve diagnostische testen om *Helicobacter pylori* op te sporen bij symptomatische of asymptomatische patiënten?

Achtergrond

Uit verschillende studies is gebleken dat *Helicobacter pylori* gecorreleerd is met een aantal kwaadaardige aandoeningen zoals maagkanker, premaligne maagletsels, maaglymfoom (1) colonkanker (2,3), alsook goedaardige aandoeningen, zoals maagulcus (4), dyspepsie (5,6), recidiverende maagbloeding (7), onverklaarde ferriprievie anemie (8), idiopathische trombocytopenische purpura (9) en colorectaal adenoom (2). Het opsporen en eradiceren van *Helicobacter pylori* wordt daarom aanbevolen voor bepaalde risicogroepen. Niet-invasieve testen zouden enerzijds de drempel voor opsporing kunnen verlagen. Anderzijds is het, om overbehandeling te vermijden, ook belangrijk om het aantal vals-positieven zo klein mogelijk te houden. Vandaar het belang om de diagnostische accuraatheid van niet-invasieve testen voor de diagnose van *H. pylori* bij zowel symptomatische als asymptomatische personen te onderzoeken.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, National Institute for Health Research Health Technology Assessment (tot maart 2016)
- gerelateerde artikels en referentielijsten met/van gevonden artikels (tot december 2016)
- geen restrictie voor taal of publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: zowel prospectieve als retrospectieve studies die de diagnostische accuraatheid van een initieel uitgevoerde ¹³C-ureum ademtest, ¹⁴C-ureum ademtest, serologische test en/of stoelgangantigeentest (indextesten) onderzochten versus endoscopische biopsie met histologische kleuring teneinde *H. pylori* op te sporen bij symptomatische en asymptomatische personen waarbij men eradicatietherapie overwoog
- exclusiecriteria: case-control studies, onvoldoende gegevens over diagnostische accuraatheid (zoals aantal terecht en vals positieven/negatieven), patiënten met maagbloeding
- uit 23 896 gevonden referenties selecteerde men uiteindelijk 101 studies.

Bestudeerde populatie

- in totaal 11 003 deelnemers waarvan 5 839 (53,1%) met een *H. pylori*-infectie (mediane prevalentie 53,7% met IQR 42,0% tot 66,5%)
- 14 studies met alleen kinderen en 87 studies met alleen of vooral volwassenen
- in 58 studies includeerde men alleen symptomatische patiënten (abdominale pijn of dyspepsie) en in 53 studies sloot men patiënten met recent gebruik van protonpompinhibitoren of antibiotica uit.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: diagnostische accuraatheid van de ¹³C-ureum ademtest, de ¹⁴C-ureum ademtest, de serologische test en de stoelgangantigeentest (indextesten) versus endoscopische biopsie met histologische kleuring (referentietest) om *H. pylori* op te sporen
- secundaire uitkomstmaat: invloed van potentiële bronnen van heterogeniteit zoals type referentietest, risico van bias, publicatiestatus, prospectieve versus retrospectieve studies, symptomatische versus asymptomatische deelnemers, recent of huidig gebruik van protonpompinhibitoren of antibiotica, verschillende subtypes van testen, tijdsinterval tussen uitvoering van index- en referentietest
- verschil in diagnostische accuraatheid visueel weergegeven in **sROC-curve**n en numeriek uitgedrukt in **diagnostische odds ratio's**.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat:
 - er is een statistisch significant verschil in diagnostische accuraatheid tussen de ¹³C-ureum ademtest, de ¹⁴C-ureum ademtest, de serologische test en de stoelgangantigeentest ($p=0,024$) ($N=99$ studies)
 - diagnostische odds ratio's (DOR) voor de ¹³C-ureum ademtest, de ¹⁴C-ureum ademtest, de serologische test en de stoelgangantigeentest bedragen respectievelijk 153 (95% BI van 73,7 tot 316), 105 (95% BI van 74,0 tot 150), 47,4 (95% BI van 25,5 tot 88,1) en 45 (95% BI van 24,2 tot 84,1)
 - met een specificiteit vastgelegd op 0,90 (mediane waarde van alle studies) bedraagt de sensitiviteit 0,94 (95% BI van 0,89 tot 0,97) voor de ¹³C-ureum ademtest, 0,92 (95% BI van 0,89 tot 0,94) voor de ¹⁴C-ureum ademtest, 0,84 (95% BI van 0,74 tot 0,91) voor de serologische test en 0,83 (95% BI van 0,73 tot 0,90) voor de stoelgangantigeentest
 - met deze specificiteit van 0,90 en een prevalentie voor *H. pylori* van 53,7% (mediane waarde van alle studies) zou men op 1 000 geteste personen 46 vals-positieven hebben alsook 30 (95% BI van 15 tot 58) vals negatieven met de ¹³C-ureum ademtest, 42 (95% BI van 30 tot 58) met de ¹⁴C-ureum ademtest, 86 (95% BI van 50 tot 140) met de serologische test en 89 (95% BI van 52 tot 146) met de stoelgangantigeentest
 - op basis van alleen head-to-head-studies kon men voor de ¹³C-ureum ademtest versus de serologische test ($N=7$ studies) en voor de ¹⁴C-ureum ademtest versus de stoelgangantigeentest ($N=7$ studies) geen statistisch significant verschil in DOR berekenen
- van de secundaire uitkomstmaten: te weinig informatie om de invloed van deze factoren op de diagnostische accuraatheid te bepalen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij personen zonder voorgeschiedenis van gastrectomie en zonder recent gebruik van antibiotica of protonpompinhibitoren, ureum ademtesten een hoge diagnostische accuraatheid hadden, terwijl de serologische test en de stoelgangantigeentest minder accuraat waren voor de diagnose van een *Helicobacter pylori*-infectie. Dit besluit is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de testen (met een potentieel risico van bias door confounding) omdat evidentie uit directe vergelijkingen beperkt of niet beschikbaar is. De gebruikte afkapwaarden voor deze testen waren zeer variabel en het was onmogelijk om specifieke afkapwaarden te bepalen die nuttig zouden kunnen

zijn in de klinische praktijk. Er zijn nieuwe vergelijkende studies met hoge methodologische kwaliteit nodig om meer betrouwbare evidentie te bekomen over de relatieve accuraatheid van deze testen. Het zou moeten gaan om prospectieve studies met een representatief spectrum van deelnemers en een duidelijke rapportage teneinde het risico van bias zo laag mogelijk te houden. Het belangrijkste is echter nog dat studies op voorhand de gebruikte afkapwaarden duidelijk vermelden en vermijden om onterecht deelnemers uit te sluiten.

Financiering van de studie

Financiering niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermelding van belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review vertrok van een adequate onderzoeksvraag en zocht in 4 verschillende databanken naar bruikbare literatuur. De onderzoekers zochten echter niet specifiek naar ‘grijze literatuur’. De selectie van studies op basis van vooraf vastgelegde in-en exclusiecriteria, alsook de data-extractie en het bepalen van de methodologische kwaliteit van alle weerhouden studies gebeurde telkens door 2 onafhankelijke auteurs. Geen enkele studie had een hoge methodologische kwaliteit (=laag risico van bias voor alle domeinen van de Cochrane risk of bias tool). Voor 15 studies was er een hoog risico van selectiebias omdat ze patiënten niet op een consecutieve of ad random manier hadden geïnccludeerd. Voor alle studies was het onduidelijk of de interpretatie van de indextest gebeurde zonder kennis van het resultaat van de referentietest en of er op voorhand een afkapwaarde voor de indextest was bepaald. Ook wat betreft de referentietest was het risico van bias in 27 studies onduidelijk omdat het niet zeker was of men het resultaat van deze test had geïnterpreteerd zonder het resultaat van de indextest te kennen. In 72 studies was dit risico zelfs hoog omdat men niet de vooropgestelde immunohistochemische kleuring had gebruikt. Voor 74 studies was het interval tussen de uitvoering van de index- en de referentietest onduidelijk of was het niet duidelijk in hoeverre men alle patiënten includeerde. In 20 studies sloot men patiënten uit zonder rapportering van het resultaat van de referentietest.

Door de hoge heterogeniteit in afkapwaarden was het niet mogelijk om de sensitiviteit en de specificiteit voor de verschillende testen te poolen in een **ROC-curve**. We kunnen dus niet achterhalen in welke richting de diagnostische accuraatheid van een test zal evolueren afhankelijk van de gekozen afkapwaarde.

Tot slot is het belangrijk te weten dat slechts weinig niet-invasieve testen rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn.

Interpretatie van de resultaten

De diagnostische accuraatheid van de ¹³C-ureum ademtest en de ¹⁴C-ureum ademtest was hoger dan van de serologische test en de stoelgangantigeentest. Wanneer men de aanwezigheid van *Helicobacter pylori* wil opsporen, kan men dus kiezen tussen een voor de patiënt meer belastende en duurdere ¹³C- of ¹⁴C-ureum ademtest met hoge diagnostische accuraatheid tegenover de goedkopere en gemakkelijker uitvoerbare serologische test en stoelgangantigeentest met lagere diagnostische accuraatheid.

Na het kiezen van een test is ook de keuze van de afkapwaarde voor een bepaalde test belangrijk. Enerzijds zou men kunnen kiezen voor een afkapwaarde met hogere sensitiviteit maar met lagere specificiteit en dus meer vals-positieven waardoor meer gastroscopieën met biopsie nodig zullen zijn om de diagnose te bevestigen en overbehandeling met eradicatietherapie te vermijden. Anderzijds zou men kunnen kiezen voor een afkapwaarde met hogere specificiteit maar met lagere sensitiviteit en dus meer vals-negatieven waardoor veel patiënten ten onrechte een eradicatietherapie ontzegd zullen worden. Omdat eradicatietherapie niet zeer belastend is voor de patiënt kan men de keuze voor

de meest gevoelige afkapwaarde verantwoorden. Echter is het ook zo dat deze keuze het onnodige gebruik van antibiotica en dus ook het risico op resistentie kan doen toenemen, wat niet alleen voor het individu nu maar ook voor latere generaties gevolgen kan hebben. In dat geval zou een meer specifieke afkapwaarde te verkiezen zijn. De heterogeniteit van de gebruikte afkapwaarden in de verschillende studies laat niet toe om deze afweging voor de verschillende testen te maken. Uit het feit dat de onderzoekers alleen de sensitiviteit van de verschillende testen vergelijken, kunnen we echter wel afleiden dat ze in de eerste plaats op zoek zijn naar de meest gevoelige test. Waarschijnlijk is dat terecht wegens de hoge mediane prevalentie die ze voor alle studies samen konden vaststellen. Deze bevinding strookt dan weer volledig met het feit dat slechts één studie alleen asymptomatische patiënten includeerde. Tot slot moet nog vermeld worden dat de meeste studies patiënten met een gastrectomie of met gebruik van PPI's of antibiotica in de voorgeschiedenis excludeerden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van 101 diagnostische studies met matig tot hoog risico van bias toont aan dat ureum ademtesten een hogere diagnostische accuraatheid hebben dan serologische testen en stoelgangantigeentesten om een *Helicobacter pylori*-infectie op te sporen bij symptomatische patiënten zonder gastrectomie in de voorgeschiedenis en zonder recent antibioticagebruik of inname van PPI's. Door de hoge heterogeniteit is het niet mogelijk om voor deze testen de meeste gevoelige of meest specifieke afkapwaarde te bepalen.

Voor de praktijk

Het niet-invasief opsporen van *Helicobacter pylori* is aanbevolen bij patiënten afkomstig uit mediterrane landen, het Midden of Verre Oosten, Afrika, Midden- en Zuid-Amerika en een eerste episode van maagklachten (wegens een prevalentie tot 75% in deze groep); bij persisterende of recidiverende maagklachten zonder alarmsymptomen; na elke *H. pylori*-eradicatorbehandeling; bij noodzakelijk NSAID-gebruik indien men ooit een ulcus diagnosticeerde en de *H. pylori*-status onbekend is (10). Men kan hiervoor een ureum ademtest, serologische test of stoelgangantigeentest aanbevelen (11). De NHG-standaard beveelt de stoelgangantigeentest of een ¹³C-ureum ademtest aan (10). De ¹³C-ureum ademtest heeft de voorkeur boven de ¹⁴C-ureum ademtest omdat de ¹⁴C-ureum ademtest radioactief en duurder is. Voorafgaand aan deze testen mag gedurende 2 weken geen PPI en gedurende 4 weken geen antibioticum gebruikt worden. Een PPI kan eventueel worden vervangen door een H₂-receptorantagonist, die één dag voor de test moet worden gestopt of door een antacidum, dat niet gestopt hoeft te worden. Serologische testen worden niet aanbevolen tenzij ureum adem- of stoelgangantigeentesten niet beschikbaar zijn of als een patiënt het PPI-gebruik niet kan stoppen. Serologische sneltesten (via vingerprik) worden ontraden. Ondanks de lagere gevoeligheid van de stoelgangantigeentest, wat nogmaals werd aangetoond in de hoger besproken systematische review, is het verdedigbaar om deze test omwille van zijn lage kostprijs en zijn gebruiksgemak aan te bevelen. In afwachting van eventuele nieuwere methodologisch correct uitgevoerde diagnostische studies is dit echter een voorlopig besluit na afweging van voor- en nadelen van de beschikbare niet-invasieve testen om *Helicobacter pylori* op te sporen. Er is geen wetenschappelijk bewijs om een asymptomatische populatie te screenen op en te behandelen voor *H. pylori* (11), wat ook door deze systematische review bevestigd wordt.

Referenties zie website

Hoe sporen huisartsen kwetsbaarheid op bij oudere patiënten?

Referentie

Korenvain C, Famiyeh I-M, Dunn S, et al. Identifying frailty in primary care: a qualitative description of family physicians' gestalt impressions of their older adults patients. BMC Fam Pract 2018;19:61. DOI: 10.1186/s12875-018-0743-4

Duiding

Robbert Gobbens, Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg Antwerpen, Universiteit Antwerpen

Klinische vraag

Wat verstaan huisartsen onder kwetsbaarheid en welke factoren laten ze meespelen om kwetsbaarheid bij patiënten te beoordelen?

Achtergrond

Kwetsbaarheid (of 'frailty' in het Engels) is een concept dat meer en meer aandacht krijgt van zowel wetenschappers als gezondheidswerkers. Immers wordt kwetsbaarheid geassocieerd met ongunstige klinische uitkomsten zoals hospitalisatie, institutionalisering, achteruitgang in ADL en vroegtijdig overlijden (1,2). Een duidelijke definitie ontbreekt echter en evenmin hebben we een gouden standaard om kwetsbaarheid bij oudere patiënten op te sporen (1,3,4). Bovendien is het niet duidelijk of deze instrumenten performanter zijn dan het pragmatisch oordeel van de huisarts.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 18 huisartsen, actief in een interdisciplinair (verpleegkundigen, diëtisten, sociaal werkers, apotheker, ergotherapeut) academisch centrum voor huisartsgeneeskunde in Toronto, Canada, die gedurende minstens 6 maanden de hoofdverantwoordelijke zorgverlener waren van ten minste één zelfstandig wonende (alleen, met mantelzorger of met anderen) oudere van 80 jaar of ouder
- rekrutering verliep via e-mail.

Onderzoeksopzet

Kwalitatief onderzoeksdesign

- tijdens face-to-face sessies van ongeveer 30 minuten op de werkplek vroeg een niet-klinische onderzoeksassistent met ervaring in het interviewen van gezondheidswerkers aan de huisarts om zijn patiënten in een door het elektronisch medisch dossier gegenereerde lijst klinisch te beoordelen wel/niet/misschien/'weet niet' kwetsbaar te zijn of een risico voor kwetsbaarheid te hebben
- wanneer de huisarts een bepaalde patiënt als kwetsbaar beoordeelde, werd hem gevraagd om met de **hardopdenkenmethode** de reden hiervoor mee te delen
- alle interviews werden opgenomen, uitgeschreven, geanonimiseerd en vervolgens thematisch geanalyseerd met **inductieve codering** en geordend in thema's en subthema's.

Resultaten

De gegeven codes groepeerde men in vier thema's:

- thema 1: wat huisartsen verstaan onder het concept kwetsbaarheid
 - subthema 1: spectrum: huisartsen plaatsen kwetsbaarheid op een continuüm of onderscheiden meerdere niveaus van kwetsbaarheid

- subthema 2: dynamisch proces: huisartsen zien kwetsbaarheid evolueren in de tijd, waarbij het niveau van kwetsbaarheid plots kan veranderen onder invloed van een levensgebeurtenis zoals een hartinfarct
- subthema 3: onzekerheden: huisartsen zijn vaak niet zeker over de definitie van kwetsbaarheid of voelen zich niet in staat om te beslissen over de kwetsbaarheid van een patiënt; ook kunnen ze vaak niet inschatten welke factoren het meest bepalend zijn voor kwetsbaarheid bij een bepaalde patiënt
- thema 2-4: factoren die huisartsen in ogenschouw nemen om de kwetsbaarheidsstatus van een patiënt te bepalen:
- thema 2: lichamelijke kenmerken:
 - subthema 1: leeftijd: de meeste huisartsen betrokken de leeftijd van de patiënt bij het bepalen van kwetsbaarheid; enkele huisartsen baseerden hun besluit over kwetsbaarheid voornamelijk op leeftijd
 - subthema 2: gewicht: 7 huisartsen maakten hiervan gebruik om iemands kwetsbaarheid te bepalen; voor 5 huisartsen was ondergewicht op zich voldoende om over kwetsbaarheid te spreken
 - subthema 3: aanwezigheid van ziekte: 15 huisartsen betrokken het hebben van één of meerdere ziekten in hun oordeel over kwetsbaarheid
 - subthema 4: medicatiegebruik was voor slechts één huisarts een factor die meespeelde
- thema 3: functionele kenmerken:
 - subthema 1: lichamelijk functioneren: men legde hierbij vooral de nadruk op de mobiliteit
 - subthema 2: cognitief functioneren: 12 huisartsen betrokken het cognitief functioneren in hun oordeel over kwetsbaarheid, voor sommigen waren cognitieve beperkingen op zich voldoende om te spreken over kwetsbaarheid
 - subthema 3: algemeen functioneren: hierbij legde men de nadruk op ‘onafhankelijk’ functioneren
- thema 4: leefomstandigheden:
 - subthema 1: beschikbaarheid van sociale (familieleden, vrienden) en professionele (thuiszorg) ondersteuningssystemen als bescherming tegen kwetsbaarheid
 - subthema 2: fysieke omgeving, zoals het huis waarin de patiënt woont, werd door twee huisartsen als beïnvloedende factor voor kwetsbaarheid beschouwd.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat huisartsen kwetsbaarheid zien als multifactorieel, dynamisch met inclusie van functionele en omgevingsfactoren. Deze conceptualisering kan volgens hen nuttig zijn om de kwetsbaarheidsgraad grondig en flexibel te evalueren als aanvulling bij meer objectieve instrumenten.

Financiering van de studie

The Canadian Institutes for Health Research.

Belangenconflict van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflict te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Om inzicht te krijgen in het beoordelen van kwetsbaarheid door huisartsen maakten de auteurs terecht gebruik van een kwalitatief onderzoeksdesign waarvan de gebruikte methodologie zeer uitvoerig beschreven wordt (5). De onderzoekspopulatie is goed afgebakend. Van de 23 gerekruteerde huisartsen waren er 18 bereid om deel te nemen (78,3%). Waarschijnlijk bereikte men hiermee **saturnatie** omdat alle geïnterviewde huisartsen werkzaam waren in hetzelfde centrum. Het is evenwel niet mogelijk te concluderen in hoeverre de bevindingen gelden voor alle huisartsen. Het betrof

immers een populatie van ervaren huisartsen (mediaan 15 jaar ervaring met IQR 3 tot 41 jaar) die bovendien op de hoogte waren van de gezondheidsstatus van hun patiënten. Mogelijks hebben niet-ervaren huisartsen meer moeite om de gezondheidsstatus van ouderen ‘op gevoel’ in te schatten. Bovendien geldt dat de bevindingen ook weleens cultuurspecifiek kunnen zijn. Deze studie werd uitgevoerd in Canada. Het is niet ondenkbaar dat (huis)artsen werkzaam in Afrika en Europa, met verschillende normen en een verschillend zorgaanbod, kwetsbaarheid en factoren van kwetsbaarheid op een andere manier percipiëren. De keuze voor de hardopdenkenmethode (6) was essentieel om inzicht te krijgen in het denkproces van artsen wanneer ze oordelen over de kwetsbaarheid van een patiënt. Een beperking van deze methode is wel dat de kwaliteit van de verzamelde data afhangt van de mate waarin de geïnterviewde zijn/haar gedachten verbaal kan en durft uitdrukken. Gezien de populatie (huisartsen) en het onderwerp (kwetsbaarheid bij patiënten) zal deze beperking in deze studie waarschijnlijk minimaal geweest zijn. Door niet door te vragen is het wel mogelijk dat niet alle factoren zijn benoemd die huisartsen in ogenschouw nemen bij het beoordelen of een patiënt kwetsbaar is of niet. Denken we hierbij bijvoorbeeld aan de mogelijke voorkennis over bestaande schalen om kwetsbaarheid te beoordelen. De auteurs gebruikten op een correcte manier de techniek van thematische analyse om tot relevante thema’s en subthema’s te komen (7). Alle gegevens werden in consensus geanalyseerd door twee onafhankelijke onderzoekers, die geen band hadden met de geïnterviewde artsen, noch met de patiënten. Toch moeten we erkennen dat deze onderzoekers vertrouwd waren met het thema en daardoor eigen ideeën hadden over kwetsbaarheid die de analyse van de interviews mogelijk hebben beïnvloed.

Interpretatie van de resultaten

Er is reeds veel kwantitatief onderzoek verricht naar het nut van meetinstrumenten om kwetsbaarheid op te sporen (3,4) alsook naar de effectiviteit van interventies om kwetsbaarheid aan te pakken zoals ‘comprehensive geriatric assessment’ (8), medicatiereview, oefentherapie, voedingsmaatregelen, multicomponente interventies (1). Vooreerst dragen de resultaten van deze kwalitatieve studie bij aan de inhoudelijke discussie over het concept kwetsbaarheid. Er zijn namelijk twee benaderingen van kwetsbaarheid gangbaar: een eerste benadering beschouwt kwetsbaarheid als een medisch probleem met focus op lichamelijke problemen die ouderen kunnen hebben (9), een andere benadering includeert naast lichamelijke problemen, ook psychische en sociale problemen van ouderen (10). Aangezien er nog geen duidelijke operationele definitie bestaat voor kwetsbaarheid is het niet verwonderlijk dat huisartsen onzeker waren in de bepaling of een bepaalde patiënt nu wel of niet kwetsbaar was. Het feit dat huisartsen kwetsbaarheid beschouwen als een eigenschap die kan veranderen in de tijd past meer bij een flexibele manier van evalueren dan bij de momentopname van een screeningsinstrument. Deze studie toont eveneens aan dat huisartsen meerdere factoren gebruiken om kwetsbaarheid te bepalen. Vele studies hebben reeds aangetoond dat lichamelijke kenmerken zoals leeftijd, aanwezigheid van een ziekte, multimorbiditeit en polyfarmacie samenhangen met kwetsbaarheid (1). Ook gewicht en dan met name gewichtsverlies beschouwt men reeds langer als een onderdeel van kwetsbaarheid (9). Ook de door huisartsen genoemde functionele kenmerken (mobiliteit, cognitie) zijn opgenomen in heel wat instrumenten om kwetsbaarheid te bepalen (3,4). Het is opvallend dat beperkte kracht, moeheid, gezichts- en gehoorproblemen niet zijn genoemd door de geïnterviewde huisartsen. Ook psychische problemen (angst, depressie) en sociale problemen (eenzaamheid) werden door de huisartsen weinig gerelateerd aan kwetsbaarheid. Van deze problemen is nochtans bekend dat ze leiden tot een lagere kwaliteit van leven van ouderen (11). Het zou dus wel belangrijk kunnen zijn dat huisartsen ook deze factoren meenemen in hun beoordeling van kwetsbaarheid. Belangrijk is dat uit deze studie ook bleek dat huisartsen oog hebben voor leefomstandigheden zoals het huis waarin de oudere woont. Nu ouderen steeds langer thuis blijven wonen, is het belangrijk ook hier aandacht voor te hebben.

Besluit van Minerva

Deze kwalitatieve studie van goede methodologische kwaliteit toont aan dat huisartsen zich onzeker voelen bij het bepalen van de kwetsbaarheid van oudere patiënten. Deze studie toont ook aan dat

huisartsen zowel lichamelijke als functionele kenmerken als leefomstandigheden betrekken in hun oordeel over kwetsbaarheid.

Voor de praktijk

Kwetsbare ouderen lopen een verhoogd risico op ongunstige klinische uitkomsten (1,2). Daarom is het belangrijk dat huisartsenpraktijken in Vlaanderen kwetsbaarheid bij hun oudere patiënten vroegtijdig opsporen. Er bestaan momenteel geen duidelijke richtlijnen om kwetsbaarheid op te sporen. Verschillende gevalideerde instrumenten zijn beschikbaar maar het is momenteel onduidelijk welk instrument het meest performant is (3,4). De hoger beschreven kwalitatieve studie toont aan dat huisartsen kwetsbaarheid zien als een in de tijd veranderende eigenschap die door verschillende factoren beïnvloed kan worden waaronder behalve lichamelijke kenmerken ook functionele en omgevingsfactoren.

Referenties

1. DynaMed. Frailty in older adults. EBSCO Information Services, 1995. Updated 2018 Nov 30. Available from <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/topics/dmp~AN~T921465>. Registration and login required. (via CDLH)
2. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1163.e1-1163.e17. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.010
3. Meten van frailty: een moeilijke keuze, afhankelijk van de beoogde doelstellingen. *Farmaka Geneesmiddelenbrief* 2016;23:17-26.
4. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, et al. Burden of frailty in the elderly population: perspectives for a public health challenge. *Arch Public Health* 2015;73:19. DOI: 10.1186/s13690-015-0068-x
5. Poelman T. Aan welke criteria moet kwalitatief onderzoek voldoen? *Minerva* 2015;14(2):24.
6. Charters E. The use of think-aloud methods in qualitative research: an introduction to think-aloud methods. *Brock Education J* 2003;12:68-82. DOI: 10.26522/brocked.v12i2.38
7. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol* 2006;3:77-101. DOI: 10.1191/1478088706qp063oa
8. Lemiengre M. Een globale geriatische evaluatie: beschikken we over adequate meetinstrumenten en onderzoeksmethoden? [Editoriaal] *Minerva* 2010;9(9):97.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
10. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, et al. Toward a conceptual definition of frail community-dwelling older people. *Nurs Outlook* 2010;58:76-86. DOI: 10.1016/j.outlook.2009.09.005
11. Gobbens RJ, van Assen MA. The prediction of quality of life by physical, psychological and social components of frailty in community-dwelling older people. *Qual Life Res* 2014;23:2289-300. DOI: 10.1007/s11136-014-0672-1



Fosfodiësterase type 5-inhibitoren voor LUTS bij mannen met benigne prostaathyperplasie?

Referentie

Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010060.pub2

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

Minerva publiceerde reeds verschillende bijdragen over het gebruik van diverse geneesmiddelen om lage urinewegsymptomen (LUTS) te behandelen bij benigne prostaathyperplasie (BPH). Een systematische review met meta-analyse toonde aan dat silodosine in vergelijking met placebo maar niet ten opzichte van andere alfablokkers de klinische symptomen van benigne prostaathypertrofie verbeterde (1,2). Uit een post-hoc analyse van de REDUCE-studie konden we besluiten dat het gebruik van dutasteride bij asymptomatische mannen met benigne prostaathypertrofie de klinische progressie significant verminderde (3,4). De associatie van een alfablokker (doxazosine) met een 5-alfa-reductase-inhibitor (finasteride) was werkzamer dan elk van deze moleculen afzonderlijk om de klinische progressie of de kans op het optreden van bepaalde complicaties van benigne prostaathypertrofie te reduceren (5,6). Op basis van een systematische review besloten we dat *Serenoa repens* niet werkzaam is voor de behandeling van lage urinewegsymptomen bij benigne prostaathyperplasie, maar het was niet duidelijk in hoeverre dit geldt voor alle gestandaardiseerde extracten (7,8).

Ondank het feit dat verschillende observationele en gecontroleerde studies konden aantonen dat fosfodiësterase type 5-inhibitoren de symptomen van LUTS verbeteren, is het effect op korte termijn, op ziekteprogressie en op het voorkomen van ongewenste effecten, nog onduidelijk. Om deze vraag te beantwoorden werd een systematische review van de Cochrane Collaboration uitgevoerd (9). Vier onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar 16 RCT's uit 8 elektronische gegevensbanken, waaronder CENTRAL, MEDLINE en Embase. Daarnaast raadpleegden ze de literatuurlijsten van gevonden RCT's en systematische reviews, gingen op zoek naar ongepubliceerde studies en screenen 4 urologische tijdschriften en de abstracts van 2 congressen. Toch bleek achteraf dat voor veel uitkomsten de **funnel plot** asymmetrisch was wat publicatiebias doet vermoeden. De meeste studies hadden een korte studieduur (minimaal 6 tot maximaal 12 weken) wat veel te kort is voor de evaluatie van geneesmiddelen voor een chronische aandoening. Alle studies hadden een onduidelijk risico van selectie-, performance- en/of detectiebias. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde van 69,1 (SD 8,4) jaar tot 62,02 (SD 8,8) jaar. Ze hadden bij inclusie sinds meer dan 6 maanden matige tot ernstige LUTS-symptomen. De gemiddelde **International Prostate Symptoms Score (IPSS)** bedroeg 17,5 (SD 5,5). Negen studies onderzochten het effect van tadalafil, één van sildenafil en één van vardenafil. Alle studies werden gesponsord door de farmaceutische industrie die bovendien een belangrijke invloed hadden op de studieopzet en het studieverloop, de gegevensanalyse, de interpretatie van de resultaten en de publicatie van het artikel.

Vergeleken met placebo leidde het inzetten van fosfodiësterase type 5-inhibitoren tot een klinisch niet-relevante (10) daling van de IPSS (gemiddeld verschil van -1,89 met 95% BI van -2,27 tot -1,50; N=11; n=4 293; GRADE laag) en van de **Benign Prostate Hyperplasia Impact Index (BPHII)** (gemiddeld verschil van -0,52 met 95% BI van -0,71 tot -0,33; N=8; n=3 646; GRADE laag) maar zag men wel een toename van ongewenste effecten (RR 1,42 met 95% BI van 1,21 tot 1,67; N=11; n=4 386; GRADE laag), zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, syncope, spierpijn, dyspepsie, buikpijn en diarree. Er waren

geen statistisch significante verschillen tussen fosfodiësterase type 5-inhibitoren en alfablokkers op vlak van verandering in IPSS (N=4; n=933; GRADE matig), BPHII (N=2; n=550; GRADE laag) en ongewenste effecten (N=4; n=786; GRADE laag). Fosfodiësterase type 5-inhibitoren in combinatie met alfablokkers gaven een klinisch niet-relevante daling van IPSS (gemiddeld verschil van -2,56 met 95% BI van -3,92 tot -1,19; N=4; n=193; GRADE laag) maar ook meer ongewenste effecten (RR 2,81 met 95% BI van 1,53 tot 5,17; N=4; n=194; GRADE matig) dan alfablokkers alleen. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren in combinatie met 5-alfa-reductase-inhibitoren leidden tot een klinisch niet-relevante daling van IPSS (gemiddeld verschil van -1,40 met 95% BI van -2,24 tot -0,56; N=1; n=695; GRADE matig) zonder verschil in ongewenste effecten. Subgroepanalyses konden geen verschil aantonen naargelang erectiele dysfunctie wel of niet aanwezig was en naargelang de gebruikte fosfodiësterase type 5-inhibitor. Voor tadalafil zag men een statistisch significante dosisafhankelijke toename in effect op IPPSS met een plafond op 20 mg (p=0,008), alsook in incidentie van ongewenste effecten (p=0,02).

Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review van gerandomiseerde gecontroleerde studies met een meestal onduidelijk risico op bias voor verschillende domeinen toont aan dat fosfodiësterase type 5-inhibitoren op korte termijn (maximaal 12 weken) de symptomen van benigne prostaathyperplasie op een klinisch niet relevante manier milderden ten opzichte van placebo maar niet ten opzichte van alfablokkers.

Voor de praktijk

Duodecim is minder instructief dan NHG. Daarom nemen we de NHG-richtlijnen mee op. Bij patiënten met benigne prostaathypertrofie en hinderlijke lage urinewegsymptomen (LUTS) die onvoldoende geholpen zijn met niet-medicamenteuze adviezen kunnen alfablokkers (bij voorkeur tamsulosine of alfuzosine) opgestart worden (11). Indien onvoldoende effect na 6 weken en de patiënt een duidelijk vergrote prostaat heeft bij palpatie of echografie kunnen 5-alfa-reductase inhibitoren (finasteride en dutasteride) (12) of een combinatie van alfablokkers en 5-alfa-reductase inhibitoren overwogen worden (11). In tegenstelling tot de NHG-richtlijn worden fosfodiësterase type 5-inhibitoren als nuttige behandeloptie voorgesteld in de Duodecim-richtlijn (12). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration stelt de plaats van deze medicatie voor de behandeling van LUTS ernstig in vraag.

Referenties

1. Elshout PJ, Tailly T. Silodosine voor LUTS bij mannen met benigne prostaathypertrofie? *Minerva bondig* 15/07/2018.
2. Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2
3. Leunckens I. Dutasteride vertraagt de progressie van benigne prostaathypertrofie bij mannen met asymptomatische benigne prostaathypertrofie? *Minerva bondig* 15/12/2013.
4. Toren P, Margel D, Kulkarni G, et al. Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ* 2013;346:f2109. DOI: 10.1136/bmj.f2109
5. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
6. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, et al. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98. DOI: 10.1056/NEJMoa030656
7. Laekeman G. Serenoa repens voor benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2014;13(6):69-70.
8. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub3

9. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD010060.pub2
10. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-4. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)66780-6
11. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
12. Benigne prostaathyperplasie. *Ebpracticenet*. Laatste update: 23/05/2017. Laatste contextnazicht: 16/02/2018 (geraadpleegd op 25/11/2019).