

# minerva



## Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

### EDITORIAAL

- Hoe EBM omzetten naar de praktijk? 27  
M. De Jonghe

### MINERVA

- Fosfomycine voor de behandeling van cystitis? 28  
P. Chevalier
- Is de klinische diagnose van jichtartritis  
door de huisarts betrouwbaar? 30  
T. Poelman
- Jichtartritis: volstaat een lage dosis colchicine? 32  
T. Poelman
- Persoonsgeoriënteerde zorg en 'dementia care mapping': is er winst  
op het vlak van gedragsproblematiek en levenskwaliteit? 34  
B. Schoenmakers
- Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie? 36  
P. Chevalier

### EBM-BEGRIPPEN

- Werkzaamheid, doeltreffendheid, relatieve doeltreffendheid  
en doelmatigheid 38  
P. Chevalier

- VERKLARENDE WOORDENLIJST 39

# 3

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.

#### Medewerkers

- Redactiecomité  
Hoofdredactie: Pierre Chevalier, Marc Lemiengre  
Adjunct-hoofdredactie: Anne Vanwelde, Tom Poelman
- Redactieraad: Paul De Cort, Michel De Jonghe, Gert Laekeman, Barbara Michiels, Pascal Semaille
- Secretariaat: Brenda Dierickx  UZ-1K3, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, ☎ 09 332 24 55 ~ ✉ [redactie@minerva-ebm.be](mailto:redactie@minerva-ebm.be)
- Vertaling: Pierre Chevalier, Christine Vandevelde, Kris Soenen
- Grafische vormgeving en layout: Kris Soenen
- Druk: Drukkerij Creative Printing, Kuurne
- Verantwoordelijke uitgever: Etienne Vermeire, Kwaad Einde 13, B-2390 Malle
- Elektronische versie: kan geraadpleegd worden op [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

#### Belangenconflict

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.

#### Financiering

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



#### Abonnementen

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

## 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 'Verklarende Woordenlijst'. Bestellingen buiten België: contactname met 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.

Uit een Canadees onderzoek in de eerste lijn blijkt dat huisartsen die het antwoord op een klinische vraag niet wisten, verschillende strategieën ontwikkelden<sup>1</sup>. Voor 41% van de vragen zochten en vonden ze zelf een antwoord. Eén vierde liet de dingen op hun beloop, 6% nam contact op met een collega en 4% telefoneerde naar een kennis. Alternatieve strategieën waren: de patiënt laten terugkomen (1%), hem verwijzen (3%) of bijkomend onderzoek vragen. Bij de rest kon men geen duidelijke strategie benoemen.

## Op welke manier kan je kwaliteitsvolle informatie overbrengen?

De zoektocht naar betrouwbare informatie is voor huisartsen geen gemakkelijke klus. Wie gedegen informatie aan zorgverstrekkers wil overbrengen staat echter ook voor een moeilijke taak. Hoe doe je dat best? Artsen verschillen in behoeften, ervaring en leermethodes. Iedere manier om informatie over te brengen heeft zijn voor- en nadelen. In een editoriaal wezen we reeds op het belang van leestesten en continue medische navorming<sup>2</sup>. Het tijdschrift 'Evidence-Based Medicine' gaf in 2010 een nieuwe 'look' aan zijn artikels. Met deze nieuwe aanpak wilden de uitgevers hun informatie sneller en pragmatischer overbrengen en inhoudelijk meer de nadruk leggen op de klinische implicaties voor de praktijk<sup>3</sup>. Ook Minerva deed de laatste jaren extra inspanningen om de paragraaf 'Voor de praktijk' meer in de verf te zetten. Zo verplichten we onszelf om voor de lezer een voor de praktijk relevant antwoord te geven. Momenteel maakt Minerva plannen om een webapplicatie te ontwikkelen, gebaseerd op concrete klinische vragen. Computergestuurde ondersteuning bij medische beslissingen is een andere piste die reeds in Minerva ter sprake kwam<sup>4</sup>. In België is hierover een federaal project in volle ontwikkeling. Geüniformiseerde, gestandaardiseerde informatiecataal (meestal onafhankelijk van de context of 'context free' volgens de Angelsaksen) stoot dikwijls op weerstand bij artsen, ook al kan deze taal een zeker doel van de geneeskunde dienen. Sommige artsen staan wantrouwig tegenover het gebruik van een tot een onontkoombaar icoon opgetilde machine waarvan de balans tussen winst en risico niet steeds duidelijk is. Geen enkele van deze methodes komt voor 100% tegemoet aan de wensen van alle artsen. Is er nog een alternatief?

## 'Just-in-time' informatie

De bovenvermelde Canadese studie van zeer goede methodologische kwaliteit onderzocht de impact van 'just-in-time' informatie in de eerste lijn<sup>1</sup>. De zorgverstrekker stelde zijn/haar vraag onmiddellijk telefonisch aan een gespecialiseerde 'just-in-time' dienst. Deze dienst bestond uit 3 bibliothecarissen en één bibliothecaris-student die een training kregen in het gebruik van EBM-technieken (interpretatie van een klinische vraag, vaardigheden in het opzoeken en kritisch benaderen van literatuur) en in me-

### Een vraag die ons in verlegenheid kan brengen...

Mevrouw Janssens komt op raadpleging. Je kent haar al jaren. Ze lijdt aan de ziekte van Crohn. Haar specialist raadde haar aan te starten met infliximab. Ze vraagt jou wat jij hierover denkt.

Hoe zou je reageren als je hierop het antwoord niet weet?

thoden om informatie op een geüniformiseerde en consistente manier door te geven. Een run-in periode van één jaar moest alle procesmatige problemen op het vlak van informatieverstrekking oplossen. Tijdens het onderzoek kreeg de zorgverstrekker per vraag een antwoord binnen gemiddeld 13,68 minuten. De vragen omvatten alle domeinen van de geneeskunde: diagnostiek, etiologie, behandeling, preventie, procedures en prognose. De tevredenheid van de deelnemers was verrassend. Bij 86% van de artsen had het antwoord een positieve impact op hun praktijk. Een positieve impact was gedefinieerd als: kwalitatief betere beslissingen, iets nieuws bijleren, oprissing van de kennis of herinnering aan vergeten informatie. Indien deze service zou blijven bestaan, zou 72% van de deelnemers deze verder gebruiken en zou 33% er zelfs voor betalen.

## Diversiteit en relatief belang

Vanuit een EBM-oogpunt geeft dit onderzoek geen enkel bewijs over mogelijke kwalitatieve veranderingen in de praktijk. Evenmin geeft deze studie aan hoe men EBM-informatie in zijn context kan gebruiken. Het probleem 'hoe omgaan met deze informatie bij de patiënt die vóór mij zit?' is hiermee niet opgelost. Deze methode zonder meer aanbevelen in de praktijk lijkt dus niet zinvol. Artsen aanmoedigen om zelf informatie te zoeken en de hulpmiddelen voor het zoeken uitbreiden is van primordiaal belang. Geen enkele vorm van informatie-overdracht, zowel in de klassieke geschreven vorm als via mondelinge overdracht tussen collega's, via elektronische weg of via telefonisch contact met een expert-documentalist, kan aanzien worden als de mirakeloplossing die perfect aan ieders noden voldoet. Iedere aanpak heeft een bepaald nut en een bepaald relatief en absoluut belang. Het gaat erom in de praktijk alle beperkingen en voordelen van een bepaalde vorm van informatie-overdracht te achterhalen en deze tegen elkaar af te wegen.

## Referenties

1. McCowan J, Hogg W, Campbell C, Rowan M. Just-in-time information improved decision-making in primary care: a randomized controlled trial. PLoS ONE 2008;3:e3785.
2. Chevalier P. Continue medische navorming: de leesmodules van Minerva. Minerva 2010;9(5):49.
3. Solomon J. New look Evidence-Based Medicine. Evid Based Med 2010;15:2.
4. De Jonghe M. Computergestuurde ondersteuning bij medische beslissingen. Minerva 2009;8(1):2-3.

# Fosfomycine voor de behandeling van cystitis?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

**Referentie:** Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias A, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1862-77.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van fosfomycine in vergelijking met andere antibiotica of urinaire antiseptica voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij kinderen, zwangere vrouwen en volwassenen?

## Achtergrond

Cystitis is een frequent voorkomende bacteriële infectie, vooral bij vrouwen jonger dan 40 jaar. In de meeste gevallen is *Escherichia coli* de verwekker. Door de toenemende resistentie van *E. coli* voor fluorochinolonen en bèta-lactamantibiotica met breed spectrum (ESBL), is het aangewezen om deze geneesmiddelen niet als eerstekeuzebehandeling te gebruiken. Fosfomycine heeft een breed werkingsspectrum en kan in een eenmalige dosis toegediend worden. Heeft fosfomycine een plaats naast nitrofurantoïne en trimethoprim die aanbevolen zijn als eerstekeuzemiddelen bij niet-zwangere vrouwen? Wat is het voordeel van fosfomycine bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen? Een meta-analyse poogt op deze vragen antwoorden te formuleren.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Scopus, Cochrane CENTRAL (tot januari 2010)
- referenties van relevante artikelen.

### Geselecteerde studies

- RCT's, inclusie van patiënten met klinisch vermoeden van of met microbiologisch bevestigde cystitis (CFU/ml  $>10^5$ ), geen beperkingen qua leeftijd, vergelijking van fosfomycine met een ander antimicrobieel middel
- exclusie: studies bij patiënten met anatomische of functionele afwijkingen van de urinewegen, met andere voorbeschikkende factoren voor gecompliceerde cystitis of met pyelonefritis
- studies gepubliceerd in het Spaans, Frans, Engels of Turks.

### Bestudeerde populatie

- de auteurs groepeerden de studies in vier 'subgroepen'
  - ~ niet-zwangere vrouwen (N=16, leeftijd vanaf 12, 16 of 18 jaar naargelang de studies, soms met een maximum leeftijd van 65 of 75 jaar)
  - ~ gemengde populatie van volwassen mannen en vrouwen (N=3, ouderen in twee studies waarvan één met gehospitaliseerde patiënten)
  - ~ zwangere vrouwen (N=5)
  - ~ kinderen (N=3, leeftijd tussen één maand en zestien jaar)
- vergelijkingen (ambulant): verschillende chinolonen (pipemidinezuur 5 tot 7 d en 7 d, norfloxacin eenmalige dosis 3 d, 5 d, 7 d of 5 tot 7 d, pefloxacin eenmalige dosis, ciprofloxacine 3 d, nitrofurantoïne 7 d, trimethoprim eenmalige dosis, co-trimoxazol eenmalige dosis, amoxicilline eenmalige dosis, amoxicilline/clavulaanzuur 5 d of 7 d, cefalexine 5 d, cefuroxim 5 d, cefibuten 3 d, netilmicine (aminoglycoside) eenmalige dosis.

### Referenties

1. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. *Minerva* 2011;10(2):25.
2. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999;21:1864-72.
3. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-54.
4. Leibovici L, Witsenbeek AJ. Single-dose antibiotic treatment for symptomatic urinary tract infections in women: a meta-analysis of randomized trials. *Q J Med* 1991;285:43-57.

### Uitkomstmeting

- klinische genezing en/of verbetering van symptomen
- bacteriologische genezing (CFU $<10^5$ )
- herhal: een nieuwe episode met dezelfde kiem (CFU $>10^5$ ) na genezing
- herinfectie: een nieuwe infectie met een andere kiem (CFU $>10^5$ ) na genezing en meestal binnen de maand na de behandeling.

### Resultaten

- klinische genezing: fosfomycine versus alle andere behandelingen (10 RCT's, 1 657 patiënten, niet-zwangere vrouwen en gemengde populatie): RR 1,00 (95% BI van 0,98 tot 1,03); onvoldoende gegevens bij kinderen en zwangere vrouwen
- geen verschil voor bacteriologische genezing, herhal en herinfectie
- veiligheidsprofiel van fosfomycine was gelijkaardig aan dat van de andere antimicrobiële middelen bij niet-zwangere vrouwen, gemengde populatie en kinderen; er waren significant minder ongewenste effecten met fosfomycine bij zwangere vrouwen (N=4): RR 0,35 met 95% BI van 0,12 tot 0,97.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in het kader van de toenemende resistentie, zelfs voor extramurale uropathogenen, fosfomycine een waardig alternatief kan zijn voor de behandeling van cystitis bij niet-zwangere vrouwen, zwangere vrouwen, ouderen en kinderen.

**Financiering van de studie:** geen specifieke financiering  
**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

5. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Inf Dis* 1999;29:745-58.
6. Christiaens T, Callewaert L, De Sutter A, Van Royen P. Aanbevelingen voor goede praktijkvoering: Cystitis bij de vrouw. *Huisarts Nu* 2000;29:282-97.
7. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3.
8. Ceran N, Mert D, Kocdogan FY, et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections. *J Infect Chemother* 2010;16:424-30.

## Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is op verschillende vlakken goed uitgewerkt: de auteurs zochten in verschillende databanken (maar niet in EMBASE) en includeerden studies gepubliceerd in verschillende talen (bv. het Turks; in Turkije is fosfomycine recent gecommercialiseerd). Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en voerden sensitiviteitsanalyses uit. Er zijn echter ook enkele beperkingen. De evaluatie van de methodologische kwaliteit gebeurde volgens de **Jadad-criteria**, wat actueel niet meer volstaat (Cochrane Handbook). In hun discussiegedeelte geven de auteurs toe dat de studies meestal niet vermelden hoe de blinding van de toewijzing gebeurde. Zeer dikwijls paste men een **MITT** toe (exclusie uit de analyse van patiënten zonder infectie met  $CFU > 10^5$ , een aantal dat kon oplopen tot 40%). Daardoor is het mogelijk dat de kenmerken van de randomisatie verloren gingen<sup>1</sup>. Methodologisch zijn er een rits belangrijke beperkingen. De auteurs includeerden alle studies in hun verschillende meta-analyses zonder rekening te houden met de methodologische kwaliteit. In heel wat studies bedroeg de Jadad-score slechts 1 of 2. Slechts 5 studies scoorden tenminste 3 punten en waren dubbelblind uitgevoerd, maar includeerden geen kinderen, geen gemengde populatie en geen zwangere vrouwen. De auteurs voerden geen enkele sensitiviteitsanalyse uit met deze 5 dubbelblinde RCT's van goede methodologische kwaliteit. Een subjectieve uitkomstmaat (zelfrapportage van urinewegsymptomen) evalueren zonder dubbelblind studie-opzet lijkt ons niet betrouwbaar. Over het opzoeken van publicatiebias is er niets vermeld. De geïncludeerde studies waren klinisch zeer heterogeen.

## Interpretatie van de resultaten

### • Niet-zwangere vrouwen

In de 5 studies van goede kwaliteit bij niet-zwangere vrouwen, laat de analyse van de resultaten heel goed het mogelijke verschil zien tussen bacteriologische en klinische genezing. In de grootste studie bv. ( $n=749^2$ ) vergeleek men een eenmalige dosis fosfomycine (3 g) met nitrofurantoïne 100 mg/dag gedurende 7 dagen<sup>2</sup>. Al zijn de kiemen aanvankelijk gevoeliger voor fosfomycine (94%) dan voor nitrofurantoïne (83%), toch was 78% van de patiënten in de fosfomycinegroep 5 tot 11 dagen na de start van de behandeling bacteriologisch genezen versus 86% in de nitrofurantoïnegroep ( $p=0,02$ ). Er was geen verschil voor klinische genezing of verbetering (80%). In de vier studies met resultaten over het aanhouden van de klachten, was er geen statistisch significant verschil tussen fosfomycine en andere antibacteriële middelen (nitrofurantoïne 100 mg/dag gedurende 7 dagen, nitrofurantoïne 4 x 50 mg/dag gedurende 7 dagen, norfloxacin 2 x 400 mg/per dag gedurende 7 dagen en norfloxacin 800 mg eenmalig).

### • Ouderen

Drie studies includeerden 'oudere' patiënten: in 1 studie ging het om gehospitaliseerde patiënten, in een tweede om 50-plussers (15 mannen, 45 vrouwen) (Jadad-score beide studies =1), en in een derde om 65 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 45 tot 50 jaar (tussen 17 en 78 jaar) met belangrijke bacteriurie.

### • Zwangere vrouwen en kinderen

Voor zwangere vrouwen en kinderen konden de auteurs alleen voor het eindpunt bacteriologische genezing een meta-analyse uitvoeren. De 2 studies van goede methodologische kwaliteit bij zwangere vrouwen (Jadad-score=3, één open-label studie) includeerden vrouwen met asymptomatische bacteriurie. Bij kinderen was er geen enkele studie van goede kwaliteit (3 studies met Jadad-score=1).

Het besluit van de auteurs dat fosfomycine een goed alternatief kan zijn voor de behandeling van cystitis bij zwangere vrouwen, ouderen en kinderen is dus wetenschappelijk niet onderbouwd

behalve voor asymptomatische bacteriurie bij zwangere vrouwen. Dat is ook de enige indicatie (behalve vóór een urologische interventie) waarvoor screening aanbevolen is (met behandeling bij positief resultaat)<sup>3</sup>. Voor de evaluatie van de ongewenste effecten waren er in de studies meestal onvoldoende gegevens beschikbaar.

## Resultaten in perspectief

Twee meta-analyses (1991 en 1999) toonden aan dat een ééndagsbehandeling van cystitis minder effectief is dan een conventionele behandeling<sup>4,5</sup>. De resultaten van beide meta-analyses zijn opgenomen in de Belgische aanbeveling over behandeling van cystitis bij de vrouw<sup>6</sup>. Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (2008) onderzocht bij oudere vrouwen met een lage urineweginfectie het effect van verschillende antimicrobiële middelen in functie van de behandelingsduur<sup>7</sup>. Over het aanhouden van de klachten (uitblijven van klinische genezing) bij behandeling met fosfomycine zijn er bij ouderen geen gegevens beschikbaar. De schaarse gegevens over studie-uitval omwille van ongewenste effecten toonden geen verschil aan tussen een lange behandeling en een eenmalige behandeling. De auteurs besluiten dat de resultaten van hun meta-analyse suggereren dat een eenmalige dosis minder effectief is dan een korte (3 tot 6 dagen) of een lange behandeling (7 tot 14 dagen) voor bacteriologische genezing, maar dat een korte behandeling volstaat voor klinische genezing. In 2010 publiceerden Ceran et al. een RCT waarbij ze fosfomycine in een eenmalige dosis van 3 g ( $n=130$ ) vergeleken met ciprofloxacine 500 mg tweemaal per dag gedurende 5 dagen ( $n=130$ )<sup>8</sup>. 55% van de geïncludeerde vrouwen beëindigde de studie. De auteurs vonden voor klinische genezing geen statistisch significant verschil. Omdat ze vermoedden dat de ongewenste effecten van fosfomycine onvoldoende gerapporteerd waren, verwijzen ze naar cijfers in andere studies: 6,8% in een studie uit de hier besproken meta-analyse en 26% in een studie van een meta-analyse uit 1999<sup>5</sup>. Het mogelijke voordeel van fosfomycine voor de behandeling van urineweginfecties door E. coli resistent voor fluorochinolonen en bèta-lactamantibiotica met breed spectrum (ESBL) of door Pseudomonas aeruginosa, kan niet afgeleid worden uit deze meta-analyse. Het potentiële nut voor deze indicatie verantwoordt geenszins het gebruik van fosfomycine als eerstekeuzebehandeling.

## Besluit Minerva

De heterogeniteit van de studies in deze meta-analyse is te groot om algemene conclusies te kunnen trekken over de behandeling van cystitis. De resultaten wijzen op een mogelijk belang van fosfomycine in vergelijking met andere antibiotica of urinaire antiseptica bij niet-zwangere vrouwen, maar zonder een meerwaarde aan te tonen. Voor kinderen, zwangere vrouwen en ouderen volstaan de gegevens niet om conclusies te kunnen trekken.

## Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling opteert voor nitrofurantoïne 100 mg 3x/dag gedurende 3 dagen of voor trimethoprim 300 mg 1x/dag gedurende 3 dagen, als eerstekeuzebehandeling van cystitis bij de vrouw<sup>6</sup>. Voor de behandeling van cystitis bij zwangere vrouwen gaat de voorkeur naar amoxicilline indien de gevoeligheid het toelaat, of eventueel naar een cefalosporine van de eerste groep; nitrofurantoïne kan men gebruiken als de kans op een hogere UWI klein is. Er is geen specifieke aanbeveling voor ouderen. De hier besproken meta-analyse stelt deze therapiekeuzes niet in vraag.

# Is de klinische diagnose van jichtartritis door de huisarts betrouwbaar?

**Duiding:** T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** Janssens HJ, Franssen J, van de Lisdonk EH, et al. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. Arch Intern Med 2010;170:1120-6.

## Klinische vraag

Hoe accuraat is de klinische diagnose van jichtartritis door de huisarts in vergelijking met een bepaling van uraatkristallen in het gewrichtsvocht? Bestaat er een betrouwbare predictieregel om de diagnose van jichtartritis te stellen bij een patiënt die zich met monoartritis aanmeldt?

## Achtergrond

De incidentie van jichtartritis in de Belgische huisartspraktijk bedraagt 406 bij mannen tot 127 bij vrouwen per 100 000 patiënten per jaar<sup>1</sup>. Om de diagnose van jichtartritis te stellen baseert de huisarts zich op klinische tekens en symptomen<sup>2</sup>, terwijl een laboratoriumonderzoek naar de aanwezigheid van uraatkristallen in gewrichtsvocht als referentietest wordt beschouwd<sup>3</sup>. Hoe betrouwbaar is nu de klinische diagnose van de huisarts en bestaat er een betrouwbare predictieregel met klinische (anamnese, klinisch onderzoek) en laboratoriumgegevens om in geval van monoartritis de diagnose van jichtartritis te stellen?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 381 patiënten met tekens en symptomen van monoartritis; gediagnosticeerd door 93 huisartsen uit een totale patiëntenpopulatie van 200 000 personen in het oostelijke deel van Nederland
- gemiddelde leeftijd was 57,7 (SD 13,6) jaar, 74,8% mannen.

### Onderzoekopzet

- prospectieve diagnostische studie gevolgd door het opstellen en evalueren van een predictieregel
- de deelnemende huisartsen verwijzen zonder expliciete vermelding van hun diagnose alle patiënten met monoartritis binnen de 24 uur naar één ziekenhuis
- de reumatoloog van het ziekenhuis inventariseert de symptomen en klinische tekens en voert een gewrichtspunctie uit met opsporing van uraatkristallen; patiënten met monoartritis zonder diagnose worden gedurende minstens één jaar opgevolgd
- klinische diagnose van de huisarts = indextest
- aanwezigheid van uraatkristallen = referentietest.

### Uitkomstmeting

- sensitiviteit, specificiteit, positieve/negatieve voorspellende waarde en likelihoodratio van de klinische diagnose van de huisarts (indextest) met al of niet aanwezigheid van uraatkristallen als referentietest
- univariate en multivariate logistische regressieanalyse met selectie van acht onafhankelijke statistisch significante voorspellende variabelen (theoretisch model)
- vergelijking van twee 'praktische modellen' (bruikbaar voor de praktijk) versus het theoretische model in een **ROC-curve**. Het best betrouwbare model werd omgevormd in een klinische bruikbare diagnostische regel.

### Resultaten

- 2 x 2-tabel met klinische diagnose van jicht volgens de huisarts (=indextest) en aanwezigheid van uraatkristallen in het gewrichtsvocht (=referentietest): zie tabel 1
- sensitiviteit en specificiteit van de klinische diagnose van jichtartritis bedroeg respectievelijk 0,97 en 0,28
- positieve en negatieve voorspellende waarde was respectievelijk 0,64 en 0,87

- positieve en negatieve likelihoodratio was respectievelijk 1,3 (**aantonende kracht**) en 0,1 (**uitsluitende kracht** is 10)
- ROC voor predictieregel bedroeg 0,85 (95% BI van 0,81 tot 0,90).
- aanwezigheid van minstens 1 tophus kwam overeen met 100% zekerheid over de diagnose.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de accuraatheid van de diagnose van acute jichtartritis door de huisartsen in deze studie matig was. Een gebruiksvriendelijke predictieregel zonder analyse van gewrichtsvocht werd ontwikkeld.

Tabel 1. 2 x 2-tabel met klinische diagnose van jicht volgens de huisarts (=indextest) en aanwezigheid van uraatkristallen in het gewrichtsvocht (=referentietest).

381 patiënten met monoartritis	Uraatkristallen in gewrichtsvocht (216)	Geen uraatkristallen in gewrichtsvocht (165)
'Jicht' volgens de huisarts (328)	209	119
'Geen jicht' volgens de huisarts (53)	7	46

Tabel 2. Klinische predictieregel voor de diagnose van jichtartritis.

Mannelijk geslacht	2,0
Voorgeschiedenis van artritis	2,0
Ontstaan binnen één dag	0,5
Rood gewricht	1,0
Eerste metatarsophalangeaal gewricht aangetast	2,5
Hypertensie of $\geq 1$ cardiovasculaire ziekte	1,5
Serumgehalte urinezuur $>5,88$ mg/dl	3,5
<b>Maximum score</b>	<b>13</b>

bron: UMC St Radboud, Nederland: Gout calculator. URL: [www.umcn.nl/Research/Departments/eerstelijnsgeneeskunde/Pages/Jichtcalculator.aspx](http://www.umcn.nl/Research/Departments/eerstelijnsgeneeskunde/Pages/Jichtcalculator.aspx)

**Financiering van de studie:** niet vermeld

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren dat ze geen belangenconflicten hebben.

### Methodologische beschouwingen

De publicatie van dit prospectief diagnostisch onderzoek vermeldt alle elementen van het STARD-statement.

Huisartsen rekruteerden uit een populatie van 200 000 inwoners alle patiënten met monoartritis. De keuze van monoartritis als inclusiecriteria vormt geen belemmering voor de interne validiteit van de studie omdat de prevalentie van jicht bij oligo- en polyartritis zeer laag is<sup>4</sup>.

Of de huisartsen een gevalideerd diagnostisch instrument gebruikten voor de klinische diagnose van jicht (=de indextest), is in het protocol niet vermeld. Alle patiënten met monoartritis werden onverwijld doorverwezen en de klinische diagnose van de huisartsen werd pas prijsgegeven na diagnose of follow-up in het ziekenhuis. Deze werkwijze verlaagt de kans op informatiebias. Hierbij moeten we wel opmerken dat het lang niet zeker is of alle doorverwezen patiënten zich wel effectief naar het centrum begeven hebben. Er kan dus toch sprake zijn van selectiebias. De opsporing van uraatkristallen (=de referentietest) gebeurde bij alle patiënten door reumatologen met ervaring in het analyseren van synoviaal vocht. Methodologisch is er onduidelijkheid over het gebruik van de referentietest. De onderzoekers volgden alle patiënten met een artritis waarvan de oorzaak onbekend was, gedurende minstens één jaar verder op. Tijdens een opstoot van artritis in de loop van dat jaar vonden ze bij zeven patiënten in een punctaat toch nog jichtkristallen. Men klasseerde ze uiteindelijk als terecht-positief en gebruikte ze om de gevoeligheid van de referentietest te berekenen (*persoonlijke communicatie met de auteurs van de studie*). Op die manier wijzigt men de oorspronkelijke referentietest door het invoeren van een nieuwe referentietest, namelijk de aanwezigheid van uraatkristallen in een punctaat van een ontstoken gewricht na één jaar. De onduidelijkheid blijft omdat men aangeeft dat er bij de groep die de huisarts klassificeerde als 'geen jicht' er ook zeven patiënten waren (vals-negatief), die positief waren voor uraatkristallen en er dus bij de groep van 'terecht-negatieven' niemand was met uraatkristallen na één jaar opvolging.

De ontwikkeling van het theoretische model (model 1) gebeurde op een methodologisch correcte manier met correctie voor ontbrekende gegevens. De ontwikkeling van de 'praktische' modellen gebeurde arbitrair door selectie van parameters die het beste beschikbaar zijn tijdens de klinische praktijkvoering (model 2: mannelijk geslacht, voorgeschiedenis van artritis, start binnen één dag, roodheid van het gewricht, eerste metatarsophalangeaal gewricht aangetast, hypertensie of aanwezigheid van één of meerdere cardiovasculaire ziektes; model 3: + urinezuur >5,88 mg/dl in serum).

### Resultaten in perspectief

Door het ontbreken van betrouwbaarheidsintervallen kunnen we de statistische betrouwbaarheid van de resultaten onmogelijk controleren. Uit de resultaten blijkt dat de uitsluitende kracht (negatieve likelihood ratio) voor de klinische diagnose van jichtartritis aanvaardbaar is. De huisarts kan dus vrij goed een jichtartritis uitsluiten. Dit is de eerste diagnostische studie die een klinische predictieregel heeft ontwikkeld om de diagnose van jichtartritis in de huisartspraktijk te stellen. Bij een score van  $\geq 8$  werd bij 33 patiënten (of 17%) een vals-positieve diagnose van jicht gesteld. Dat is dus lager dan het aantal vals-positieven (34%) wanneer de diagnose zonder predictieregel wordt gesteld. Bovendien bleek

dat geen enkele patiënt met een onterechte diagnose van jicht septische artritis had, wat van belang is voor een eventuele behandeling met corticosteroïden<sup>5</sup>. Een score van  $\leq 4$  op de predictieregel (zie tabel 2) sluit jichtartritis met bijna 100% zekerheid uit, terwijl een score van  $\geq 8$  bij meer dan 80% van de patiënten jichtartritis aantoont. Personen met een score tussen 4 en 8 hebben slechts 30% kans op jichtartritis.

De resultaten kunnen echter niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de huisartspraktijk omdat aan de huisartsen niet werd gevraagd om de klinische parameters te beoordelen en de anamnestiche, klinische en biochemische evaluatie in het ziekenhuis gebeurde door één onderzoeker. De auteurs vragen dus terecht om de externe validiteit van het model te onderzoeken bij andere populaties.

### Besluit Minerva

Uit deze studie kunnen we besluiten dat de accuraatheid van de klinische diagnose van jichtartritis door de huisarts toeneemt door het gebruik van een klinische predictieregel.

### Voor de praktijk

De aanbevelingen voor de diagnose van jicht<sup>2,6</sup> gebruiken vier clusters van argumenten om in het geval van monoartritis de kans op een diagnose van jichtartritis te laten toenemen: patiëntkarakteristieken (man, leeftijd, vetzucht), anamnestiche elementen (artritis in de voorgeschiedenis met gunstige evolutie binnen de drie weken, hypertensie of cardiovasculaire pathologie), kliniek (monoartritis die verschijnt op één dag tijd, tophi), verhoging van het urinezuur. Deze studie heeft een model uitgewerkt dat steunt op deze verschillende elementen en poogt door het toevoegen van precieze scores jicht aan te tonen (80% kans) of uit te sluiten. Het model vraagt om validering door een veldstudie. De bestaande aanbevelingen blijven valide.

### Referenties

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
2. Janssens HJ, Lagro HA, Van Peet PC, et al. NHC-Standaard Artritis. Huisarts Wet 2009;52:439-53.
3. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 2006;65:1301-11.
4. Lawry CV 2nd, Fan PT, Bluestone R. Polyarticular versus monoarticular gout: prospective, comparative analysis of clinical features. Medicine (Baltimore) 1988;67:335-43.
5. Poelman T. Behandeling van acute jichtartritis met prednisolon? Minerva 2009;8(7):100-1.
6. NHS Clinical Knowledge Summaries. Gout. Making a diagnosis - How do I know my patient has it? Criteria for diagnosis.

# Jichtartritis: volstaat een lage dosis colchicine?

**Duiding:** T. Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

**Referentie:** Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.

## Klinische vraag

Wat is het verschil in effectiviteit en veiligheid tussen een lage en een hoge dosis colchicine versus placebo om een acute jichtaanval bij patiënten met jichtartritis te behandelen?

## Achtergrond

Niettegenstaande colchicine al zeer lang en vaak wordt gebruikt voor de behandeling van acute jichtartritis is de wetenschappelijke evidentie beperkt. Slechts in één placebogecontroleerde RCT is het effect van een hoge dosis colchicine aangetoond, ten koste van een groot aantal ongewenste effecten<sup>1</sup>. Daarom bestaat er consensus om voor de behandeling van een acute jichtaanval een lagere dosis colchicine te gebruiken<sup>2</sup> zonder dat daarvan het effect en de veiligheid is onderzocht in een RCT.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen  $\geq 18$  jaar en postmenopauzale vrouwen, diagnose van jicht volgens de American College of Rheumatology (ACR)-criteria<sup>3</sup>,  $\geq 2$  jichtaanvallen in de voorbije twaalf maanden
- geen exclusiecriteria
- 813 patiënten gescreend, 575 patiënten gerandomiseerd, 185 patiënten verspreid over 54 Amerikaanse centra hadden een acute jichtaanval tijdens de studieperiode van april 2007 tot oktober 2008, 184 jichtaanvallen bevestigd door het Gout Flare Call Center
- patiëntkarakteristieken (n=185): 95% mannen van gemiddeld 51 jaar met gemiddeld reeds tien jaar jicht, 7 tot 14% met minstens één jichttophus, gemiddeld gewicht 103 kg en gemiddelde BMI 33, 20 tot 40% gebruikte allopurinol.

### Onderzoekopzet

- multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelgroepen studie met drie onderzoeksgroepen  
~ lage dosis colchicine (twee tabletten van 0,6 mg colchicine, gevolgd door 0,6 mg colchicine na één uur, totaal 1,8 mg, en placebo om het uur gedurende vijf uur) (n=74)  
~ hoge dosis colchicine (twee tabletten van 0,6 mg colchicine, gevolgd door 0,6 mg colchicine om het uur gedurende zes uur, totaal 4,8 mg) (n=52)  
~ placebo (twee placebotabletten, gevolgd door één placebo-tablet om het uur gedurende zes uur) (n=58)
- studiemedicatie door de patiënten zelf ingenomen binnen twaalf uur na het begin van de jichtaanval
- noodmedicatie (NSAID's, vooral indomethacine) was toegestaan bij aanhoudende pijn na inname van minstens één dosis van de studiemedicatie (gebruik werd beschouwd als therapiefalen)
- opvolging gebeurde via het call center en via een door de patiënten in te vullen dagboek (evaluatie van pijn, symptomen, ongewenste effecten en noodmedicatie).

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal responders ( $\geq 50\%$  pijnreductie van de pijnscore vóór behandeling, binnen 24 uur na de eerste dosis studiemedicatie, zonder gebruik van noodmedicatie)
- secundaire uitkomstmaten: pijnscore binnen 32 uur na de eerste dosis, daling van de pijn met minstens twee eenheden binnen 24 uur na de eerste dosis, daling van de pijn met minstens twee eenheden binnen 32 uur na de eerste dosis
- pijn werd gescoord met een 11-punten Likert schaal (0=geen pijn; 10=ergst mogelijke pijn)
- **intention to treat analyse.**

### Resultaten

- 94,6% van de patiënten was therapietrouw voor de studiemedicatie, geen enkele patiënt startte of stopte het gebruik van allopurinol tijdens de studieperiode
- primaire uitkomstmaat: significant meer patiënten hadden  $\geq 50\%$  pijnreductie binnen 24 uur, zowel met een hoge als met een lage dosis colchicine versus placebo (Odds ratio resp. 2,64 (95% BI 1,06 - 6,62) en 3,31 (95% BI 1,41 - 7,77))
- versus placebo was het aantal gastro-intestinale ongewenste effecten lichtjes toegenomen met een lage dosis colchicine (Odds ratio 1,5; 95% BI 0,7 - 3,2) en fors toegenomen met een hoge dosis colchicine (Odds ratio 9,6; 95% BI 4,2 - 22,1).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een lage dosis colchicine een vergelijkbare maximale plasmaconcentratie en vroegtijdig effect opleverde als een hoge dosis, met een veiligheidsprofiel dat niet te onderscheiden was van dat van placebo.

**Financiering van de studie:** URL Pharma

**Belangenconflicten van de auteurs:** één van de auteurs is werknemer van en heeft andere financiële belangen bij URL Pharma; drie andere auteurs hebben contractuele banden met URL Pharma en twee auteurs kregen vergoedingen voor diverse redenen van verschillende firma's.

Tabel. Aantal patiënten met  $\geq 50\%$  pijnreductie binnen 24 uur, aantal gebruikers van noodmedicatie binnen 24 uur en aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten na inname van een hoge dosis colchicine, een lage dosis colchicine en placebo.

	hoge dosis (n=52)	lage dosis (n=74)	placebo (n=58)
aantal patiënten met $\geq 50\%$ pijnreductie binnen 24 uur	17 (32,7%)	28 (37,8%)	9 (15,5%)
aantal gebruikers van noodmedicatie binnen 24 uur	17 (32,7%)	28 (37,8%)	29 (50%)
aantal patiënten met gastro-intestinale ongewenste effecten	40 (76,9%)	19 (25,7%)	12 (20,3%)
aantal patiënten met diarree	40 (76,9%)	17 (23,0%)	8 (13,6%)



### Methodologische beschouwingen

Na (pre-)randomisatie van de studiepopulatie bleek dat een aantal kenmerken (zoals aantal jichttophi en gebruik van allopurinol) verschillend was tussen de onderzoeksgroepen. Het is niet duidelijk of de auteurs hun resultaten hiervoor hebben gecorrigeerd. Alle gerandomiseerde patiënten kregen een gelijkaardige geneesmiddelenblistert. Of deze blinding efficiënt was, werd achteraf niet gecontroleerd.

Het is niet duidelijk of alle patiënten met een acute jichtaanval het call center opbelden. Het is namelijk mogelijk dat sommige patiënten met een (eventueel lichtere) jichtaanval niet de moeite namen om te bellen en uiteindelijk dus niet opgenomen zijn in de studie. Selectiebias is dus niet uitgesloten.

Het call center werd bemand door medisch getraind personeel (o.a. verpleegkundigen) dat besliste of het ging om een acute jichtaanval op basis van de aanwezigheid van de vier basistekens van ontsteking, gewrichtspijn  $\geq 4$  op een schaal van 0 tot 10 en acuut ontstaan ( $< 12$  uur). Zijn deze criteria objectief genoeg om alle gemelde jichtaanvallen als échte jichtaanvallen te beschouwen? Ook de evaluatie van het effect en de tolerantie van de behandeling gebeurde door de patiënten zelf zonder objectieve evaluatie van de onderzoekers.

### Resultaten in perspectief

De effectgroottes van een lage en een hoge dosis colchicine om de pijn van een acute jichtaanval binnen 24 uur met  $\geq 50\%$  te verlichten waren vergelijkbaar (resp. 38% en 33%). Deze vaststelling weerspiegelt de bevindingen van een vooraf uitgevoerde farmacokinetische studie (in dezelfde publicatie opgenomen), waarbij men met beide doseringen dezelfde piekconcentratie ( $C_{max}$ ) van colchicine vaststelde. De effectgrootte ligt echter wel onder de marge van 50% die door de auteurs als klinisch relevant is vooropgesteld. Bovendien stellen ook de ruime betrouwbaarheidsintervallen van de Odds ratio's versus placebo de klinische relevantie van het effect in vraag. Het is verder merkwaardig dat de onderzoekers van de primaire uitkomstmaat geen rechtstreekse vergelijking vermelden van een hoge dosis colchicine met een lage dosis, niettegenstaande dit toch deel uitmaakte van hun studie-opzet.

De enige placebogecontroleerde RCT met colchicine dateert van 1987 en kwam tot een vergelijkbare effectgrootte na 24 uur behandeling<sup>1</sup>. Drieënveertig patiënten met een acute jichtaanval kregen in het ziekenhuis 1 mg colchicine bij de start gevolgd door 0,5 mg om de twee uur tot volledig herstel of intolerantie optrad (gemiddelde ingenomen dosis = 6,7 mg). Na 24 uur merkte 33% van de patiënten die colchicine kregen, verbetering en na 48 uur liep dit percentage op tot 66%. Omdat in de hier besproken studie van Terkeltaub et al. de patiënten na 24 uur werden overgelaten aan de gewone zorgen van hun behandelende arts weten we niet hoe de pijn en de ontstekingsparameters, naast het ontstaan van ongewenste effecten, evolueerden voorbij deze tijdspanne. Volgens de auteurs was het ethisch niet verantwoord om patiënten langer dan één dag met een placebo te behandelen. In plaats van te vergelijken met placebo hadden de auteurs misschien beter vergeleken met een actieve comparator, zoals NSAID of cortison, waarvan de effectiviteit bij de behandeling van een acute jichtaanval is aangetoond<sup>4</sup>. Het wetenschappelijke belang van deze studie moet daarom sterk gerelativeerd worden. De studie was in de eerste plaats opgezet om de registratie van een bepaalde dosis colchicine in de V.S. te ondersteunen. Na deze studie leverde het FDA aan de firma URL Pharma de exclusiviteit om de dosis van 0,6 mg colchicine (Colcrys®) gedurende

drie jaar op de markt te brengen voor de behandeling van acute jichtartritis. Daarop volgend verhoogde URL Pharma de prijs met een factor 50 en spande het processen aan om andere versies van colchicine uit de markt te weren<sup>5</sup>. Deze kritiek werd door het FDA niet weerlegd<sup>6</sup>.

Ten slotte moeten we benadrukken dat het in deze studie uitsluitend ging om gekende jichtpatiënten met  $\geq 2$  jichtaanvallen in de voorbije twaalf maanden, waarmee we zeker moeten rekening houden als we de resultaten extrapoleren naar de praktijk. Anderzijds opent deze studie een interessante denkspoor voor verder onderzoek: wat is het nut van zelfbehandeling bij gekende jichtpatiënten die een aanval te verwerken krijgen?

### Ongewenste effecten

Met een hoge dosis colchicine werden meer ongewenste gastro-intestinale effecten versus placebo vastgesteld dan met een lage dosis colchicine. Ook dit resultaat correleert met de bevindingen uit de farmacokinetische studie waaruit bleek dat patiënten die een hoge dosis kregen dubbel zo lang waren blootgesteld ( $AUC_{0-\infty}$ ) aan colchicine.

Uit deze studie kunnen we echter geen besluiten trekken over het optreden van ongewenste effecten op langere termijn. In dit verband mogen we evenmin de vele interacties met andere geneesmiddelen niet over het hoofd zien zoals: versterking van het effect van vitamine K-antagonisten, met verhoogd risico van bloedingen; interacties met CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne (zoals macroliden, antimycotica, calciumantagonisten) met colchicine-intoxicatie als gevolg (o.a. rhabdomyolyse, neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting)<sup>7,8</sup>.

### Besluit Minerva

Deze placebogecontroleerde studie toont aan dat een lage dosis colchicine even effectief is als een hoge dosis om de pijn van een acute jichtaanval binnen 24 uur met meer dan 50% te doen dalen bij personen met gekende jichtartritis. Een lage dosis colchicine gaat hierbij gepaard met minder ongewenste effecten. Over de plaats van colchicine binnen het therapeutische arsenaal van acute jichtartritis kunnen we uit deze studie echter niets besluiten.

### Voor de praktijk

Zowel de NHC-Standaard<sup>9</sup>, de EULAR<sup>2</sup> als de CKS-richtlijnen<sup>10</sup> stellen colchicine voor als tweedekeuzebehandeling voor de behandeling van een acute jichtaanval, na NSAID's of corticosteroiden. De voorgestelde startdosis varieert van 0,5 mg tot 1 mg en de voorgestelde vervolgdosissen variëren van 0,5 mg twee- tot viermaal per dag, afhankelijk van het optreden van maagdarmlachten. Deze richtlijnen zijn enerzijds gebaseerd op de RCT van Ahern et al.<sup>1</sup> en anderzijds op consensus. De studie van Terkeltaub et al. ondersteunt in zekere mate het effect van lage dosissen (consensus!) colchicine versus placebo maar zegt niets over de plaats van colchicine ten opzichte van andere behandelingen.

#### Merknaam

colchicine: Colchicine Opocalcium®

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

# Persoonsgeoriënteerde zorg en 'dementia care mapping': is er winst op het vlak van gedragsproblematiek en levenskwaliteit?

Duiding: B. Schoenmakers, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Chenoweth L, King MT, Jeon YH, et al. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:317-25.

## Klinische vraag

Wat is het verschil in effectiviteit tussen persoonsgeoriënteerde zorg, 'dementia care-mapping' en gewone zorg op het vlak van gedragsproblematiek en levenskwaliteit bij geïnstitutionaliseerde patiënten met dementie?

## Achtergrond

Traditioneel staat het uitvoeren van de zorgtaken centraal in de dagelijkse patiëntenzorg. We spreken daarom van taakgeoriënteerde zorg. Sinds eind vorige eeuw vindt steeds vaker de persoonsgeoriënteerde of integrale aanpak ingang, zowel in de thuis- als de residentiële zorg. De (moeilijk te vertalen) recente term 'dementia care mapping' verwijst naar een manier om persoonsgeoriënteerde zorg te implementeren. Men observeert de individuele patiënt op een systematische manier met het oog op het verbeteren van het algemeen welzijn en de zorg. Deze aanpak vereist echter heel wat opleiding, is tijdsintensief en heeft een hoge kostprijs. Bovendien is er voorlopig nog weinig onderzoek uitgevoerd naar het effect van persoonsgeoriënteerde zorg en 'dementia care mapping' op gedragsproblematiek en levenskwaliteit bij patiënten met dementie<sup>1-3</sup>.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 324 bewoners van vijftien bejaardentehuizen in Sydney (Australië); 15 van de 30 geselecteerde bejaardentehuizen geselecteerd op basis van hun focus op taakgeoriënteerde zorgaanpak en hun overeenkomst in werkingsstructuur, verzorgend personeel, richtlijnen en grootte; 324 van de 682 bewoners geselecteerd door de verantwoordelijken van de 15 geselecteerde centra
- inclusiecriteria: leeftijd >60 jaar, dementie, hoge zorgafhankelijkheid, laag cognitief functioneren, persisterend storend gedrag waardoor de zorgkwaliteit in het gedrang kwam
- exclusiecriteria: o.a. ernstige co-morbiditeit, palliatieve zorg, aanhoudende pijn en ondraaglijke fysieke ongemakken.

### Onderzoekopzet

- multicenter, **clustergerandomiseerde** studie
- randomisatie per centrum; randomisatie per eenheid voor de drie centra met twee afzonderlijke dementie-eenheden
- drie groepen:
  - ~ persoonsgeoriënteerde zorgaanpak: tweedaagse training van de verzorgers, gevolgd door ondersteuning via bezoeken aan het centrum en telefonische contacten
  - ~ 'care mapping': verzorgers, getraind in persoonsgeoriënteerde zorgaanpak, observeerden samen met een begeleider één van de bewoners gedurende zes uur per dag om daarna een zorgplan op te stellen
  - ~ gewone zorg = controlegroep
- de interventie duurde vier maanden, daarna volgden vier maanden follow-up.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: agitatie gemeten met de **Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)-schaal** (totale score tussen 29 en 203)
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit, ernst van psychiatrische symptomen, evolutie van het dementieproces, medicatiegebruik, vallen en andere incidenten, kosten-baten analyse.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat: na vier maanden follow-up (dus acht maanden na de start van de studie): CMAI-score vermindert (ten opzichte van beginwaarde) met 10,3 punten na persoonsgeoriënteerde aanpak ( $p=0,01$ ), met 2,4 punten na 'dementia care mapping' ( $p=0,77$ ) en toegenomen met 7,4 punten na gewone zorg ( $p=0,03$ ); het gemiddelde verschil in CMAI versus gewone zorg was resp. 13,6 punten (95% BI 3,3 tot 23,9;  $p=0,01$ ) en 10,9 punten (95% BI 0,7 tot 21,1;  $p=0,04$ )
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ vallen: significant vermindert versus gewone zorg in de 'dementia care mapping'-groep en significant toegenomen in de persoonsgeoriënteerde groep
  - ~ geen significante verschillen voor andere gebeurtenissen, levenskwaliteit of antipsychoticagebruik.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat agitatie bij geïnstitutionaliseerde patiënten met dementie afneemt zowel na persoonsgeoriënteerde aanpak als na 'dementia care mapping'.

Financiering van de studie: Australian Health Ministers' Advisory Council

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

### Methodologische beschouwingen

De criteria voor de selectie van de centra en de onderzoekspopulatie werden duidelijk geformuleerd. De aard van de interventie dwong de onderzoekers te kiezen voor een clusterrandomisatie. Na randomisatie verschilden de groepen o.a. in beginwaarde voor CMAI. De auteurs zeggen dat ze hiervoor hebben gecorrigeerd. Om agitatie te meten, de primaire uitkomstmaat, gebruikten de onderzoekers een uitgebreide schaal (CMAI), gevalideerd voor neuropsychiatrische diagnostiek<sup>4</sup>, maar niet voor opvolging van agitatie. De analyses zijn grondig en nauwkeurig uitgevoerd met een duidelijk antwoord op de onderzoeksvraag en met correctie voor confounders (zoals karakteristieken van de centra en de bewoners).

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs leggen vooral de nadruk op het feit dat de CMAI-scores na vier maanden follow-up significant kleiner waren in beide interventiegroepen versus de controlegroep. Vooreerst kunnen we ons afvragen of het verschil van 11 en 13 punten op een score van 29 tot 203 klinisch relevant is. Daarnaast stellen we vast dat het effect vooral te wijten is aan een toename van agitatie in de controlegroep. Het pre-post-effect van 'dementia care mapping' was statistisch zelfs niet significant. De selectie van de bejaardentehuizen op basis van onder andere hun focus op taakgeoriënteerde zorg en de selectie van demente patiënten met gedragsstoornissen én hoge zorgafhankelijkheid kunnen bovendien het effect van de interventies versterkt hebben. Om een correct beeld te krijgen van de impact van deze interventies zouden ook andere patiënten bij de studie betrokken moeten worden. Het is niet ondenkbaar dat bij patiënten met minder zorgnoden en dus waarschijnlijk minder frustraties, de intensieve individuele zorgaanpak een kleinere impact zal hebben. Ook is het jammer dat we, gezien de korte follow-up periode, niet kunnen beoordelen hoe de dalende trend van de CMAI-scores in beide interventiegroepen zal evolueren over langere termijn. Zal de minimale winst versus de controlegroep na verloop van tijd (één of twee jaar) uitdoven?

Naast het gunstige effect op agitatie toont deze studie ook enkele wat bevreemdende resultaten: er zijn meer valincidenten in de persoonsgeoriënteerde groep en er is geen effect op de levenskwaliteit in de interventiegroepen. Een verklaring voor de toename van valincidenten zou gezocht kunnen worden in het feit dat de meeste valincidenten bij ouderen met een dementieel beeld te wijten zijn aan het gebruik van antipsychotica<sup>5</sup>. Hoewel een psychosociale interventie een daling van het psychotropica-gebruik nastreeft, wordt dit in de huidige studie niet bevestigd. 'Dementia care mapping' is behoorlijk intensief. Het afstellen van de dagelijkse zorg op observaties van patiënten blijft ongetwijfeld een nobel streven. Zorgcoördinatoren en zorgverleners worden getraind en de observaties zelf worden sterk begeleid door de onderzoekers. Deze nadrukkelijke aanwezigheid van de onderzoekers op de 'werkvloer' heeft zeker een interventioneel karakter hoewel dit moeilijk te meten is. Voor de implementatie van deze zorgmodellen in de praktijk zal er dus behalve de noodzakelijke opleiding ook een mechanisme van terugkoppeling en ondersteuning moeten voorzien worden om het beoogde effect te bereiken. De implementatie van dit onderzoek beperkt zich bovendien tot de residentiële zorgverlening en ander onderzoek zal de meerwaarde in de thuiszorg moeten bevestigen.

### Andere studies

Er is heel wat onderzoek gebeurd naar beide interventies. Zowel voor 'dementia care mapping' als voor persoonsgeoriënteerde zorgaanpak kan men tot vandaag geen overtuigende meerwaarde

aantonen. Een recente review toonde bovendien aan dat er zelfs nog geen adequaat instrumentarium bestaat om het effect van deze zorgondersteuning in kaart te brengen<sup>6</sup>. De meeste auteurs besluiten dan ook dat meer vergelijkend onderzoek nodig is en dat de nadruk moet worden gelegd op adequate uitkomstmaten en een voldoende lange interventie met opvolging<sup>7,8</sup>.

### Besluit Minerva

Uit deze studie kunnen we niet besluiten dat een persoonsgebonden zorgaanpak en 'dementia care mapping' een klinisch relevant effect hebben op agitatie en kwaliteit van leven bij geïnstitutionaliseerde patiënten met gedragsstoornissen en dementie.

### Voor de praktijk

In de NICE-richtlijn over dementie legt men de nadruk op het toepassen van 'person-centred care' bij patiënten met dementie<sup>9</sup>. Het gaat hier in de eerste plaats om het respecteren van de waardigheid van personen met dementie. Zij hebben een eigen levensverhaal en zullen verschillend reageren op cognitieve achteruitgang vanuit een individuele culturele en religieuze achtergrond. De zorg voor personen met dementie vraagt dus om een duidelijke interactie met de persoon zelf en met zijn familie en vrienden. Over 'dementia care-mapping' of 'het in kaart brengen van de individuele noden' doet NICE geen aanbevelingen. Uit de hier beproven CADRES-studie blijkt dat het korte termijneffect van 'person-centred care' binnen zorgvoorzieningen eerder beperkt is en we kunnen ons afvragen of het geringe effect in balans is met de inzet van tijd, mensen en middelen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de eerder tegenvallende resultaten reëel zijn of eerder een gevolg van de beperkingen op het niveau van de gekozen uitkomstmaten en meetinstrumenten.

### Referenties

- Ballard C, Aarsland D. Person-centred care and care mapping in dementia. *Lancet Neurol* 2009;8:302-3.
- Chenoweth L, Jeon YH. Determining the efficacy of Dementia Care Mapping as an outcome measure and a process for change: a pilot study. *Aging Ment Health* 2007;11:237-45.
- Edvardsson D, Winblad B, Sandman PO. Person-centred care of people with severe Alzheimer's disease: current status and ways forward. *Lancet Neurol* 2008;7:362-7.
- Cohen-Mansfield J. Measurement of inappropriate behaviour associated with dementia. *J Gerontol Nurs* 1999;25:42-51.
- Moden B, Merlo J, Ohlsson H, Rosvall M. Psychotropic drugs and falling accidents among the elderly: a nested case control study in the whole population of Scania, Sweden. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:440-6.
- Edvardsson D, Innes A. Measuring person-centered care: a critical comparative review of published tools. *Gerontologist* 2010;50:834-46.
- Gladman JR, Jones RC, Radford K, et al. Person-centred dementia services are feasible, but can they be sustained? *Age Ageing* 2007;36:171-6.
- Kuiper D, Dijkstra CJ, Tuinstra J, Croothoff JW. De invloed van Dementia Care Mapping (DCM) op moeilijk hanteerbaar gedrag van mensen met dementie en de arbeidstevredenheid van verzorgenden: een pilotstudie. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2009;40:102-12.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical guideline 42, November 2006.

# Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie?

**Duiding:** P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

**Referentie:** EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

## Klinische vraag

Is rivaroxaban (oraal) even werkzaam en veilig als enoxaparine (subcutaan) voor de acute behandeling en de behandeling op lange termijn van een diepe veneuze trombose?

## Achtergrond

De klassieke behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) bestaat uit heparine in de acute fase (vaak een heparine met laagmoleculair gewicht – LMWH) en een vitamine K-antagonist voor de preventie van recidieven. Beide behandelingen vereisen een biologische opvolging (bij langdurig gebruik voor LMWH en steeds voor vitamine K-antagonisten). Kan het a priori gebruik van rivaroxaban (oraal anticoagulans) een gebruiksvriendelijker alternatief zijn?

## Samenvatting van de studie

De EINSTEIN-studies omvatten 3 studies. De hier besproken publicatie geeft de resultaten weer van 2 studies: studie A (Acute DVT Study): 3, 6 of 12 maanden bij patiënten met acute symptomatische DVT; studie B (Continued Treatment Study, EINSTEIN-Extension): 6 of 12 maanden bij patiënten na een behandeling voor 6 tot 12 maanden voor DVT. Een derde studie bij patiënten met longembolie is momenteel nog lopende.

### Bestudeerde populatie

- exclusiecriteria voor beide studies: andere indicatie voor vitamine K-antagonisten, creatinineklaring <30 ml/min., ernstige leverfunctiestoornissen (ALAT  $\geq$  driemaal de normale waarde), bacteriële endocarditis, actieve bloeding of hoog bloedingsrisico, contra-indicatie voor anticoagulantia, bloeddruk >180 mmHg systolisch en >110 mmHg diastolisch, (kans op) zwangerschap, borstvoeding, gelijktijdig gebruik van potente CYP3A4-inhibitoren of -inductoren, levensverwachting kleiner dan 3 maanden
- studie A
  - ~ inclusiecriteria: patiënten met gedocumenteerde acute symptomatische DVT, zonder symptomatische longembolie; gemiddelde leeftijd van 56 jaar, 56% mannen
  - ~ exclusiecriteria: vóór randomisatie behandeld met LMWH, fondaparinux of ongefractioneerd heparine gedurende meer dan 48 uur of met meer dan één dosis vitamine K-antagonisten; trombectomie, vena cava filter of fibrinolyse voor de huidige trombose; contra-indicatie voor enoxaparine, warfarine of acenocoumarol
- studie B: patiënten met gedocumenteerde acute symptomatische DVT of longembolie, behandeld gedurende zes tot twaalf maanden met acenocoumarol, warfarine of rivaroxaban met exclusie van patiënten bij wie verdere anticoagulatie nodig was; gemiddelde leeftijd van 58 jaar, 58% mannen; 47,5% van de patiënten was niet via de EINSTEIN-studie geïncludeerd.

### Onderzoekopzet

- studie A (Acute DVT Study): gerandomiseerde, open-label, non-inferioriteitsstudie (drempel voor non-inferioriteit=2,0); interventie: rivaroxaban 2 x 15 mg/dag gedurende 3 weken en nadien 1 x 20 mg/dag gedurende 3, 6 of 12 maanden (n=1 731) versus enoxaparine (1 mg/kg 2 x/dag) gedurende minstens 5 dagen (in werkelijkheid mediaan 8 dagen) gevolgd door een vitamine K-antagonist (warfarine of acenocoumarol) met als streefwaarde een INR van 2,0 tot 3,0; deze streefwaarde is behaald gedurende 58% van de studietijd (n=1 718)
- studie B (Continued Treatment Study, EINSTEIN-Extension): gerandomiseerde, dubbelblinde, superioriteitsstudie; interventie: rivaroxaban 20 mg/dag (n=602) versus placebo (n=594) gedurende 6 of 12 maanden
- in beide studies raadde men het gebruik van NSAID's en antiaggregantia af (aspirine maximum 100 mg per dag, of clopidogrel 75 mg/dag waren wel toegelaten) en legde de behandelende arts de behandelingsduur vast.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (voor de 2 studies): recidief van VTE (DVT of fatale of niet-fatale longembolie)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding of klinisch relevante niet-majeure bloeding voor de eerste studie en majeure bloeding voor de tweede studie
- secundaire uitkomstmaten: mortaliteit door eender welke oorzaak, vasculaire gebeurtenissen, netto klinische winst (samengesteld eindpunt van de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid of majeure bloeding)
- **intention to treat analyse** (en per protocol analyse) en **Cox proportional hazards model**.

### Resultaten

- studie A
  - ~ studie-uitval: 0,9% (rivaroxaban) en 1,0% (enoxaparine)
  - ~ primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,1% recidief met rivaroxaban versus 3,0% met enoxaparine-vitamine K-antagonist; **HR 0,68 (95% BI van 0,44 tot 1,04; p<0,001)**; deze resultaten wijzen dus op non-inferioriteit voor rivaroxaban, maar niet op superioriteit (p=0,08)
  - ~ primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 8,1% gebeurtenissen in beide groepen
  - ~ geen significant verschil voor de secundaire uitkomstmaten, behalve een voordeel van rivaroxaban op het vlak van netto klinische winst
- studie B
  - ~ studie-uitval: 0,2% in beide groepen
  - ~ primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,3% recidief met rivaroxaban versus 7,1% met placebo; **HR 0,18 (95% BI van 0,09 tot 0,39; p<0,001)**; deze resultaten wijzen dus op superioriteit voor rivaroxaban
  - ~ primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 0,7% van de patiënten had een majeure bloeding onder rivaroxaban versus 0 onder placebo, p=0,11.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban een eenvoudige monotherapie is voor de behandeling op korte en op lange termijn van veneuze trombose, die het risicobatenprofiel van de anticoagulatie kan verbeteren.

**Financiering van de studie:** Bayer Schering Pharma en Ortho-McNeil

**Belangenconflicten van de auteurs:** de 18 auteurs vermelden op de website gedetailleerd (90 blz.) hun affiliaties en hun vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van de non-inferioriteitsstudie is nauwkeurig opgezet met een goede bepaling van de non-inferioriteitsdrempel (voor rivaroxaban minstens 50% van de werkzaamheid van enoxaparine). Om een power van 90% te bereiken, diende men 3 000 patiënten te includeren, een cijfer dat ook behaald werd. De auteurs bepaalden vooraf het criterium om de studie stop te zetten (minstens 88 gebeurtenissen), maar dat aantal is niet bereikt. De toewijzing van vermoedelijke trombo-embolische gebeurtenissen gebeurde centraal. Dat verbetert de betrouwbaarheid van deze open-labelstudie, maar doet toch vragen rijzen: op de 230 patiënten met vermoeden van DVT werd dat vermoeden bevestigd bij 16% van de patiënten in de rivaroxabangroep en bij 24% in de enoxaparinegroep. Voor de andere (superioriteits)studie baseerden de auteurs zich op 70% vermindering van het relatieve risico met rivaroxaban versus placebo. Op basis van een incidentie voor de primaire uitkomstmaat van 3,5% in de placebogroep, dienden de auteurs 1 300 patiënten te includeren om met een power van 90% de superioriteit aan te tonen van rivaroxaban versus placebo. Dat patiëntenaantal konden ze niet bereiken. De incidentie van recidieven in de placebogroep was ook veel hoger dan voorzien (7,1% in plaats van de voorspelde 3,5%). Dat doet vragen rijzen over de criteria op basis waarvan men besliste om de anticoagulerende behandeling te stoppen.

### Resultaten in perspectief voor de acute behandeling

Dit is de eerste publicatie over het effect van rivaroxaban als behandeling en vervolgens als preventie van recidiverende DVT. Minerva publiceerde in 2008 een duiding over het nut van rivaroxaban voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen na electieve totale knieprothese<sup>1,2</sup>. We besloten toen dat het voordeel van rivaroxaban op het gebied van de preventie van symptomatische DVT nog moest bevestigd worden. Een latere meta-analyse over preventie na totale heup- of knieprothese bracht omwille van belangrijke methodologische beperkingen geen nieuwe argumenten aan<sup>3,4</sup>: een eventuele meerwaarde van rivaroxaban boven enoxaparine op het vlak van werkzaamheid na electieve totale knieprothese zonder betrouwbaar bewijs voor heupprothese en met onzekerheid op het vlak van bloedingsrisico. Voor de acute behandeling van DVT is in deze studie geen superioriteit aangetoond van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist. In 2009 onderzochten Schulman et al. het effect van een ander nieuw anticoagulans, dabigatran, voor de preventie van recidiverende DVT na 10 dagen behandeling met heparine<sup>5</sup>. Minerva besloot in haar bespreking van deze studie dat dabigatran niet inferieur is aan warfarine, maar dat de reële winst voor de praktijk nog niet is aangetoond en dat er nog onzekerheden blijven bestaan over de veiligheid<sup>6</sup>. Voor de verschillende bovengenoemde indicaties zijn de nieuwe anticoagulantia niet superieur (werkzaamheid en veiligheid op het vlak van bloedingen) aan de geneesmiddelen waarmee ze vergeleken zijn. Hun gebruiksgemak (geen biologische monitoring nodig) moeten we afwegen tegen het feit dat er bij overdosering geen antidoot beschikbaar is en dat de veiligheid op middellange en lange termijn veel minder goed gekend is. Herinneren we hier aan ximelagatran dat uit de handel is genomen omwille van hepatische en mogelijk ook cardiale toxiciteit<sup>7</sup>. In de studies met rivaroxaban en dabigatran waren patiënten met leverfunctiestoornissen uitgesloten en tijdens de opvolgingsperiodes van de studies stelde men geen hepatotoxiciteit vast.

### Resultaten in perspectief voor de langetermijnbehandeling

Ongeveer de helft van de patiënten in de vervolgstudie was geïncludeerd via een andere manier dan de EINSTEIN-studies. Dat betekent dat hun therapeutische voorgeschiedenis minder goed bekend was. Vaststellen dat rivaroxaban effectiever is dan placebo (maar meer bloedingen veroorzaakt) voor de preventie van recidieven van DVT na een door de behandelende arts zelf vastgelegde behandelingsduur, is niet bijster interessant als men niet vergelijkt met een andere actieve behandeling. De hier besproken studie bevestigt echter wel dat het moeilijk is om te beslissen wanneer je veilig een preventieve behandeling met anticoagulantia kunt stoppen. Na stopzetting was het aantal recidieven immers hoger dan aanvankelijk voorzien. Dat is mogelijk het gevolg van de patiëntkenmerken: 8% van de patiënten leed aan gekende trombofilie en 14 tot 18% had een DVT in de voorgeschiedenis. Minerva besprak in 2009 een studie waarbij men aantoonde dat vrouwen met een spontane VTE en met geen of één risicofactor(en), na 6 maanden behandeling hun orale anticoagulatetherapie veilig kunnen stopzetten<sup>8,9</sup>. Dat criterium geldt echter niet voor mannen. Minerva publiceerde in 2008 ook een bespreking van een studie over het nut van D-dimeerbepalingen minstens 1 maand na het stopzetten van minimaal 3 maanden durende anticoagulatie omwille van een ideopathische VTE<sup>10,11</sup>. Bij een abnormaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen is het recidiefrisico significant verhoogd en dat risico daalt bij het hervatten van de anticoagulantia.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat het nieuwe orale anticoagulans rivaroxaban niet inferieur is aan enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de acute behandeling en de preventie van een symptomatische diepe veneuze trombose. De resultaten van de langetermijnstudie hebben echter weinig belang aangezien elke vergelijking met een actief product ontbreekt. Het nut van rivaroxaban in de praktijk (werkzaamheid/globale veiligheid/kostprijs) staat nog niet vast.

### Voor de praktijk

Voor de acute behandeling van gedocumenteerde DVT zijn op dit ogenblik volgende behandelingen aanbevolen<sup>12</sup>: LMWH s.c. (GRADE 1A), niet-gefractioneerd heparine i.v. of s.c. met monitoring of een vaste dosis s.c. (GRADE 1A), of fondaparinux (GRADE 1A, maar voorbehouden voor ziekenhuisgebruik en in België alleen terugbetaald voor bepaalde duidelijk omschreven indicaties) gedurende minstens 5 dagen om een INR van >2,0 gedurende 24 uur te bekomen (GRADE 1C). Het is ook aanbevolen om terzelfdertijd een vitamine K-antagonist te starten (GRADE 1A). Rivaroxaban zou een alternatief kunnen zijn: in vergelijking met LMWH en vitamine K-antagonisten is geen biologische monitoring nodig en in vergelijking met LMWH is een orale behandeling mogelijk. Toch zijn er ook aan rivaroxaban risico's verbonden van interacties (CYP3A4, CYP2J2, glycoproteïne P); het middel kan aanleiding geven tot verhoogde transaminasen en tot nierfunctievermindering<sup>13</sup>. Het belangrijkste nadeel is het feit dat er momenteel geen antidoot beschikbaar is. De kostprijs is hoog. De mogelijke plaats (werkzaamheid, globale veiligheid, kostprijs) als anticoagulans bij de behandeling van DVT en als preventie van recidieven ligt nog niet vast. De huidige aanbevelingen blijven geldig.

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

## Werkzaamheid, doeltreffendheid, relatieve doeltreffendheid en doelmatigheid

P. Chevalier

### De werkzaamheid van een behandeling

De werkzaamheid evalueren van een (medicamenteuze) behandeling moet volgens een correcte methodologie gebeuren. De RCT (randomised controlled trial) is hiervoor de ideale studie-opzet (prospectief, parallelgroepen) en gebeurt bij voorkeur dubbelblind en multicenter, met analyse van de resultaten volgens intention to treat. Het resultaat toont een potentiële werkzaamheid aan (noot 100%) bij een selecte bevolkingsgroep in een experimenteel kader waarbij men het risico van vertekening bij de patiënt en de onderzoeker kan controleren. De criteria om patiënten te selecteren moeten zeer duidelijk zijn (zowel de in- als de exclusiecriteria). Zeer strenge selectiecriteria staan garant voor een betere homogeniteit van de onderzochte populatie. Daar staat tegenover dat de resultaten van een dergelijke RCT moeilijk te extrapoleren zijn naar een minder goed afgelijnde populatie. Het potentiële nut van het onderzochte geneesmiddel moet zowel op een relatieve manier (relatief risico, RR, afhankelijk van het risico bij aanvang) als op een absolute manier (absolute risicoreductie, ARR) voor dichotome uitkomstmaten uitgedrukt worden. De absolute risicoreductie geeft ons een klinisch relevanter beeld van de winst die we kunnen verwachten, zowel op het vlak van de volksgezondheid als op individueel vlak<sup>1</sup>. Bij de interpretatie van de absolute winst in de praktijk moeten we rekening houden met het aanvangsrisico van de te behandelen populatie. Als blijkt dat dit risico afwijkt van het risico bij de studiepopulatie, kan men niet hetzelfde resultaat verwachten.

#### Illustratie

WOSCOPS-studie<sup>2</sup>: het relatieve risico van een majeure coronaire gebeurtenis bedraagt 0,055/0,079 d.w.z. 0,69. Patiënten die geen pravastatine kregen hebben dus 1,4 maal meer kans op een coronaire gebeurtenis. De absolute risicoreductie bedraagt 0,079 - 0,055 d.w.z. 0,024, ofwel 2,4% minder majeure coronaire gebeurtenissen bij de groep behandeld met pravastatine (uitgedrukt in absolute cijfers), ofwel een NNT= 42. Het aanvangsrisico is echter groter voor iemand die in Schotland woont dan voor iemand (met dezelfde cholesterolwaarden) die in een mediterraan gebied woont. In deze regio moet men dus meer patiënten behandelen (dubbel zoveel?) om bij 1 van hen een coronaire gebeurtenis te vermijden.

### Doeltreffendheid

De (mogelijke) werkzaamheid van een geneesmiddel vastgesteld in een studie, zal niet noodzakelijk even groot zijn in de dagelijkse praktijk. Behalve de farmacologische werkzaamheid van het geneesmiddel, spelen hierbij verschillende andere elementen een rol<sup>3</sup>: de beschikbaarheid en de toegankelijkheid van het geneesmiddel voor zijn doelpubliek, het opsporen van de patiënten die het meest in aanmerking komen voor het geneesmiddel, het aanbevelen van het geneesmiddel door de zorgverstrekkers, de bereidheid van de patiënt om het middel te gebruiken en ten slotte de therapietrouw. Ook de co-morbiditeit van patiënten in de dagelijkse praktijk of patiëntkenmerken die in studies een exclusiecriteria vormen, kunnen het belang van een geneesmiddel in de praktijk sterk beïnvloeden.

#### Illustratie

In de RALES-studie<sup>4</sup> bleek dat het toevoegen van spironolacton aan een behandeling voor hartfalen winst oplevert. Het gebruik van spironolacton op grote schaal bij patiënten die strikt genomen niet beantwoorden aan de in de studie geïnccludeerde patiënten in combinatie met interacties met andere geneesmiddelen, leidde in de jaren na de publicatie van de studie tot een verhoogd aantal gebeurtenissen en overlijdens bij patiënten met hartfalen<sup>5,6</sup>.

### Vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid

In 2009 trok het Amerikaanse Congres een zeer groot budget uit (meer dan 1 miljard \$) voor vergelijkend onderzoek naar de voor- en nadelen van interventies (preventie, diagnostiek, behandeling) in de gezondheidszorg<sup>7</sup>. Op basis van dergelijk onderzoek zouden consumenten, zorgverstrekkers, financierders en beleids mensen duidelijke beslissingen kunnen nemen voor de verbetering van de zorg, zowel op het individuele als op het gemeenschapsniveau<sup>8</sup>. Deze studies moesten het gebruik van behandelingen in de praktijk onderzoeken door ze onderling te vergelijken en/of te confronteren met het effect van een afwachtende houding ('watchful waiting'). Uitgevers van medische tijdschriften vragen zich nog steeds af aan welke methodologische criteria dergelijke studies moeten voldoen, omdat het gaat over een observationeel of een semi-experimenteel opzet<sup>3,9</sup>. Dit brengt ons naadloos bij de evaluatie van de doelmatigheid.

### Doelmatigheid

De doelmatigheid van een behandeling of interventie slaat op de bereikte werkzaamheid in verhouding tot de vereiste middelen (tijd, geld, mankracht). Voor eenzelfde aandoening kan het ook belangrijk zijn om de relatieve doelmatigheid van een behandeling te kennen in verhouding tot een andere (of geen) behandeling. Dat is de voornaamste doelstelling van de consensusvergaderingen die het RIZIV organiseert in België. De relatieve doelmatigheid kan ook uitgedrukt worden als de bijkomende kost van een interventie in verhouding tot de winst van die behandeling in vergelijking met een andere interventie.

#### Illustratie

In het kader van een Health Technology Assessment gingen Waugh et al. (V.K.) in 2010 de incrementele kost na van langwerkende insuline-analogen versus NPH-insuline in verhouding tot de winst in aantal jaren goede gezondheid (=QALY of Quality Adjusted Life Years)<sup>10</sup>. De ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) voor insuline glargine bedroeg 318 000 tot 364 000 euro per QALY en voor insuline detemir 213 000 tot 468 000 euro.

### Referenties

1. Chuchat M. Comparaison des différents indices. Bénéfice relatif - bénéfice absolu.
2. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
3. El-Serag HB, Talwalkar J, Ray Kim W. Efficacy, effectiveness, and comparative effectiveness in liver disease. *Hepatology* 2010;52:403-7.
4. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
5. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton AA. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:211-4.
6. Lemiengre M. Is Minerva lezen schadelijk voor de volksgezondheid? *Minerva* 2005;4(5):69.
7. Congressional Budget Office. Research on the comparative effectiveness of medical treatments: issues and options for an expanded federal role. December 2007. The Congress of the U.S.
8. Sox HC, Helfand M, Grimshaw J, et al. Comparative effectiveness research: challenges for medical journals. *PLoS Medicine* 2010;7:e1000269.
9. Weinstein MC, Skinner JA. Comparative effectiveness and health care spending - implications for reform. *N Engl J Med* 2010;362:460-5.
10. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010; vol. 14; No 36.

**Aantonende kracht (positieve likelihood ratio)**

De positieve likelihood ratio is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken.

$LR+ = \text{sensitiviteit} / (1 - \text{specificiteit})$

**BI - betrouwbaarheidsinterval (Eng: Confidence Interval - CI)**

In een klinische studie kan men zelden de gehele populatie onderzoeken. Meestal moet men zich beperken tot een kleinere groep binnen de gehele populatie (een steekproef). Op grond van het resultaat in de steekproef wil men uitspraken doen over eigenschappen van de gehele populatie. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere graad van waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt een waarschijnlijkheid van 95% gebruikt. Dit betekent dat, wanneer we het onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zouden herhalen, 95 van de herhalingen een resultaat geven dat binnen het interval ligt.

**Cluster randomisatie (Eng: cluster randomisation)**

Wanneer randomisatie op het niveau van groepen individuen (in plaats van aparte individuen) gebeurt, spreekt men van cluster randomisatie.

**Cox proportional hazards model**

Dit is een statistische methode (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van covariabelen 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).

**Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)-schaal**

Bestaat uit 29 items die gepaard gaan met agitatie (zoals bijten, krabben,...) en worden gescoord met een score tussen 1 (komt nooit voor) en 7 (komt veel voor). De totale score varieert tussen 29 en 203.

**GRADE-score (Eng: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)**

De GRADE-score is een classificatiesysteem dat gebruikt wordt bij het opstellen van richtlijnen. Een cijfer 1 wordt toegekend aan een aanbeveling als de voordelen groter zijn dan de nadelen of de risico's. Wanneer er een evenwicht is of twijfel hierover bestaat tussen de voor- en nadelen van een aanbeveling, is deze zwak en wordt het cijfer 2 toegekend. In functie van de kwaliteit en de kenmerken van de studies die de aanbeveling onderbouwen, gebruikt men de alfabetische rangorde: A (meest overtuigende bewijs), B en C (zwakste bewijs).

**HR – Hazard Ratio**

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox regressiemodel.

**Intention to treat analyse**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

**Jadad-score**

De Jadad-score is een indicatie voor de methodologische kwaliteit van RCT's. De score heeft betrekking op drie criteria: de randomisatie, het dubbelblinde karakter en het vermelden van drop-out (studie-uitval) en withdrawal (stopzetten van de behandeling). Voor elk aanwezig criterium wordt 1 punt toegekend. Er wordt telkens 1 punt toegevoegd of afgetrokken naargelang de randomisatie en de dubbelblindering correct of niet correct werden uitgevoerd. De score bedraagt maximaal 5. Een score lager dan 3 wijst op onvoldoende methodologische kwaliteit.

**Likertschaal (Eng: Likert scale)**

Een likertschaal is een ordinale schaal van antwoorden op een vraag, waarbij de antwoorden in een hiërarchische volgorde zijn gerangschikt.

Bijvoorbeeld: altijd - dikwijls - zelden - nooit

**mITT - Modified intention to treat analyse**

Volgens het intention to treat principe worden na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. In een modified intention to treat analyse wordt een subgroep van de intention to treat populatie geanalyseerd, waarbij de exclusie van gerandomiseerde personen wordt verantwoord.

**Ontkennende kracht**

De ontkennende kracht is de inverse van de negatieve likelihood ratio ( $1/LR-$ ). Een diagnostische test is informatiever naarmate de  $LR-$  dichter tot 0 nadert.

**ROC-curve (Eng: Receiver Operating Characteristic – curve)**

De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (hoge proportie terecht-positieven en lage proportie fout-positieven).

De 'area under the curve' geeft aan hoe accuraat een test is.

## Nieuwe korte besprekingen op de website

- **Antibiotica voor acute otitis media: korter of langer dan zeven dagen?** P. Chevalier  
**Bespreking van:** Kozyrskyj AL, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev 2010, Issue 9.  
**Besluit van Minerva:** deze meta-analyse brengt geen argumenten aan om de huidige aanbeveling waarbij men aanraadt om bij kinderen met OMA indien nodig amoxicilline gedurende vijf tot zeven dagen toe te dienen, in vraag te stellen.
- **Tiotropium voor COPD** P. Chevalier  
**Bespreking van:** Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. BMC Pulm Med 2010;10:50.  
**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze meta-analyse bevestigen dat tiotropium het aantal exacerbaties en hospitalisaties vermindert bij de behandeling van COPD (GOLD-stadium III, ESW <50%). De werkzaamheid is echter beperkt en tiotropium is vrij duur (in België).
- **Clopidogrel: nog steeds onvoldoende CHARISMA'tisch** P. Chevalier  
**Bespreking van:** Hankey GJ, Hacke W, Easton D, et al; CHARISMA Trial Investigators. Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Trial. Stroke 2010;41:1679-83.  
**Besluit van Minerva:** de resultaten van deze CHARISMA-subgroepanalyse sluiten aan bij de eerdere bevindingen: er is geen enkel wetenschappelijk argument om bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico clopidogrel te associëren met aspirine (behalve bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie). Het verhoogde bloedingsrisico daarentegen staat wel vast.
- **Handel en wandel van glucosamine en co.** C. Laekeman, T. Poelman  
**Bespreking van:** Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ 2010;341:c4675.  
**Besluit van Minerva:** ook deze netwerk meta-analyse kon geen klinisch relevant effect aantonen van glucosamine en/of chondroïtine voor de behandeling van knie- en heupartrose.
- **Rivaroxaban na electieve totale heup- of knieprothese? (vervolg)** P. Chevalier  
**Bespreking van:** Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:1099-108.  
**Besluit van Minerva:** door de onaanvaardbare methodologische beperkingen van deze meta-analyse, brengen de resultaten geen bijkomende wetenschappelijke onderbouwing aan voor het gebruik van rivaroxaban. Het bloedingsrisico van rivaroxaban moet nog beter geëvalueerd worden, rekening houdende met het feit dat er geen antidoot beschikbaar is.

**Continue Medische Navorming online**  
**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.

**Binnenkort een nieuwe leestest over de Minervanummers**  
**van maart en april 2011 !**