

Combinatietherapie bij reuma

MÖTTÖNEN T, HANNONEN P, LEIRISALO-REPO M, ET AL. COMPARISON OF COMBINATION THERAPY WITH SINGLE-DRUG THERAPY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: A RANDOMISED TRIAL. LANCET 1999;353:1568-73.

Duiding: H. MIELANTS

Klinische vraag Wat is het effect en de veiligheid van een combinatietherapie van drie DMARD's (sulfasalazine, methotrexaat, hydroxychloroquine) en prednisolon vergeleken met de behandeling met één van deze medicamenten afzonderlijk (met of zonder prednisolon) bij vroege stadia van actief reuma?

Achtergrond In klinische studies is aangetoond dat de behandeling van reuma met één DMARD ('Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug') samen met glucocorticoïden het klinische verloop van de ziekte kan beïnvloeden. Voor de meeste patiënten is dit effect echter te gering. Studies die het effect van een combinatiebehandeling van meer dan één DMARD onderzoeken, geven tegenstrijdige resultaten.

Onderzoeksopzet Gerandomiseerde, gecontroleerde studie (RCT). Van de 199 patiënten die aselect aan een van beide onderzoeksgroepen waren toegewezen, deden er 195 mee: 97 patiënten kregen een combinatiebehandeling en 98 een behandeling met slechts één DMARD (controlegroep). In de controlegroep startte men met sulfasalazine; bij 51 patiënten werd dit later vervangen door methotrexaat. Prednisolon (oraal) was nodig bij 63 patiënten in de controlegroep. Gebruik van NSAID's of intra-articulaire injecties met glucocorticoïden en supplementair foliumzuur was toegestaan in beide onderzoeksgroepen. De duur van de follow-up was twee jaar.

Bestudeerde populatie De geïncludeerde patiënten voldeden aan de criteria van de 'American College of Rheumatology' (ACR) voor de diagnose reumatoïde artritis, hadden gedurende minder dan twee jaar symptomen, waren in een actieve ziektefase met drie of meer gezwollen gewrichten en hadden ten minste drie van de volgende tekenen: BSE 28 mm/uur of hoger, CRP boven 19 mg/l, ochtendstijfheid gedurende ≥ 29 minuten, meer dan vijf gezwollen en meer dan tien pijnlijke gewrichten. Patiënten die in het verleden DMARD's of in de voorafgaande twee weken nog glucocorticoïden hadden gebruikt, werden uitgesloten. Ongeveer twee derde van de patiënten was vrouw en de gemiddelde leeftijd was 47 jaar in de combinatietherapiegroep en 48 jaar in de controlegroep.

Uitkomstmeting Primaire uitkomstmaat was het optreden van remissie (gebaseerd op criteria van de American College of Rheumatology, ACR). Secundaire uitkomstmaat was onder andere het aantal patiënten met klinische verbetering.

Resultaten Ruim 90% voltooide de studie: 87 patiënten (90%) in de combinatiegroep en 91 (93%) in de controlegroep. Na twee jaar waren 36 (37%) van de patiënten in de combinatiegroep in remissie vergeleken met 18 (18%) van de patiënten in de controlegroep ($p=0,003$). Klinische verbetering na twee jaar werd vastgesteld bij 71% (68/87) van de patiënten in de combinatiegroep vergeleken met 58% (57/91) in de controlegroep. Ongewenste effecten traden op bij 70% van de patiënten in de combinatiegroep en bij 71% in de controlegroep. De behandeling (of een onderdeel ervan) werd 23-maal afgebroken als gevolg van een ongewenst effect in de combinatiegroep en 22-maal in de controlegroep. Geen enkele patiënt staakte de studie door een ongewenst effect, wel één patiënt door gebrek aan effect. De auteurs concluderen dat combinatietherapie beter en niet minder veilig is dan enkelvoudige behandeling wat het induceren van remissie in vroege reumatoïde artritis betreft.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de 'Finnish Society for Rheumatology' en enkele andere Finse onderzoeksfondsen.

BESPREKING

Een nieuwe visie op de aanpak van reuma

Dit artikel beschrijft een zeer goed geconstrueerde studie over het effect van combinatie-therapie van verschillende DMARD's ('Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs') in vergelijking met een enkelvoudige DMARD in een vroegtijdige behandeling van reumatoïde artritis (RA). Dit artikel op zichzelf is van grote waarde, maar het is vooral belangrijk omdat het de nieuwe therapeutische aanpak van RA en in het bijzonder van inflammatoir reumatisch lijden illustreert.

Tot een vijftal jaren geleden was men van mening dat RA een zeer goedaardige, niet-levensbedreigende ziekte was en dat men deze aandoening op zeer voorzichtige wijze moest aanpakken. Men gebruikte eerst alleen anti-inflammatoire middelen en men wachtte tot er een duidelijke evolutie was en erosies verschenen voor men basistherapieën (DMARD's) startte¹.

De laatste jaren is echter gebleken dat deze therapeutische aanpak absoluut niet voldoet en dat meer dan de helft van de patiënten zeer slecht evolueerde. Reumatoïde artritis is inderdaad geen goedaardige ziekte. Men heeft in verschillende studies gezien dat na vijf jaar 60% van de patiënten werkonbekwaam is en dat 50% zwaar gehandicapt is met deze therapeutische aanpak². Bovendien blijkt dat de levensverwachting van patiënten die lijden aan RA, bij mannen met zeven jaar is verminderd en bij vrouwen met drie jaar. Uit andere studies is gebleken dat de vijfjaarsoverleving bij RA-patiënten bij wie meer dan twintig gewrichten zijn aangetast, gelijk is aan de overlevingskansen in stadium IV Hodgkin of bij patiënten met een aantasting van drie coronairen ter hoogte van het hart³. Ten slotte is ook gebleken dat radiologische erosies die later aanleiding geven tot belangrijke articulaire destructies met een ernstige functionele handicap als gevolg, vooral optreden in de twee eerste jaren van de ziekte: na twee jaar ziekte-evolutie blijkt ongeveer 70% van de patiënten, lijdend aan RA, radiologische erosies te hebben ontwikkeld⁴.

Sindsdien heeft men besloten om de klassieke trage en conservatieve aanpak van RA volle-

dig om te gooien en te streven naar een zeer vroegtijdige agressieve behandeling. Om dit te kunnen bewerkstelligen is het van groot belang dat men zeer vroegtijdig de diagnose kan stellen en daarop een agressieve therapie kan starten. Bovendien tracht men ook prognostische factoren te ontdekken die een agressieve evolutie van de ziekte zouden kunnen voorspellen. Men is dan ook op zoek gegaan naar middelen voor vroegdiagnostiek en men heeft in verschillende centra in Europa de 'Early Arthritis Clinic' opgericht. Hier tracht men in een zeer vroegtijdig stadium de diagnose van de ziekte te stellen (RA, spondyloartropathie (SpA) of andere inflammatoire pathologieën) om daarop een behandeling te kunnen starten. Men heeft recent nieuwe therapieën ontdekt en in praktijk gebracht die bij snelle toediening de evolutie van de ziekte volledig kunnen tegenhouden en de levenskwaliteit van de RA-patiënt en de prognose significant kunnen verbeteren. De richtlijnen die men in de NHG-Standaard van RA vooropstelt, zijn dus totaal voorbijgestreefd⁵. De vroegtijdige instelling van een medicamenteuze therapie bij RA is nu essentieel. Het is dan ook te beschouwen als een medische fout om, zoals in de richtlijnen van het NHG, de patiënt slechts te verwijzen naar een reumatoloog bij aanhoudende twijfel over de diagnose of bij aanhoudende heftige pijn of ontstekingsverschijnselen ondanks medicatie; de verwijzing naar de reumatoloog moet zo snel mogelijk gebeuren vooraleer zelfs een zekerheidsdiagnose is gesteld.

Vroegtijdige diagnose van inflammatoire artritis

Het is dus van groot belang zeer vroegtijdig de diagnose van een evolutief inflammatoir reumatisch lijden te kunnen stellen en de differentiaaldiagnose te kunnen maken tussen de verschillende inflammatoire reumatische ziekten, voornamelijk reumatoïde artritis (RA) en spondyloartropathie (SpA), maar ook lupus erythematoses, sclerodermie, jicht en andere. Argument voor een vroegtijdige diagnose van RA is de aanwezigheid van een polyarticulaire, symmetrische artritis met blijvende verhoging van inflammatoire parameters (sedimentatie en CRP) en de aanwezigheid van reumatoïde factor. In veel van deze gevallen echter zijn deze kenmerken in het begin niet aanwezig. Daarom is men op zoek gegaan naar nieuwe methoden om een vroegtijdige diagnose te stellen. Deze nieuwe methoden zijn:

- Er zijn nieuwe serumfactoren zoals een antiperinucleaire factor, antikeratine antilichamen, antifillagrine antilichamen die meer specifiek zijn voor RA en mogelijk eerder positief worden dan de klassieke reumatoïde factor⁶. In gespecialiseerde laboratoria, vooral aan de universiteiten, worden deze antilichamen reeds routinematig opgespoord.
- MRI's van handen en voeten kunnen vroegtijdig erosies aantonen die radiologisch nog niet zichtbaar zijn⁷.
- Genetische factoren, het opsporen van klasse II HLA-antigenen⁸, en in het bijzonder de 'shared epitope', kunnen van nut zijn, voornamelijk om de prognose te evalueren.
- Sinds kort wordt de naaldartroscopie toegepast. Dit is een vrij eenvoudige techniek die poliklinisch kan worden toegepast, waarbij men met een zeer fijne scoop (iets breder dan een gewone naald) de synovia kan inspecteren en kan biopteren: in deze biopsies wordt gezocht naar specifieke merkers van de pathologie na histologisch onderzoek⁹.

Met deze nieuwe middelen slaagt men er dikwijls in om de diagnose van RA te stellen binnen de eerste drie maanden van de aandoening. Dit is van zeer groot belang gezien recente studies hebben bewezen dat wanneer men RA-patiënten met een DMARD behandelt

gedurende de eerste drie maanden van de aandoening de prognose zowel qua functie als qua evolutie significant beter is dan wanneer men deze behandelt binnen de eerste twee jaar¹⁰.

Nieuwe behandelingsmethoden voor reumatoïde artritis

Sinds een tiental jaren bestaan er DMARD's die de behandeling van RA significant hebben verbeterd en die de levenskwaliteit van deze patiënten sterk hebben verhoogd, namelijk sulfasalazine en methotrexaat. Zij hebben als voordeel dat ze veel sneller werken dan de vroegere DMARD's (goud, D-penicillamine, antimalariapreparaten, azathioprine en andere). Daarnaast werken deze DMARD's effectiever en hebben ze minder bijwerkingen zodat de behandeling veel langer kan worden toegepast. Men heeft gezien dat het toedienen van deze nieuwe DMARD's soms aan een te lage dosis gebeurt en het gebruik van hogere dosissen (sulfasalazine tot 3 à 4 g per dag en methotrexaat tot 20 à 25 mg eenmaal per week) bij patiënten die onvoldoende reageren, toch een verbetering kan bewerkstelligen.

Recent is een nieuw DMARD geproduceerd dat minstens even effectief en mogelijk zelfs effectiever dan de vorige DMARD's zou kunnen zijn: leflunomide. Uit vergelijkende studies met sulfasalazine en methotrexaat blijkt dat leflunomide effectiever is dan sulfasalazine en op sommige gebieden ook dan methotrexaat. Bovendien zijn de bijwerkingen minder frequent en minder gevaarlijk dan met beide vorige medicaties¹¹. Leflunomide is voor het ogenblik in België reeds verkrijgbaar, maar wordt nog niet terugbetaald.

Sinds een drietal jaar worden ook biotechnologische producten gefabriceerd die een totale nieuwe aanpak van de behandeling van RA gaan instellen. De specifieke tumor necrosis factor alfablokkers (etanercept en infliximab) hebben in uitgebreide studies aangetoond dat ze niet alleen een zeer snelle en zeer effectieve werking hebben op de gewrichtsontsteking met een significante daling van het aantal gezwollen gewrichten en van alle inflammatoire parameters, maar dat deze medicaties ook de radiologische evolutie kunnen blokkeren^{12,13}. Het probleem met deze TNF-blokkers is dat ze parenteraal moeten worden toegediend en dat ze zeer duur zijn. Bovendien bestaat het gevaar dat infecties heropflakkeren, vooral tuberculose. Experts van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Reumatologie hebben een studie verricht om te bepalen welke RA-patiënten in aanmerking komen voor deze behandeling. Men is hierover met het RIZIV in onderhandeling voor terugbetaling.

Ten slotte is er een andere manier om een zeer vroegtijdige en agressieve behandeling van RA te verwezenlijken: het combineren van verschillende DMARD's. Hierover zijn reeds uitgebreide studies verricht en werden verschillende combinaties uitgetest. Hierbij blijkt dat niet alle combinaties een verbeterend effect hebben, maar dat er combinaties bestaan met een significant beter effect dan één van de DMARD's op zichzelf, zonder een toename van het aantal bijwerkingen. Bij al deze combinatietherapieën is steeds gebleken dat methotrexaat de hoeksteen is¹⁴. De combinatietherapieën met een bewezen effect zijn deze van methotrexaat met sulfasalazine, methotrexaat met cyclosporine, methotrexaat met leflunomide en methotrexaat met TNF-blokkers. Ook de triple therapie, zoals in deze studie methotrexaat met sulfasalazine, hydroxychloroquine en zelfs prednisolon, heeft bewezen een significant effect op lange termijn te hebben.

Er zijn verschillende manieren om deze combinatietherapieën toe te passen. Hiervoor kent men drie methoden:

- Step up-methode waarbij men begint met een DMARD en na zes weken evalueert: wanneer er geen volledige of belangrijke verbetering is opgetreden, associeert men een tweede DMARD en wanneer na een drietal maanden nog geen effect of onvoldoende effect is bekomen, associeert men een derde DMARD.
- Step down-methode: dit is de methode die in dit artikel werd toegepast waarbij men onmiddellijk start met drie of vier DMARD's en dan progressief afbouwt.
- Methode waarbij men de ene DMARD na de andere gebruikt.

Het is zeer moeilijk om een vergelijking te maken tussen deze verschillende methodes. Wanneer men echter een volledig overzicht verricht van de literatuur, is men er in het algemeen toch over eens dat de step up-methode de meest aangepaste methode is. Men start dus met een DMARD en associeert vrij snel een tweede DMARD wanneer er onvoldoende antwoord is.

Besluit

Deze studie propageert de vroegtijdige aanpak van de aandoening met een zeer agressieve drievoudige combinatietherapie, geassocieerd aan corticoïden. De resultaten wijzen op een zeer goed effect met een vrij belangrijk aantal remissies en een zeer gunstig effect op de klinische en biologische parameters. Ook de radiologische evolutie lijkt beter gestopt dan met een eenvoudige DMARD-behandeling. Kritiek op dit artikel is dat men beter had vergeleken met methotrexaat als eerste vergelijkings-DMARD dan met sulfasalazine, aangezien methotrexaat toch effectiever is. Het probleem met een onmiddellijke drievoudige combinatietherapie is het optreden van ernstige bijwerkingen: deze bijwerkingen treden blijkbaar niet zo frequent op (het voorkomen van 3% is wel zeer laag), maar men kan niet zeggen door welk DMARD deze bijwerking werd veroorzaakt. Hierdoor moet men eigenlijk de drie DMARD's stoppen. In de step up-methode daarentegen kan men veel beter vaststellen welk DMARD de bijwerking heeft veroorzaakt.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie brengt argumenten aan voor een totaal nieuwe aanpak in de behandeling van reumatoïde artritis, namelijk zo vroeg mogelijk in het verloop van het ziekteproces starten met een combinatie van DMARD's en corticosteroïden. Dit wijkt duidelijk af van de NHG-Standaard uit 1994 waarin een stapsgewijze opbouw van de behandeling wordt aanbevolen⁵. Indien deze positieve resultaten in meerdere studies (klinisch en kosten-baten) en vooral ook op lange termijn (dit wil zeggen langer dan twee jaar) worden bevestigd, kan deze nieuwe behandelmethode wellicht een belangrijke aanwinst zijn voor patiënten met reumatoïde artritis.

De redactie

- 1 KANTOR TG. Order out of chaos – the primary mission of the pyramid [editorial]. *J Rheumatol* 1990;17:1580-1.
- 2 HARRISON BJ, SYMMONS DP, BRENNAN P, et al. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. *J Rheumatol* 1996;23:1326-31.
- 3 PINCUS T, CALLAHAN LF, SALE WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
- 4 MÖTTÖNEN T. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-53.
- 5 SCHUURMAN W, VAN ALPHEN-JAGER JM, VAN DEN BOSCH WJHM, et al. NHG-Standaard Reumatoïde artritis. In: THOMAS S, GEIJER RMM, VAN DER LAAN JR, et al. (redactie). NHG-Standaarden voor de huisarts II. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1996:246-57.
- 6 SCHELLEKENS GA, VISSER H, DE JONG BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
- 7 KLARLUND M, ASTERGAARD M, JENSEN KE, et al. Magnetic resonance imaging, radiography and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:521-8.
- 8 EL-GABALAWY HS, GOLDBACH-MANSKY R, SMITH D, et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Rheum* 1999;42:1696-1705.
- 9 BAETEN D, DEMETTER P, CUVELIER C, et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 945-53.
- 10 SMOLEN JS. ACR-State of the Art Lecture: Early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:S49.
- 11 EMERY P, BREEDVELD FC, LEMMEL EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-65.
- 12 MAINI R, ST CLAIR EW, BREEDVELD F, et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- 13 WEINBLATT ME, KREMER JM, BANKHURST AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- 14 PINCUS T, O'DELL JR, KREMER JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999;131:768-74.

Gebruikte productnamen

Infliximab	Remicade®
Etanercept	Enbrel®
Leflunomide	Arava®

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- B. Art, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.
- H. Habraken, Projekt Farmaka, Gent.
- J. Lannoy, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.
- H. Mielants, Dienst Reumatologie, Universitair Ziekenhuis Gent.
- R. Remmen, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen.
- R. Rogiers, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

Tromboprofylaxe bij niet-chirurgische patiënten

SAMAMA MM, COHEN AT, DARMON J, ET AL. A COMPARISON OF ENOXAPARIN WITH PLACEBO FOR THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN ACUTELY ILL MEDICAL PATIENTS. *N ENGL J MED* 1999;341:793-800.

Duiding: J. LANNON

Klinische vraag Wat is het effect en de veiligheid van tromboprofylaxe met laagmoleculair-gewichtheparines bij patiënten met een acute aandoening?

Achtergrond Er is voldoende wetenschappelijk bewijs om routine tromboprofylaxe bij chirurgische patiënten aan te bevelen. Het nut hiervan bij patiënten in de interne geneeskunde blijft echter controversieel.

Onderzoeksopzet Multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerde klinische studie (RCT). De patiënten werden aselekt verdeeld in een groep die 20 mg enoxaparine per dag kreeg (n=364), een groep met 40 mg enoxaparine per dag (n=367) en een placebogroep (n=371). De behandeling duurde 6 tot 14 dagen in het ziekenhuis, waarna de patiënten telefonisch thuis werden opgevolgd tussen dag 83 en dag 110. Tussen dag 6 en 14 werden de patiënten systematisch onderworpen hetzij aan een contrastvenografie, hetzij aan ultrasonografie als het eerste onderzoek niet mogelijk bleek.

Bestudeerde populatie In deze studie werden 1.102 patiënten ouder dan 40 jaar opgenomen die minstens zes dagen in het ziekenhuis zouden verblijven. Zij werden gehospitaliseerd wegens congestief hartfalen (NYHA klasse III en IV) of respiratoire insufficiëntie. Tevens werden patiënten met een andere aandoening, maar met ten minste één bijkomend risico geïnccludeerd: ouder dan 75 jaar, aanwezigheid van kanker, trombo-embolie in de voorgeschiedenis, de aanwezigheid van varices van de onderste ledematen, obesitas, hormonale therapie, chronisch hart- of longlijden. Patiënten die in de voorafgaande drie maanden een CVA of een grote operatie hadden doorgevoerd, werden uitgesloten, evenals patiënten die anticoagulantia gebruikten. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was ongeveer 73 jaar, de gemiddelde BMI was 25. Twee derde van de patiënten had een risicoprofiel met twee of meer risicofactoren.

Uitkomstmeting De primaire uitkomstmaat was het aantal opgetreden diepe veneuze trombosen en/of longembolen tussen dag 1 en dag 14. De secundaire uitkomstmaat was het aantal trombo-embolieën tussen dag 1 en dag 110.

Resultaten Slechts 79% (866 van de 1.102 patiënten) werd in de **intention-to-treat analyse** opgenomen. Veneuze trombo-embolieën kwamen significant minder vaak voor in de groep behandeld met 40 mg enoxaparine vergeleken met de placebogroep (5,5% versus 14,9%, RR 0,37; 97,6% BI

0,22-0,63; $p < 0,001$). Er was geen statistisch significant verschil tussen de groep die 20 mg enoxaparine kreeg en de placebogroep. Ongewenste effecten kwamen even vaak voor in elk van de drie onderzoeksgroepen. Aan het einde van de studie (dag 110) waren in de placebogroep 50 patiënten overleden (13,9%), 51 in de 20 mg enoxaparinegroep (14,7%) en 41 in de 40 mg-groep (11,4%); deze verschillen zijn statistisch niet-significant. De auteurs concluderen dat behandeling met 40 mg enoxaparine per dag (subcutaan toegediend) het risico op trombo-embolieën veilig kan reduceren bij patiënten met een acute intern geneeskundige aandoening.

	Placebo	Enoxaparine 20 mg	Enoxaparine 40 mg
Primaire uitkomsten: trombo-embolie dag 1-14	n=288	n=287	n=291
DVT dag 1-14	40 (13,9%)	42 (14,6%)	16 (5,5%)
Longembolie	2 (0,7%)	0	0
Symptomatische DVT	2 (0,7%)	3 (1%)	1 (0,3%)
Dood door longembolie	0	0	0
Secundaire uitkomsten: trombo-embolie dag 1-110	n=263	n=263	n=272
DVT	41 (15,6%)	44 (16,7%)	17 (6,2%)
Longembolie	2 (0,8%)	0	0
Symptomatische DVT	4 (1,5%)	6 (2,3%)	3 (1,1%)
Dood door longembolie	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)

Tabel 1: De incidentie (aantal en percentage) van veneuze trombo-embolieën in de drie onderzoeksgroepen.

Belangenvermenging/financiering Deze studie werd gefinancierd door de firma Rhône-Poulenc Rorer (Frankrijk).

BESPREKING

De resultaten nader beschouwd

De auteurs stellen dat een profylactisch dagelijks toegediende dosis van 40 mg enoxaparine het risico op veneuze trombo-embolieën op een veilige wijze bij acuut zieke patiënten vermindert. Dezelfde conclusies vindt men terug in andere studies waarbij voor dezelfde indicatie preventief hetzij niet-gefractioneerde heparines (subcutaan) hetzij heparines met laagmoleculair gewicht werden toegediend¹. Algemeen wordt aanvaard dat de werking van niet-gefractioneerde heparines en heparines met laagmoleculair gewicht te vergelijken is, maar dat het risico- en kostenprofiel van de heparines met laagmoleculair gewicht gunstiger is. De auteurs hebben echter nog vragen bij de optimale duur van de preventieve therapie en bij de selectiecriteria van de risicopatiënten.

Er is geen significant verschil tussen de overlijdens door longembolie in de drie groepen, noch na veertien dagen (0 in de drie groepen), noch na honderd dagen (placebo: 0,4 %, enoxaparine 20 mg: 0,4% en enoxaparine 40 mg: 0,7%). Er is evenmin een verschil in de

symptomatische diepe veneuze trombosen in de drie groepen: 0,7%, 1% en 0,3% na veertien dagen en 1,5%, 2,3% en 1,1% na honderd dagen. Na veertien dagen kwamen vier niet-fatale symptomatische longembolieën voor: drie in de placebogroep (1%) en één in de groep behandeld met 20 mg enoxaparine (0,3%). Voor geen enkel van deze drie eindpunten wordt een statistische significantie bereikt. Bij diagnostisch onderzoek (venografie, ultrasonografie) werden na veertien dagen 102 veneuze trombosen vastgesteld, waarvan slechts 9 symptomatische: 43 (14,9%) in de placebogroep, 43 (15,0%) in de enoxaparine 20 mg groep en slechts 16 (5,5%) in de enoxaparine 40 mg groep.

Besluit: enoxaparine 40 mg subcutaan toegediend, heeft geen preventief effect op het voorkomen van *symptomatische* diepe veneuze trombosen, noch op de preventie van de mortaliteit door longembolieën. Het enoxaparine 40 mg (en niet 20 mg) subcutaan toegediend, heeft echter wel een significante invloed op de preventie van *door technische diagnostische middelen opgezochte en vastgestelde* diepe veneuze trombosen. De zin van de preventieve behandeling met enoxaparine wordt bepaald door het gekozen eindpunt en dus door de betekenis van de niet-symptomatische diepe veneuze trombosen.

Wat zeggen andere bronnen?

De Nederlandse CBO-richtlijnen² sluiten zich bij deze positieve conclusies aan en promoten het preventief gebruik van heparines met laagmoleculair gewicht boven niet-gefractioneerde heparines bij *heelkundige* patiënten, maar ook bij patiënten in diensten voor *interne geneeskunde*: patiënten met een acuut myocardinfarct, op een intensive-care afdeling, bij een acuut intern geneeskundige aandoening, patiënten die bedlegerig zijn en bij wie ten minste één andere risicofactor aanwezig is (hartfalen, ernstige luchtweginfecties of eerdere veneuze trombo-embolieën). Gedurende de eerste weken na een ischemische beroerte of dwarslesie, bij een acute verlamming door een neuromusculaire aandoening en in geval van therapeutische bedrust geeft men alleen LMW-heparines als er bijkomende risicofactoren zijn.

Ook het Geneesmiddelenbulletin neemt deze positieve conclusies over³. 'La Revue Prescrire' neemt echter na analyse van dezelfde studie een diametraal tegengesteld standpunt in⁴. Het besluit van de reviewers van Prescrire luidt: "*de uitbreiding van de indicatie van enoxaparine 40 mg voor deze indicatie berust op een niet overtuigend placebogecontroleerd onderzoek*". Alhoewel er meer dan duizend patiënten met een sterk verhoogd risico op trombo-embolieën in deze studie werden opgenomen, werd veertien dagen na het begin van het onderzoek in geen van de drie groepen een overlijden ten gevolge van een longembolus vastgesteld. Slechts 1% vertoonde een symptomatische veneuze trombose, onafgezien van de behandeling (enoxaparine 20 mg, 40 mg of placebo). Het enige significante verschil in ongewenste effecten is de toename van het aantal hematomen van meer dan 5 cm diameter op de injectieplaats, namelijk 5 (1,4%) in de groep enoxaparine 40 mg tegen 0 in de andere groepen.

Wat betekent dit voor de eerstelijns geneeskunde?

Alhoewel VAN DE LISDONK vermeldt dat er slechts één nieuw geval van DVT per jaar per huisartspraktijk (gebaseerd op een normpraktijk met 2.350 patiënten) voorkomt⁵, leert een

populatieonderzoek in West-Frankrijk over 342.000 inwoners ons dat er per jaar 1,24 DVT's per duizend inwoners voorkomen (57% vrouwen, 43% mannen)⁶. Daarenboven komen 0,60 longembolieën per duizend inwoners per jaar voor, waarvan 61% vrouwen. Er is een duidelijke toename van de incidentie met de leeftijd. Boven de 75 jaar bedraagt de incidentie van DVT 1%. Van de DVT's doet 63% zich voor in de thuissituatie; 16% van de patiënten verbleef binnen de drie maanden daarvoor in het ziekenhuis. Gecumuleerd ($1,24 + 0,60 = 1,84/1.000$) betekent dit dezelfde incidentie als van hartinfarcten bij mannen van 35 tot 64 jaar (namelijk $2,0/1.000$).

Diepe veneuze trombosen vormen dus een belangrijk gezondheidsprobleem voor Vlaanderen, als men rekening houdt met de vergrijzing, de kans op longembolieën (40-50% kans op silentieuze longembolieën bij proximale DVT) en het belang van het posttrombotisch syndroom. Goed onderbouwde richtlijnen voor de preventie van deze aandoeningen zijn welkom.

De 'evidence'

Uit de literatuurgegevens kunnen we de volgende bedenkingen formuleren:

- Er is voldoende evidentie om te aanvaarden dat niet-gefractioneerde heparine en heparine met een laagmoleculair gewicht dezelfde doeltreffendheid hebben, maar dat de heparines met een laagmoleculair gewicht op het vlak van de ongewenste effecten beter scoren^{1,2}.
- Er is voldoende evidentie om te aanvaarden dat, in studies waarbij door technisch onderzoek DVT's systematisch worden opgezocht, dus ook met inclusie van asymptomatische DVT's, het risico op klinisch gediagnosticeerde DVT significant vermindert onder heparineprofylaxie^{1,3}. De klinische betekenis van asymptomatische DVT (klinisch-technisch opgezocht en meestal distaal voorkomend) in de onderste extremiteiten is echter onduidelijk¹.
- Er is voldoende evidentie om hetzelfde effect op klinisch vastgestelde longembolieën te aanvaarden¹.
- Er is geen evidentie dat het profylactisch gebruik van heparines een risicoreductie vertoont op symptomatische DVT's, noch op fatale longembolieën^{1,4}.
- Er is nog onduidelijkheid over de juiste indicatie (type risico's en risicopatiënten) voor de profylaxie van DVT¹.
- Er is nog onduidelijkheid over de duur van de profylaxie.
- Pragmatisch zou men kunnen stellen dat naarmate de **voorkans** op trombo-embolieën stijgt, ook de waarde van de preventie met heparines met laagmoleculair gewicht toeneemt.

- Literatuur**
- 1 MISMETTI P, LAPORTE-SIMITSIDIS S, TARDY B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
 - 2 BÜLLER HR, VAN DER MEER J, OUDKERK M. CBO-richtlijn 'Diepveneuze trombose en longembolie'. Herziening van eerdere richtlijnen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1531-7.
 - 3 Enoxaparine (Clexane®). Uitbreiding indicatie [editoriaal]. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34(9).
 - 4 Enoxaparine et prévention thrombolique en milieu médical. *La Revue Prescrire* 2000;2:403-6.
 - 5 VAN DE LISDONK EH, VAN DEN BOSCH WJHM, HUYGEN FJA, LAGRO-JANSSEN ALM (red). Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1990: 170-2.
 - 6 OGER E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Thrombo Haemost* 2000;83: 657-60.

Gebruikte productnamen

Enoxaparine Clexane®

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Met de huidige 'evidence' is het voorbarig om de profylaxe van DVT als standaardbehandeling voor elke interne patiënt voor te schrijven en dit te extrapoleren naar de thuis- of thuisvervangende situatie.

In de huisartsgeneeskunde dient dus eventuele profylaxe van DVT bij iedere patiënt individueel te worden beoordeeld, waarbij ernst en duur van immobilisatie, ziekte-toestand, voorkans en levenskwaliteit een besliskundige waarde hebben.

De redactie

Helpt oefentherapie bij subacute lage rugpijn?

MOFFETT JK, TORGERSON D, BELL-SYER S, ET AL. RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF EXERCISE FOR LOW BACK PAIN: CLINICAL OUTCOMES, COSTS, AND PREFERENCES. *BMJ* 1999;319:279-83.

Duiding: H. HABRAKEN

Klinische vraag Wat is het effect van een oefenprogramma bij patiënten in de eerste lijn met subacute lage rugpijn?

Achtergrond Recente richtlijnen bevelen bij lage rugpijn een snelle mobilisatie aan, maar patiënten zijn vaak bang om te bewegen. Studies van specifieke oefenprogramma's bij *acute* lage rugpijn vonden hiervan geen effect. Er zijn echter aanwijzingen dat een oefenprogramma gericht op het herwinnen van zelfvertrouwen, effectief is bij patiënten met *chronische* lage rugpijn (langer dan zes maanden durend). Eerder onderzoek toonde een effect hiervan in een ziekenhuissetting. De huidige studie werd in de eerste lijn uitgevoerd met aandacht voor de voorkeur van de patiënt voor een bepaalde behandeling, aangezien dit mogelijk van invloed is op de uitkomst.

Onderzoeksopzet Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT). De deelnemende patiënten werden aselekt toegewezen aan een interventiegroep (n=89) of een controlegroep (n=98). Vóór het openen van de envelop werd gevraagd naar een mogelijke voorkeur van de patiënt voor een behandeling en deze werd geregistreerd. De interventie bestond uit een programma met acht groepsessies van een uur, gespreid over vier weken door een fysiotherapeut. De principes van cognitieve gedragstherapie werden hierbij toegepast (patiënten werden ontmoedigd om zichzelf als 'invalide' te beschouwen en beloond voor verbetering van de eigen prestaties). Zowel strekoefeningen, lichte aerobics en spierversterkende oefeningen als ontspanningsoefeningen en informatie over de rug werden gegeven. De patiënten in de controlegroep werden door de huisarts behandeld en in sommige gevallen verwezen naar een fysiotherapeut. Follow-up vond plaats na zes weken, na zes maanden en na een jaar.

Bestudeerde populatie Van de 441 patiënten met lage rugpijn die door 87 huisartsen werden gerekruteerd, werden er 187 in de studie opgenomen. Inclusiecriteria waren: mechanische lage rugpijn gedurende meer dan vier weken en minder dan zes maanden, leeftijd tussen 18 en 60 jaar en voldoende fit om een oefenprogramma te doorstaan. Patiënten met ernstige pathologie, patiënten die in behandeling waren bij een fysiotherapeut en patiënten die niet in staat waren om de oefensessies bij te wonen, werden uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 42,6 jaar (interventiegroep) en 41,1 jaar (controlegroep); ruim de helft was vrouw (respectievelijk 56% en 57%).

Uitkomstmeting Bij aanvang van de studie en bij de follow-up contacten werd het effect op de rugpijn en het functioneren gemeten aan de hand van een klinisch onderzoek en enkele functionerings- en rugpijnschalen: de 'Roland disability questionnaire' die de functionele beperkingen ten gevolge van rugpijn meet en de 'Aberdeen back pain scale' die de klinische toestand meet. Subjectieve beleving van pijn werd door de patiënt in een dagboek bijgehouden. Het gebruik van gezondheidsvoorzieningen werd eveneens geregistreerd.

Resultaten Zes weken na aanvang van de studie rapporteerden patiënten uit de interventiegroep significant minder storende pijn dan de controlegroep ($p=0,03$). Na zes maanden en na één jaar was er een significant verschil ten voordele van de interventiegroep wat de score op de 'Roland disability questionnaire' (functioneren) betrof, maar niet voor de andere uitkomsten ($p=0,03$). Na één jaar was er ook op de pijnschaal ('Aberdeen back pain scale') een significante verbetering ten voordele van de interventiegroep ($p=0,01$). In de interventiegroep ($n=70$) werden 378 dagen werkverlet geregistreerd vergeleken met 607 dagen in de controlegroep ($n=74$). Het verschil in gebruik van gezondheidsvoorzieningen was niet significant. Ook het verschil in kosten (£148 per patiënt) was niet significant. De auteurs concluderen dat het oefenprogramma klinisch effectiever was dan behandeling door de huisarts, onafgezien van de voorkeur van de patiënt voor een bepaalde behandeling.

Belangenvermenging/financiering Geen belangenvermenging vermeld. Het onderzoek werd gefinancierd door de 'Arthritis Research Campaign', de 'Northern Yorkshire Regional Health Authority' en de 'National Back Pain Association' (UK).

BESPREKING

RCT versus systematische review

Deze studie is relevant voor de praktijk van de huisarts, omdat ze werd uitgevoerd in de eerste lijn. Patiënten werden namelijk door de huisarts doorverwezen naar een collectief oefenprogramma onder begeleiding van een fysiotherapeut. Dit groepsprogramma is waarschijnlijk het meest verwant met wat in onze streken bekend staat als 'rugschool'. De studie vindt een positief effect van een dergelijk programma, en wel op lange termijn, wat nog niet eerder werd aangetoond. Uit een systematische review van VAN TULDER et al. blijkt echter dat twee langetermijnstudies geen voordeel vonden van rugschool bij *chronische* lage rugpijn¹. Hieruit werd besloten dat er matig bewijs is dat rugschool op lange termijn niet effectiever is dan controleconsultaties of placebo therapie. Clinical Evidence vermeldt dat er tegenstrijdig bewijs is voor het effect van rugscholen bij *acute of chronische* lage rugpijn². De NHG-Standaard van 1996 stelt dat het effect van rugscholen bij chronische lage rugpijn niet kan worden aangetoond, behalve dan in een bedrijfssetting waar het gaat om vrij intensieve programma's en de kosteneffectiviteit in vraag kan worden gesteld³.

Voor de tegenstrijdige bevindingen tussen de huidige studie en de systematische review van VAN TULDER et al. kunnen verschillende verklaringen worden gezocht. Zo wordt in deze studie gebruikgemaakt van principes uit de cognitieve gedragstherapie en is het misschien net de-

ze gedragsmatige component die het effect in de hand heeft gewerkt. VAN TULDER et al. onderzochten met hun review eveneens of gedragstherapie effectief is bij *chronische* lage rugpijn. Zij vonden één studie van hoge kwaliteit waarin een gradueel opgebouwd oefenprogramma met een gedragsmatige component doeltreffender was dan de gangbare zorg bij arbeiders met *subacute* lage rugpijn op het vlak van werkhervatting en langdurig ziek zijn. De review kon geen verschil in effect aantonen tussen de verschillende vormen van gedragstherapie.

Een andere mogelijke verklaring voor het verschil in bevindingen kan worden gezocht in het feit dat de deelnemers *subacute* lage rugpijn hadden, terwijl de studies die geen effect vonden, waren uitgevoerd bij patiënten met *chronische* lage rugpijn met een minimumduur van twaalf weken. Verder kan de invloed van de hulpverlener belangrijk zijn en kan het effect afhangen van de training die deze heeft gekregen, in het bijzonder wanneer principes van de cognitieve gedragstherapie worden toegepast. De duur van de rugschool bleek in de review van VAN TULDER et al. te variëren tussen één sessie van 45 minuten en meerdere sessies verspreid over drie weken. In de huidige studie waren acht wekelijkse sessies voorzien, zodat van een intensief programma kan worden gesproken in vergelijking met de studies opgenomen in de review.

Effect van andere vormen van niet-medicamenteuze therapie

In Clinical Evidence wordt ook het effect van andere niet-medicamenteuze therapieën dan rugschool uitvoerig besproken². Algemeen kan worden gesteld dat er voor therapieën zoals EMG-biofeedback, kortegolvendiathermie, ultrasound, koude- of warmtetherapie, massage en TENS onvoldoende bewijs bestaat voor een effect.

In de NHG-Standaard wordt geen voorkeur uitgesproken voor fysiotherapie, oefentherapie of manuele therapie³. De auteurs baseren zich hiervoor op een RCT van 1992, waaruit blijkt dat fysiotherapie en manuele therapie bij patiënten met *subacute of chronische* lage rugpijn op korte termijn even snel effect hadden. Na één jaar bleek manuele therapie iets effectiever dan fysiotherapie. Naar de mening van de auteurs is manuele therapie echter passief en afhankelijk makend.

Definitie van een 'oefenprogramma'

Een essentieel probleem bij het interpreteren van studies over het effect van niet-medicamenteuze behandeling van lage rugpijn, is het gebrek aan eenvormigheid in de definitie van begrippen zoals 'oefenprogramma', 'oefentherapie' en 'rugschool'. In de systematische review van VAN TULDER werd een zeer ruime definitie gehanteerd voor rugschool, namelijk "*een educatief vaardigheidsprogramma dat oefeningen omvat en waar de lessen in groep worden gegeven door een paramedicus of een medisch specialist*". Allerlei factoren, zoals duur en frequentie van de sessies, aard van de oefeningen, de hulpverlener, de diagnose en de duur van de klachten, kunnen van invloed zijn op het effect van de interventie en laten dus niet toe algemene conclusies te trekken op het vlak van de effectiviteit van oefenprogramma's bij lage rugpijn.

Voorkeur van de patiënt

Een belangrijke meerwaarde van deze studie voor de huisartsenpraktijk is dat werd rekening

gehouden met de voorkeur van de patiënt bij de analyse van de resultaten. De auteurs deden dit om het probleem van blinding, die niet haalbaar is bij dergelijke interventies, op te lossen. De voorkeur van de patiënt kan immers interfereren met het effect van de interventie zelf. Zij stelden echter vast dat dergelijke voorkeur geen invloed had op het resultaat: patiënten die vooraf niet gemotiveerd waren, vertoonden evenveel voordeel van het programma als patiënten die wel de voorkeur gaven aan oefentherapie.

Bedenkingen

Tegenover deze meerwaarde staan ook enkele beperkingen, die de generaliseerbaarheid van de resultaten in het gedrang kunnen brengen. Artsen die solo werken, werden niet uitgenodigd voor deelname aan de studie. De reden van deze beperking is niet vermeld. Verder werden patiënten die niet in staat leken om de lessen te bereiken of te volgen, uitgesloten. In de studie werd niet uitgelegd wie hierover besliste en op basis van welke criteria. Meer dan de helft van de patiënten die mogelijk in aanmerking kwamen, werd niet gerandomiseerd, maar er is geen informatie over de frequentie van optreden voor elk exclusie criterium afzonderlijk. We weten dus niet in hoeveel gevallen patiënten uitgesloten werden omdat ze niet wilden of konden deelnemen aan de oefensessies. De kans op selectiebias bij het rekruteren van patiënten is dus reëel. Verder bestaat onduidelijkheid over wat de auteurs begrepen onder de diagnose 'mechanische lage rugpijn'. Zij sloten patiënten uit met een mogelijk ernstige wervelzuilpathologie, maar of een radiculair syndroom hierbij hoorde, werd niet vermeld. Ten slotte was deelname aan het oefenprogramma gratis, terwijl de kosten een belangrijke belemmerende factor kunnen zijn voor patiënten in de praktijk.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK

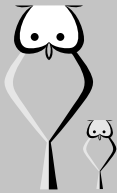


Er is nog altijd geen bewijs dat oefenprogramma's voor patiënten met lage rugpijn effectief zijn. Deze studie toont aan dat in de context waarin deze studie is uitgevoerd oefenprogramma's door het inbouwen van cognitieve gedragstherapie op termijn wel effectief en kosteneffectief zouden kunnen zijn.

De redactie

Literatuur

- 1 VAN TULDER MW, ESMAIL R, BOMBARDIER C, KOES BW. Back schools for non-specific low back pain (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford; Update Software.
- 2 VAN TULDER M, KOES B. Low back pain and sciatica. *Clinical Evidence* 2000;4:614-31.
- 3 FAAS A, CHANVANNES AW, KOES BW, et al. NHG-Standaard Lage Rugpijn. *Huisarts Wet* 1996;39:18-31.
- 4 PROJEKT FARMAKA. Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Fiche 9. Effectiviteit van niet-farmacologische interventies bij lage rugpijn. Uitgave van Projekt Farmaka, in het kader van het nationaal project 'Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen' onder verantwoordelijkheid van het Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie v.z.w. http://www.farmaka.be/nS_ne.html



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Heeft deze volwassene meningitis?

ATTIA J, HATALA R, COOK DJ, WONG JG. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999;282:175-81.

Duiding R. Remmen

Samenvatting In een systematische review zochten ATTIA en collega's naar de waarde van anamnese en klinisch onderzoek bij de diagnose van acute meningitis. Via een gestructureerde zoektocht in Medline in de Engelstalige en Franstalige literatuur waren zij in staat elf artikels te selecteren waarbij de ontslagdiagnose 'acute meningitis' werd vermeld. In het totaal betrof het 824 patiënten. De studies hadden allemaal betrekking op gehospitaliseerde patiënten.

Anamnestiche gegevens bleken niet van grote waarde. Hoofdpijn kwam voor bij 50% van de patiënten (95% BI 32-68%) en misselijkheid en overgeven bij 30% (95% BI 22-38%). Afwijkingen bij lichamelijk onderzoek kwamen vaker voor. Koorts was aanwezig in 85% van de gevallen (95% BI 78-91), nekstijfheid in 70% (95% BI 58-82) en een veranderd bewustzijn in 67% (95% BI 52-82). De combinatie koorts, nekstijfheid en veranderd bewustzijn kwam voor bij 46% van de patiënten (95% BI 22-69). Het teken van KERNIG en BUDZINSKY, twee testen die alle artsen in hun opleiding krijgen aangeleerd, waren veel minder vaak aanwezig. Dat was ook het geval voor focale neurologische uitvalsverschijnselen. Bij de patiënten die werden gediagnosticeerd met meningitis door *Neisseria meningitis*, kwamen er in 63 tot 80 procent van de gevallen purpura of petechieën voor.

De conclusie van de auteurs is dat anamnese van beperkt belang is bij de diagnose van meningitis. Daarnaast is de kans op meningitis bij een patiënt die geen koorts heeft of nekstijfheid of een veranderd bewustzijn, bijna afwezig. Koorts en nekstijfheid en in mindere mate een veranderd bewustzijn zijn de belangrijkste voorspellers van de diagnose van meningitis.

Bespreking Bacteriële meningitis is een diagnose waarvan een huisarts hoopt deze nooit te missen. Een laattijdige behandeling loopt vaak slecht af. Bacteriële meningitis in onze maatschappij is

zeldzaam. Volgens gegevens van het Transitieproject wordt de diagnose meningitis (alle soorten, dus ook virale) ongeveer bij twee patiënten per tienduizend per jaar gesteld. De incidentie vermindert met de leeftijd¹, de meeste meningitiden ziet men bij kinderen. Het natuurlijk beloop van een virale meningitis is meestal gunstig. De behandeling van een acute bacteriële meningitis is vaak lastig. De voornaamste bacteriële verwekkers zijn *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae* en *Listeria monocytogenes*. Het komt erop aan snel te starten met antibiotica.

Een eerste bedenking bij deze studie is dat alle geïncludeerde studies werden verricht in ziekenhuisverband. Bovendien werd ook in de geselecteerde studies geen onderscheid gemaakt tussen virale of bacteriële meningitis. Wat ook niet wordt vermeld, is of er in de studies enige vorm van kwaliteitscontrole werd aangelegd om na te gaan hoe de verschillende anamnestiche vragen werden gesteld of hoe het klinisch onderzoek werd uitgevoerd. Het is bekend dat klinische vaardigheden niet altijd even goed en nauwkeurig worden uitgevoerd². In de review wordt dit aspect niet besproken en dit kan bijvoorbeeld betekenen dat kleine afwijkingen niet werden herkend als nekstijfheid en dat dit teken dus werd ondergerapporteerd.

Hoe kunnen we de gegevens nu vertalen naar ons huisartsenvak? Wat ons als huisarts het meest interesseert, is wanneer een bepaald gegeven uit het klinisch onderzoek (anamnese of lichamelijk onderzoek) een voldoende 'niet pluis' gevoel geeft om een verwijzing te verantwoorden. Een huisarts ziet immers de patiënt die een combinatie van 'clues' presenteert zonder dat er al een diagnose is gesteld. Koorts zonder verdere afwijkingen zal minder snel aanleiding geven tot verwijzing dan een duidelijke nekstijfheid. Dat komt omdat bij nekstijfheid sneller de 'niet pluis' drempel (ook 'actiedrempel' genoemd in het besliskundig jargon van Vlaanderen) wordt overschreden. Een dergelijk teken is erg zeldzaam en past beter in het kader van een ernstige aandoening (bijvoorbeeld een meningitis, maar een subarachnoïdale bloeding is ook een mogelijkheid). De uiteindelijke diagnose is voor de huisarts op dat moment niet meer zo relevant maar wel de aard van de klinische bevinding en de associatie die erdoor wordt opgeroepen, meer bepaald de eventuele gevolgen van het *niet* verwijzen.

Besluit Bij vermoeden van een meningitis is het aan te bevelen af te gaan op het lichamelijk onderzoek en op de algemene indruk van de patiënt. Veiligheidshalve is snel handelen bij een patiënt met koorts die daarbij nekstijf is of een veranderd bewustzijn of petechieën heeft, verdedigbaar. Omdat nekstijfheid of petechieën zonder koorts (zeker als ze samen voorkomen!) belangrijke aanwijzingen kunnen zijn voor een ernstige ziekte, moeten deze tekens snel aanleiding geven tot verder onderzoek.

Literatuur

- 1 LAMBERTS H. In het huis van de huisarts. Lelystad: Meditekst, 1994.
- 2 REMMEN R, VAN ROYEN P, COENEN S, DENEKENS J. Diagnosis and General Practice (letter). *Br J Gen Pract* 2001;51:228.

Diagnostische waarde van tachypneu voor pneumonie

PALAFIX M, GUISCAFRÉ H, REYES H, ET AL. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000;82:41-5.

Duiding B. Art

Samenvatting PALAFIX et al. gaan uit van de vraag of de **sensitiviteit** en de **specificiteit** van een klinisch teken (tachypneu) voor de diagnose van een ziekte (pneumonie) varieert naargelang de duur van de ziekte, de leeftijd van het kind en de mate van ondervoeding van het kind. De studie werd uitgevoerd op de pediatrie-afdeling van een Mexicaans referentieziekenhuis met kinderen tussen drie dagen en vijf jaar oud waarbij een pneumonie op klinische gronden werd gediagnosticeerd (cases). Als controls golden kinderen met een luchtweginfectie zonder vermoeden van pneumonie. Kinderen die langer dan twee weken ziek waren of die een ernstige comorbiditeit hadden, werden niet geïnccludeerd. Bij alle deelnemers (110 kinderen, 55% ouder dan één jaar) werd het klinisch onderzoek op een gestandaardiseerde manier twee keer uitgevoerd door dezelfde pediater, waarbij het beste resultaat telde. Tachypneu werd gemeten door het kind gedurende één minuut in rust (geen koorts!, niet huilend) te observeren. Tachypneu werd gedefinieerd volgens de WHO-criteria: >60/min voor kinderen jonger dan twee maanden, >50/min voor kinderen tussen twee en twaalf maanden en >40/min voor kinderen ouder dan één jaar. Een thoraxfoto werd van alle kinderen genomen en gold als **gouden standaard**. De radioloog was geblindeerd voor de klinische tekenen.

Tachypneu had een sensitiviteit van 74% (95% BI: 60-88) voor de diagnose van pneumonie, een specificiteit van 67% (95% BI 56-77) en gaf in 69,1% van de gevallen de correcte diagnose (54% terecht negatief en 24% terecht positief). Geen ander klinisch teken (crepitaties, in-trekkingen van de borstkas) alleen of in combinatie deed het beter. Er bleek geen statistisch significant verschil in sensitiviteit of specificiteit naargelang de leeftijd van het kind of zijn voedingsstatus (niet tot matig ondervoed). Daarentegen stegen de sensitiviteit en specificiteit tot respectievelijk 93% en 73% met 83,3% correcte diagnoses, als de ziekte gedurende zes dagen of langer bestond. Was de ziekteduur minder dan drie dagen, dan daalden sensitiviteit, specificiteit en het percentage correcte diagnoses tot respectievelijk 55%, 64% en 62,1%.

Bespreking Uit deze studie blijkt dat het klassieke klinische teken dat aan pneumonie doet denken, namelijk crepitaties, een minder gevoelig en specifiek diagnostisch middel is dan tachypneu. Met name de lage sensitiviteit (46%) betekent dat er nogal wat pneumonieën ten onrechte niet herkend zullen worden. Maar ook de specificiteit van 79% laat niet toe aan alle kinderen met crepitaties antibiotica te geven, aangezien er dan een vijfde ten onrechte wordt behandeld. Tachypneu doet het beter met iets minder fout-negatieven (8%), maar iets meer fout-positieven (23%). De **likelikhoud ratio** kan de kracht van de aan- of afwezigheid van tachypneu voor de diagnose 'pneumonie' kwantificeren. De positieve likelikhoud ratio voor tachypneu is 2,2; dit wil zeggen dat bij aanwezigheid van tachypneu de aannemelijkheid van de diagnose 'pneumonie' met een factor twee toeneemt. Dit is geen sterk argument. De negatieve

likelihood ratio geeft aan hoe sterk afwezigheid van tachypneu de diagnose van pneumonie kan uitsluiten. Ook dit is geen sterk argument (LR- is 0,39).

Deze studie lijkt op het eerste zicht enkel van belang voor landen waar radiologisch onderzoek niet snel toegankelijk is. De sensitiviteit en specificiteit van de test nemen toe naargelang de symptomen langer aanwezig zijn. Bij een ziekte duur van minder dan drie dagen zakt de sensitiviteit onder de 50%. Het luxeprobleem stelt zich dat er niet veel Belgische kinderen met pneumoniesymptomen zoals hoge koorts, hoesten en tachypneu buiten het bereik van een arts zullen blijven gedurende langer dan drie dagen. Een ander probleem is dat de meeste kinderen die een aantal dagen hoesten met koorts, een virale aandoening van de luchtwegen doormaken, waarbij antibiotica zinloos zijn en potentieel schadelijk.

Voor onze streken is het belang van deze studie niet in de eerste plaats het aantal terecht positieven. Tachypneu als klinisch teken laat niet toe de diagnose van pneumonie te stellen, maar is een hulpmiddel (samen met de rest van de kliniek) in de overweging om al dan niet een foto aan te vragen.

Men kan zich terzijde afvragen hoe de onderzoekers bij alle kinderen de tachypneu zonder koorts hebben kunnen meten. Het feit dat slechts één radioloog de foto's bekeek, kan een vertekening geven gezien de mogelijke verschillen in interpretatie. TAYLOR et al. bekeken de correlatie tussen tachypneu en pneumonie bij 567 kinderen onder de twee jaar met koorts in de VS¹. Zij ausculteerden een kind gedurende één minuut en vonden dat, in deze groep met een lage prevalentie voor pneumonie, de **positief voorspellende waarde** op pneumonie 20,1% bedroeg en de negatief voorspellende waarde 97,4%. Dit laatste betekent dat bij een kind met koorts, maar zonder tachypneu, een pneumonie erg onwaarschijnlijk is. Ze vonden eveneens dat de ademhalingsfrequentie met gemiddeld 2,5/min steeg per stijging van de lichaamstemperatuur met één graad. Ze onderzochten niet de invloed van de duur van de ziekte op de voorspellende waarden. Dit werd ook bevestigd in een recente review, die concludeert dat tekenen die men kan observeren zoals ademhalingsfrequentie en het gebruik van secundaire ademhalingsspieren minder onderhevig zijn aan **interobserver-variantie** dan bevindingen bij auscultatie².

Besluit **Samenvattend kunnen we stellen dat de klinische symptomen van een luchtweginfectie bij kinderen (crepitaties, hoest, koorts,...) niet toelaten om de diagnose 'pneumonie' te stellen of uit te sluiten. Aanwezigheid van tachypneu is een zwak argument voor de diagnose van pneumonie. Uitgaande van een incidentie van pneumonie bij kinderen van ongeveer 30-50 per 1.000³, is de aanwezigheid van tachypneu wel waardevol bij het beslissen of men een thoraxfoto laat nemen. De diagnose (en dus de behandeling) van een pneumonie stelt men niet op basis van de kliniek, maar op basis van een foto.**

- Literatuur**
- 1 TAYLOR JA, DEL BECCARO M, DONE S, et al. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:283-7.
 - 2 MAGOLIS P, GADOMSKI A. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998;279:308-13.
 - 3 MARRIE T. Community acquired pneumonia. *Clinical Evidence* 2000;4:856.

Cognitieve gedragstherapie en chronische pijn

MORLEY S, ECCLESTON C, WILLIAMS A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.

Duiding R. Rogiers

Samenvatting Deze onderzoeksgroep stelde zich de vraag of cognitieve gedragstherapie een bijdrage kan leveren aan een effectieve behandeling voor chronische pijn en of deze behandelvorm daarin superieur is aan andere alternatieve behandelingen. Patiënten met hoofdpijn werden uitgesloten omdat deze klacht een gunstigere prognose heeft qua pijnreductie. Via vier verschillende databanken en een driestapszoekstrategie werden in aanvang drieëndertig artikels getraceerd die nadien nauwkeurig aan methodologisch onderzoek werden onderworpen. Daarvan werden er uiteindelijk vijfentwintig geselecteerd om een meta-analyse op uit te voeren.

De 25 trials omvatten 1.672 patiënten (38% mannen en 62% vrouwen). De gemiddelde leeftijd bedroeg ongeveer 48 jaar. De gemiddelde duur van de klachten was bij benadering twaalf jaar. Gemiddelde uitval bedroeg 14%. De aanvankelijke diagnostische labels betroffen chronische lage rugpijn (36%), reumatoïde artritis (20%), gemengde klachtengroep met voornamelijk rugpijn (16%), artrose (8%), pijn in de bovenste ledematen (8%), fibromyalgie (4%) en niet-gespecificeerd (8%).

De behandelcondities werden gerubriceerd onder de noemers cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie op operante basis, biofeedback en relaxatie. De controlegroepen in de verschillende onderzoeken bestonden uit een wachtlijstconditie of een heterogene verzameling van behandelingen of beide. De 'controlebehandelingen' waren: reguliere behandeling in een pijnkliniek, fysiotherapie, bezigheidstherapie, educatieve en adviserende pakketten vooral in verband met reumatoïde artritis. De meta-analyse onderzocht de vergelijking tussen de groepen gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie enerzijds en de wachtlijstgroep anderzijds. De hoger vernoemde interventiegroepen werden ook geplaatst tegenover de andere behandelingsgroepen. Hoewel niet expliciet vermeld, lijken de meeste behandelingen gebeurd te zijn binnen de klinieksetting, hoogstwaarschijnlijk ambulante. Grotendeels duurde de behandeling zes à zeven weken, zo'n zestien uur in totaal, meestal in groep. De meeste behandelaars waren getraind in cognitieve gedragstherapie of werden speciaal geïnstrueerd voor het onderzoek. Voor de evaluatie werd meestal gebruikgemaakt van zelfbeoordelingslijsten en in mindere mate van hetero-observatie. Het effect van de behandeling werd nagegaan op de dimensies: pijnervaring, stemming-affect, hoe patiënten cognitief met hun klachten omgaan (positief en negatief), mate van activiteit en sociaal functioneren.

Op bijna alle parameters scoorden de groepen die cognitieve gedragstherapie kregen, beter dan de wachtlijstgroepen. Uitzondering hierop vormde de indices voor het uiten van pijn-gedrag. Dit laatste aspect wordt wel meer beïnvloed in de operante gedragstherapeutische benadering. De drie benaderingen, namelijk cognitieve gedragstherapie, gedragstherapie

en biofeedback/relaxatie bleken effectief in het veranderen van de pijnvaring en pijnintensiteit. Sociale interactie verbeterde en het negatieve coping-gedrag werd gereduceerd.

Bespreking Wat is het belang van deze studie voor de praktiserende huisarts? Net zoals met zoveel andere problematieken uit het werkveld blijken er goede interventies beschikbaar die als alternatief of adjuvans voor medicamenteuze therapie kunnen worden gebruikt. Anderzijds zijn deze middelen op het veld niet of onvoldoende beschikbaar. Erg jammer is dat het grootste deel van de patiënten verstoken blijft van effectieve en onschadelijke hulpmiddelen.

Besluit **De behandeling in deze studie is dermate gespecialiseerd (specialistische setting met getrainde hulpverleners) dat ze niet zonder meer extrapoleerbaar is naar de huisartspraktijk en bijna per definitie thuishoort in daartoe gespecialiseerde settings. In principe zou het tot de 'goede praktijkvoering' van elke pijnkliniek moeten behoren om een dergelijk programma onderdeel te maken van het zorgpakket. Het is echter onbekend in welke mate deze praktijkvoering op dit moment gangbaar is.**

β-blokkers na acuut myocardinfarct bij diabetespatiënten?

CHEN J, MARCINIAK TA, RADFORD MJ, ET AL. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1388-94.

Duiding E. Vermeire

Samenvatting Deze studie werd uitgevoerd om na te gaan of bij de bejaarde diabetespatiënt de toediening van een β-blokker na een acuut myocardinfarct de eenjaarsmortaliteit doet dalen en of het aantal hospitalisaties toeneemt wegens hypoglycemie. In een weliswaar **retrospectieve cohortstudie**, waarin 45.000 postinfarctpatiënten in de Verenigde Staten waren opgenomen in 1994 en 1995, werd bij ontslag uit het hospitaal een β-blokker voorgeschreven aan 45% van de insuline-afhankelijke diabeten, aan 48% van de niet insuline-afhankelijke diabeten en aan 51% van de niet-diabeten. In de drie groepen was de mortaliteit na één jaar statistisch significant lager voor de patiënten behandeld met een β-blokker dan in de groep zonder β-blokker (RRR 30%). In de loop van de eerste zes maanden werden er niet meer diabetescomplicaties vastgesteld waarvoor een hospitalisatie nodig was.

Bespreking Het staat vast dat β-blokkers de mortaliteit na een acuut myocardinfarct sterk verlagen. Anderzijds wordt voornamelijk insuline-afhankelijke diabetes als een contra-indicatie beschouwd voor het gebruik van β-blokkers^{1,2}. De betekenis van deze studie is dat, in tegenstelling tot de meeste klinische studies over het secundair preventief effect van β-blokkers bij een acuut myocardinfarct, de groep diabetespatiënten veel groter was en dat er ook bejaarden werden ingesloten. De resultaten komen overeen met andere grote studies waarbij een reductie van recidief acuut myocardinfarct werd bekomen met een RRR van 35%^{3,4} tot zelfs 60%⁵. In deze studies was het preventief effect groter bij diabetespatiënten

dan bij de niet-diabetespatiënten, maar dit kon in de studie van CHEN et al. niet worden bevestigd.

Een belangrijke beperking van deze studie voor de gegevens over de diabetesgebonden complicaties is het feit dat alleen de hospitalisaties in dit verband werden geregistreerd en dat er geen gegevens werden gerapporteerd over de toename van hypoglycemieën thuis of over de minder goede metabole controle na het opstarten van de behandeling met β -blokkers. Anderzijds werd in UKDPS bij de strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2-patiënten vastgesteld dat zich niet meer diabetesgebonden complicaties voordeden^{6,7}.

Besluit **Het lijkt zinvol om ook aan bejaarde diabetespatiënten β -blokkers voor te schrijven als secundaire preventie na een acuut myocardinfarct. Verder prospectief en placebogecontroleerd onderzoek dient dit echter hard te maken.**

- Literatuur**
- 1 DIABETES PROJECT VLAANDEREN. Een interdisciplinaire consensus over het beleid van niet-insulinedependente diabetes mellitus in Vlaanderen. Berchem: VDV, VHI, WVVH, 1997.
 - 2 RYAN TJ, ANDERSON JK, ANTMAN EM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-428.
 - 3 KJIEKHUS MJ, GILPIN E, CALI G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43-50.
 - 4 GUNDERSEN T, KJIEKHUS J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:285-90.
 - 5 MALMBERG K, HERLITZ J, HJALMARSON A, RYDEN L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetes with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-8.
 - 6 VERMEIRE E. Strikte bloeddrukcontrole bij diabetes type 2-patiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:129-30.
 - 7 VERMEIRE E. β -blokkers versus ACE-inhibitoren bij diabetes type 2-patiënten met hypertensie. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:131-2



Verklarende woordenlijst

- DMARD** Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Dit zijn geneesmiddelen die worden toegepast bij reumatoïde artritis: chinolinederivaten, goudverbindingen, penicillamine, sulfasalazine, methotrexaat, en immunosuppressiva.
- Gouden Standaard** Dit is een methode, procedure of meting die algemeen wordt beschouwd als de best beschikbare methode. Een gouden standaard wordt vooral gebruikt bij het vergelijken van diagnostische testen en wordt dan omschreven als de test die het best kan discrimineren tussen patiënten met en zonder een bepaalde ziekte. Aangezien de gouden standaard meestal een omslachtige of invasieve test is (zoals bijvoorbeeld een keelkweek voor de diagnostiek van streptokokken faryngitis of gastroscopie voor het diagnosticeren van een maagulcus) gebruikt men in de praktijk minder accurate diagnostische testen. De waarde van diagnostische testen wordt in vergelijking met de gouden standaard uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.
- Incidentie** De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar).
- Intention-to-treat** Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de behandelingsgroepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, in de analyse worden betrokken, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.
- Interobserver-variantie** Dit is een maat voor het verschil in waarnemingsvermogen en wijze van beoordeling tussen twee of meer onderzoekers.
- Likelihood ratio** De *positieve likelihood ratio* (LR+) geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat. Men spreekt ook wel van *aantonende kracht* van een positief testresultaat. De LR+ wordt berekend als: $\text{sensitiviteit}/1-\text{specificiteit}$. Dit getal is meestal groter dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR+ dichter tot oneindig nadert.
- De *negatieve likelihood ratio* (LR-) geeft aan in welke mate een ziekte minder aannemelijk wordt bij een negatief testresultaat. De LR- wordt berekend als $1-\text{sensitiviteit}/\text{specificiteit}$. De LR- is meestal een getal kleiner dan 1. Een diagnostische test is informatiever naarmate de LR- dichter tot 0 nadert. De *ontkennende kracht* is de inverse van de LR- ($1/\text{LR-}$) en daardoor meestal groter dan 1.

Prospectief Dit is een onderzoeksopzet, waarbij aan het begin van het onderzoek een geïdentificeerde groep personen wordt opgevolgd met betrekking tot het optreden van een ziekte of een andere gebeurtenis.

Retrospectieve cohortstudie In een *retrospectief* cohortonderzoek tracht men van een groep personen met een bepaalde ziekte of uitkomst de relevante gegevens over blootstelling aan risicofactor(en) uit het verleden te achterhalen.

Sensitiviteit/Specificiteit De *sensitiviteit* van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (*terecht positieven*, Engels: true positives) ten opzichte van alle zieke personen. $Sensitiviteit = a / a+c$.

De *specificiteit* van een test is de proportie van gezonde personen in de populatie bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (*terecht negatieven*, Engels: true negatives) ten opzichte van alle gezonde personen. $Specificiteit = d / b+d$.

Test resultaat	Werkelijke status		
	Ziek	Niet ziek	
Positief	a	b	a+b
Negatief	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Voorspellende waarde De voorspellende (predictieve) waarde van een *positieve test* is de kans dat een persoon met een positieve test de ziekte heeft of zal ontwikkelen (Engels: positive predictive value, PPV). De voorspellende waarde van een positieve test wordt berekend door het aantal werkelijk zieke personen met een positieve test te delen door het totaal aantal personen met een positieve test (zie vierveldentabel). $Voorspellende\ waarde\ van\ een\ positieve\ test = a / a+b$.

De voorspellende waarde van een *negatieve test* is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet zal ontwikkelen (Engels: negative predictive value, NPV). De voorspellende waarde van een negatieve test wordt berekend door het aantal werkelijk gezonde personen met een negatieve test te delen door het totaal aantal personen met een negatieve test. $Voorspellende\ waarde\ van\ een\ negatieve\ test = d / c+d$.

Voorkans (*synoniem: prevalentie*). De voorkans of prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.