



## Inhoud april 2022 volume 21 nummer 3

### Duiding

- Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen?  
Jean-Jacques Rombouts, Michel De Jonghe 50
- Verpleegkundig consult ter verbetering van de preventie van en screening naar chronische aandoeningen?  
Samuel Stipulante 54
- Moet men rekening houden met mate van kwetsbaarheid ('frailty') van een oudere patiënt met voorkamerfibrillatie waarvoor antistolling nodig is?  
Jean-Paul Sculier 58
- Helpt zelfmanagement oudere mannen met lage-urinewegsymptomen?  
Jean-Paul Sculier 62
- Welke psychotherapeutische interventies aanbieden aan een bipolaire patiënt, boven op de medicamenteuze behandeling?  
Justine Diehl 66

# Pijnbehandeling bij knie- en heupartrose: moet men opioïden verbannen?

## Referentie

da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321

## Duiding

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite à l'UCL in samenwerking met Michel De Jonghe, médecin généraliste et membre du Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain  
Geen belangenconflict met dit onderwerp

## Klinische vraag

Wat zijn de klinische voordelen van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), paracetamol en andere opioïden voor pijnverlichting bij knie- en heupartrose?

## Achtergrond

Het BCFI bracht in de *Folia Pharmacotherapeutica* van februari 2019 in herinnering dat opioïden ongewenste effecten hebben, zoals hyperalgie (1). Dit ongewenste effect kan aanhouden na stopzetting van de behandeling met fentanyl en andere opioïden. Daarom is het belangrijk om ook andere behandelingen onder de loep te nemen, zoals de combinatie paracetamol en een anti-inflammatoir middel. In een editoriaal van Jacqui Wise in de *BMJ* van november 2017 wordt melding gemaakt van een gerandomiseerde studie door Chang et al. die op dezelfde datum verscheen in de *JAMA* (2,3). Deze studie vergeleek opioïden met gebruikelijke analgetica voor acute pijn geassocieerd met een trauma van de onderste ledematen. De auteurs vonden geen voordeel voor opioïden. Het voorschrijven van opioïden wordt ook ontmoedigd in de behandeling van chronische lagerugpijn (4). De behandeling van chronische pijn vereist een globale aanpak, volgens het biopsychosociale model, met aandacht voor een actieve levensstijl en het mentale welzijn van de patiënt (2). Een studie gewijd aan de behandeling van artrosepijn, in het bijzonder gonartrose en coxartrose, is dus welkom (5).

## Samenvatting

### Studieopzet

Systematische review met netwerkmeta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, Pubmed en Embase
- referentielijsten van gevonden artikels en systematische reviews

### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies met meer dan 100 patiënten die NSAID's, opioïden en paracetamol in de behandeling van artrose evalueerden
- selectie van 192 studies met in totaal 102.829 patiënten
- 90 verschillende geneesmiddelenpreparaten werden gebruikt: 68 op basis van NSAID's, 19 op basis van opioïden en 3 op basis van paracetamol; er waren 56 orale en 10 topische preparaten

### Bestudeerde populatie

- patiënten waren tussen 48 en 72 jaar oud ; de verdeling volgens geslacht varieert tussen 13% tot 91% vrouwen; de mediane duur van de artrose was 6,64 jaar (tussen 5,3-8,6 jaar).

## **Uitkomstmaten**

- pijn werd beoordeeld op een visueel analoge schaal (VAS) (0=geen pijn; 10=ondraaglijke pijn)
- ook de functionele status en de veiligheid werden geanalyseerd

## **Resultaten:**

- op vlak van pijnvermindering tonen de resultaten dat :
  - 5 orale preparaten (diclofenac 150 mg/dag, etoricoxib 60 en 90 mg/dag en rofecoxib 25 en 50 mg/dag) met een waarschijnlijkheid van  $\geq 99\%$  doeltreffend waren om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
  - topisch diclofenac (70-81 en 140-160 mg/dag) was met een waarschijnlijkheid van  $\geq 92,3\%$  doeltreffend om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
  - alle opioïden waren met een waarschijnlijkheid van  $\leq 53\%$  doeltreffend om de drempel voor klinisch relevante minimale pijnreductie te bereiken en te overschrijden
- op vlak van de lichaamsbeweging leidden alle interventies tot een verbetering ten opzichte van placebo, behalve nabumeton 1 000 mg/dag en paracetamol  $< 2$  gram/dag; de beste scores werden verkregen met rofecoxib (25 mg/dag) en naproxen (NSAID van de CINOD-klasse) (100 mg/dag)
- bij 18,5%, 0% en 83,3% van de respectievelijk orale NSAID's, topische NSAID's en opioïden was er een verhoogd risico van stopzetting als gevolg van ongewenste gebeurtenissen
- bij 29,8%, 0% en 89,5% van de respectievelijk orale NSAID's, topische NSAID's en opioïden was er een verhoogd risico van ongewenste effecten.

## **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat etoricoxib 60 mg/dag en diclofenac 150 mg/dag de meest werkzame orale NSAID's lijken te zijn voor artrosepijn, maar waarschijnlijk niet geschikt zijn bij comorbiditeit of voor langdurig dagelijks gebruik, wegens de lichte toename van het risico van ongewenste effecten voor beide geneesmiddelen. Bovendien was er bij diclofenac 150 mg/dag een verhoogd risico van stopzetting van de behandeling wegens ongewenste effecten. Topisch diclofenac 70-81 mg/dag zou doeltreffend en veiliger zijn door de verminderde systemische blootstelling en de lagere dosis, en zou moeten worden beschouwd als een eerste keuze medicamenteuze behandeling bij gonartrose. Het klinisch voordeel van een behandeling met opioïden, ongeacht het preparaat of de dosis, weegt niet op tegen de ongewenste effecten die ze kunnen veroorzaken bij patiënten met artrose.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review werd methodologisch goed uitgevoerd. De rapportage gebeurde volgens de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses). Twee onderzoekers voerden onafhankelijk van elkaar een literatuurzoektocht uit in 3 databanken en doorzochten handmatig de referentielijsten van de gevonden artikels en systematische reviews. Ook de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Het risico van bias in de studies werd geëvalueerd op zeven domeinen: randomisatie, blindering van de toewijzing, blindering van de patiënt, blindering van de therapeut, blindering van de beoordelaar van de uitkomstmaat 'pijn', blindering van de beoordelaar van de uitkomstmaat "functie" en volledigheid van de gegevens met betrekking tot de uitkomsten. Dat gebeurde echter volgens een methode die niet duidelijk wordt beschreven. Voor geen enkele uitkomst is er een graad van evidentie beschikbaar.

### **Interpretatie van de resultaten**

De belangrijkste methodologische kritiek op deze meta-analyse betreft de heterogeniteit van de patiëntenreeksen en de beoordeelde geneesmiddelen (er worden 90 verschillende preparaten

vergeleken), het feit dat de meeste studies (80%) werden verricht met commerciële steun en de korte observatieperiode. De follow-up bedroeg slechts 8,6 weken (tussen 6 en 12 weken), wat zeer kort is voor een chronische pathologie, zonder precisering over de opvolging van eventuele pijnpieken. De medicamenteuze behandeling van artrose heeft een andere tijdsdimensie: een pijnstillende behandeling voorafgaand aan knieartroplastiek duurt gemiddeld 13 jaar (6). De pijn bij een technisch perfect uitgevoerde totale knieartroplastiek kan verband houden met hyperalgie als gevolg van het chronisch opioïdengebruik in de jaren voor de artroplastiek (7). Verschillende studies bevestigen dat, waaronder een vergelijkende studie uit 2017 met 156 geopereerde patiënten (8). Dit is echter niet het enige betrokken mechanisme (9,10). Ten slotte werd paracetamol, dat men als referentiemolecule had kunnen beschouwen, slechts in een zeer gering aantal studies bestudeerd. Het belangrijkste besluit, in de geest van deze tijd, is echter het bannen van opioïden, zelfs op betrekkelijk korte termijn, in de behandeling van zowel artrosepijn als niet-kankerpijn (11).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Société Française de Rhumatologie (Franse Vereniging voor Reumatologie) schrijft in haar publieksaanbevelingen dat “men ter behandeling van artrosepijn paracetamol in een dosis van 2 tot 3 g per dag moet proberen (9). Is de pijn chronisch, dan gaat de voorkeur eerder naar regelmatige inname in de loop van de dag dan te wachten tot de pijn opnieuw optreedt. De duur van de behandeling met pijnstillende medicatie moet zo kort mogelijk zijn. Sterkere analgetica met morfinederivaten mogen alleen in uitzonderlijke gevallen worden gebruikt. NSAID's kan men gebruiken om de congestieve opflakking van artrose te verlichten. Ze kunnen soms als eerste keuze worden gebruikt. De duur van de behandeling met NSAID's moet zo kort mogelijk zijn.”

Paracetamol, op de juiste manier gebruikt in combinatie met een NSAID met voldoende pijnstillende werking zoals ibuprofen, volstaat meestal om patiënten te helpen (9) (deze associatie wordt overigens aanbevolen in het editoriaal van Wise (2)).

Het RIZIV organiseerde een consensusvergadering over het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn, waarvan het rapport verscheen op 6 december 2018 onder de verantwoordelijkheid van het Comité voor de beoordeling van de medische praktijken inzake geneesmiddelen (CEG). Dat rapport telt in totaal 167 bladzijden en beschrijft uitvoerig de schadelijke effecten en toxiciteit van opioïden die niet thuishoren in de behandeling van artrose, zelfs niet in combinatie (12).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse vertoont methodologische beperkingen die inherent zijn aan deze studieopzet. De resultaten suggereren dat topische NSAID's (diclofenac 70-81 mg/dag) werkzaam zijn tegen pijn bij knie- en heupartrose, zonder significante ongewenste effecten en met optimale therapietrouw. Orale NSAID's (diclofenac 150 mg/dag) en coxibs (etoricoxib 60 mg/dag) lijken de beste resultaten te geven op het gebied van werkzaamheid op pijn en functioneren. Langdurig gebruik wordt niet aanbevolen en het gebruik is beperkt in geval van comorbiditeit. Opioïden hebben geen enkele plaats in deze behandeling, noch qua klinische werkzaamheid, noch qua veiligheid.

### **Referenties**

1. Opioïden bij chronische artrosepijn en rugpijn. *Folia Pharmacotherapeutica* februari 2019.
2. Wise J. No difference in efficacy of opioids and non-opioid analgesics for arm or leg pain. *BMJ* 2017;359: j5146. DOI: 10.1136/bmj.j5146
3. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1661-7. DOI: 10.1001/jama.2017.16190
4. Ballantyne JC. Avoiding opioid analgesics for treatment of chronic low back pain. *JAMA* 2016;315:2459-60. DOI: 10.1001/jama.2016.6753

5. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321
6. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, et al. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States : impact of extending indications for total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:203-215. DOI: 10.1002/acr.22412
7. Puolakka PA , Rorarius MG, Roviola M, et al. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:455-60. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335b31c
8. Smith SR, Bido J, Collins JE, et al. Impact of preoperative opioid use on total knee arthroplasty outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99:803-8. DOI: 10.2106/JBJS.16.01200
9. Société française de rhumatologie. Comment se traite aujourd’hui l’arthrose ? Modifié le 10/09/2019. URL: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-se-traite-aujourd'hui-larthrose>
10. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1804-13. DOI: 10.1093/rheumatology/kes075
11. Wilton J, Abdia Y, Chong M, et al. Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. *BMJ* 2021;375:e066965. DOI: 10.1136/bmj-2021-066965
12. RIZIV. Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn. Consensusvergadering van 06/12/2018. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst.

# Verpleegkundig consult ter verbetering van de preventie van en screening naar chronische aandoeningen

## Referentie

Lofters AK, O'Brien MA, Sutradhar R. Building on existing tools to improve chronic disease prevention and screening in public health: a cluster randomized trial. BMC Public Health 2021;21:1496. DOI: 10.1186/s12889-021-11452-x

## Duiding

Samuel Stipulante, chargé de cours ULiège, Pratiques Avancées en Sciences Infirmières, DSSP, Faculté de Médecine  
Geen belangenconflict met dit onderwerp

## Klinische vraag

Verhoogt het gebruik van de BETTER-HEALTH-interventie (i.e. consult gericht op de preventie van en screening naar chronische aandoeningen, uitgevoerd door speciaal opgeleide verpleegkundigen) na 6 maanden het aantal evidence-based preventie- en screeningsinterventies voor chronische aandoeningen in sociaal-economisch kwetsbare volwassen populaties?

## Achtergrond

In 2015 analyseerde Minerva een systematische review waaruit bleek dat zorgplanning op maat van patiënten resulteerde in een kleine verbetering van de fysieke en psychologische uitkomsten bij patiënten met chronische aandoeningen, voornamelijk diabetes mellitus (1,2). Nadien publiceerde Minerva in 2021 een analyse van een gerandomiseerde gecontroleerde studie die voorafgaande zorgplanning door verpleegkundigen onderzocht (3,4). Deze toonde, op basis van de informatie-uitwisseling tussen eerstelijnszorgverleners, dat de bespreking en de registratie van elementen die verband houden met voorafgaande zorgplanning doeltreffend zijn.

Lage-inkomenspopulaties maken minder vaak gebruik van het preventie- en screeningsaanbod voor chronische aandoeningen. Een genoemde barrière is het feit dat deze interventies niet zijn geïntegreerd in een (evidence-based) zorgsysteem. Daarom nemen we hier de doeltreffendheid onder de loep van een proactief door 'public health nurses' uitgevoerd eerstelijnszorgconsult, gericht op de preventie van en de screening naar chronische aandoeningen in kansarme populaties (5).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- burgers tussen 40 en 65 jaar, wonend in de provincie Ontario in Canada, vloeiend Engelssprekend en gerekruteerd op vrijwillige basis
- men selecteerde 22 administratieve wijken op basis van hun lage inkomens en laag percentage gescreende kankerpatiënten (gegevens afkomstig van Census); 3 wijken werden vervolgens geëxcludeerd wegens atypische stadskenmerken.

### Studieopzet

- clustergerandomiseerde gecontroleerde studie
- de interventie, BETTER-HEALTH, bestond uit een consult van één tot anderhalf uur op basis van motiverende gesprekstechnieken, actieplanning, gedeelde besluitvorming en resulteerde in een "preventief voorschrift" met maximaal 3 specifieke individuele, meetbare, haalbare, realistische en tijdige volksgezondheidsdoelen, zoals roken, voeding en lichaamsbeweging; hiervoor werden 3 verpleegkundigen gedurende twee dagen opgeleid

- de controlegroep (5 administratieve wijken op de wachtlijst) kreeg geen consult door verpleegkundigen opgeleid in de BETTER-HEALTH-aanpak
- de randomisatie van 10 wijken, voldoende voor de power van de studie, gebeurde met behulp van de SAMPLE-functie van de statistische software R: 5 wijken met interventie/5 wijken op de wachtlijst (zonder interventie).

### **Uitkomstmeting**

- het primaire eindpunt was het 6 maanden na de interventie via zelfrapportage aangegeven aandeel evidence-based preventie- en screeningsinterventies voor chronische aandoeningen waarvoor elke deelnemer potentieel in aanmerking kwam bij inclusie.

### **Resultaten**

- primaire eindpunten
  - in beide groepen (interventie en controle) kwamen de deelnemers vóór de interventie in aanmerking voor gemiddeld 8,6 potentiële preventie- en screeningsacties
  - na 6 maanden voltooide de via de BETTER-HEALTH-interventie gesensibiliseerde groep 64,5% van de potentiële acties tegenover 42,1% in de controlegroep (wachtlijst); incidentieratio 1,53 (95% BI 1,22-1,84)
- de grootste verbetering tussen de twee groepen werd waargenomen voor taillemeting (absoluut verschil 71,9%), BMI (absoluut verschil 72,7%) en screening naar borstkanker (absoluut verschil 50%).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het toepassen van de BETTER-HEALTH-interventie door ‘public health nurses’ leidt tot een hoger percentage evidence-based preventie- en screeningsacties na zes maanden bij sociaal-economisch kwetsbare personen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)**

Hoewel interessant en innovatief op het vlak van de verpleegkundige praktijk, vertoont deze studie heel wat vormen van bias:

1. Participatiebias: de kenmerken van de geïncludeerde studiedeelnemers en de waargenomen resultaten zijn mogelijk afhankelijk van het vrijwillige karakter van de rekrutering.
2. Socialewenselijkheidsbias en recall bias: de uitkomstmaten worden 6 maanden na de interventie door de studiedeelnemers zelf gerapporteerd. De tendens is doorgaans dat men ongewenste sociale acties onderrapporteert en acties die als positief worden beschouwd, overrapporteert. Er gebeurde geen a-posterioristudie van de medische dossiers van de studiedeelnemers, wat de interne validiteit aanzienlijk had kunnen verbeteren.
3. Selectiebias: de exclusie van niet-Engelssprekende kandidaten kan geleid hebben tot de uitsluiting van een sociaaldemografische groep met mogelijk een hoog risico van chronische aandoeningen door gebrek aan preventie en screening.

We merken tevens op dat de identificatie van mogelijke screenings- en preventieacties door de onderzoeker in de controlegroep beschouwd kan worden als een minimale interventie, die de resultaten in de richting van de nulhypothese heeft geduwd.

### **Beoordeling van de studieresultaten (externe validiteit)**

De BETTER-HEALTH-interventie leidde tot een toename van preventie- en screeningsacties met 50%. Hoewel de bevolking van Ontario op sociaal-demografisch vlak enigszins verschilt van de Belgische bevolking, zou de BETTER-HEALTH-interventie, na vertaling en contextualisatie, ook binnen het Belgische gezondheidszorgsysteem interessant kunnen zijn. De vereiste expertise zou makkelijk kunnen worden gereproduceerd. In 2008 publiceerde de minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken een nationaal programma met als titel ‘Prioriteit voor chronisch zieken’, waarvan een eerste rapport in 2012

verscheen (6). Hierin werd vermeld dat één op vier Belgen (27,2%) ten minste één chronische aandoening op gaf en dat mensen met een lagere sociaal-economische status het vaakst risicofactoren voor chronische aandoeningen rapporteerden. In een van de genoemde prioriteiten wordt ook gewezen op het belang van ‘patient empowerment’ om de zelfredzaamheid op het gebied van preventie en vroegtijdige opsporing te verbeteren (7).

Met de opkomst van praktijkverpleegkundigen in België (8) zou deze interventie, die de informatie-uitwisseling tussen en de coördinatie van eerstelijnszorgverleners verbetert, toelaten om in de sociaal-economisch meest achtergestelde regio's een steeds groter aantal patiënten met chronische aandoeningen te rekruteren voor screening en preventie, zoals ook bepaald in het KCE-actieplan (actiepunt 4.3)

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk ?**

Hoewel er tot dusver veel richtlijnen zijn ontwikkeld inzake de preventie van en de screening naar chronische aandoeningen, zijn deze over het algemeen ziektespecifiek. Het KCE deed in 2012 een reeks algemene aanbevelingen (6). De voornaamste aanbevelingen in verband met deze analyse zijn de volgende:

- multidisciplinair teamwerk tot stand brengen en implementeren
- nieuwe rollen en functies in de eerstelijnszorg (bijvoorbeeld gevorderde praktijkverpleegkundige) invoeren en erkennen, waarbij de huisarts wordt bijgestaan in de aanpak van complexe gevallen
- activiteiten van vroegtijdige opsporing uitvoeren: huisartsen en andere zorgverleners moeten over brede vaardigheden beschikken om chronische aandoeningen vroegtijdig op te sporen
- ‘patient empowerment’ ondersteunen: gezondheidsprofessionals moeten worden bewustgemaakt van de rol van patiënten en mantelzorgers als partner in de zorg en moeten hun vaardigheden verfijnen alsook interventieprogramma's en tools ontwikkelen; gezondheidsprofessionals moeten in hun routinematige zorg voor chronisch zieken eveneens attitudes en acties integreren die de patiënt empoweren.

## **Besluit van Minerva**

Hoewel deze originele en relevante clustergerandomiseerde gecontroleerde studie heel wat bias vertoont (vooral op het vlak van selectie en sociale wenselijkheid), geeft ze gemiddeld een toename aan van preventie- en screeningacties voor chronische aandoeningen in een sociaal-economisch kwetsbare populatie, 6 maanden na een consult uitgevoerd door verpleegkundigen opgeleid in de BETTER-HEALTH-aanpak.

### **Referenties**

1. Boeckxstaens P. Gepersonaliseerde zorgplanning voor volwassenen met chronische gezondheidsproblemen. *Minerva* 2015;14(10):124-5.
2. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD010523.pub2
3. Cordyn S. Het nut van een door verpleegkundigen geleid zorgpad bij vroegtijdige zorgplanning? *Minerva Duiding* 15/10/2021.
4. Gabbard J, Pajewski NM, Callahan KE, et al. Effectiveness of a nurse-led multidisciplinary intervention vs usual care on advance care planning for vulnerable older adults in an accountable care organization: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:361-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5950
5. Lofters AK, O'Brien MA, Sutradhar R. Building on existing tools to improve chronic disease prevention and screening in public health: a cluster randomized trial. *BMC Public Health* 2021;21:1496. DOI: 10.1186/s12889-021-11452-x



6. Position paper : Organisatie van zorg voor chronisch zieken in België. Rapport KCE 2012, KCE Report 190As. URL :  
[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_190A\\_organisatie\\_zorg\\_chronisch\\_zieken\\_Position%20Paper\\_0\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_190A_organisatie_zorg_chronisch_zieken_Position%20Paper_0_0.pdf)
7. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. JAMA 2002;28:1775-9. DOI: 10.1001/jama.288.14.1775
8. Delamaire M, Lafortune G. Les pratiques infirmières avancées : une description et évaluation des expériences dans 12 pays développés. In: Editions OCDE. Paris: OCDE; 2010.

# Moet men rekening houden met mate van kwetsbaarheid ('frailty') van een oudere patiënt met voorkamerfibrillatie waarvoor antistolling nodig is?

## Referentie

Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation : a cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:1214-23. DOI: 10.7326/M20-7141

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenconflict met dit onderwerp

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van directe orale anticoagulantia (DOAC's) in vergelijking met een vitamine K-antagonisten op vlak van mortaliteit en optreden van ischemische gebeurtenissen of bloedingen bij ouderen met voorkamerfibrillatie waarvoor antistolling geïndiceerd is, naargelang de graad van kwetsbaarheid ('frailty')?

## Achtergrond

De directe orale anticoagulantia (DOAC's) – factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) en directe trombine-inhibitoren (dabigatran) – worden gebruikt bij voorkamerfibrillatie (VKF) ter voorkoming van embolieën, met name hersenembolieën die aan de basis liggen van een CVA. Ondanks methodologische problemen in de studieopzet (non-inferioriteit) tonen gerandomiseerde studies en systematische reviews de waarde van deze middelen aan. Sommige van deze studies werden door Minerva geduid (1-6). De RIZIV-consensusvergadering van 2017 (7) over DOAC's bij voorkamerfibrillatie kwam tot het besluit dat "DOAC's in absolute termen een (beperkt) klinisch voordeel bieden in vergelijking met vitamine K-antagonisten (VKA's)". Het panel merkte op dat "er meer bewijs nodig is in specifieke afgebakende settings, met name bij kwetsbare ouderen, in perioperatieve settings en in zeer gespecialiseerde domeinen" (8,9). Nieuwe gegevens wijzen op een voordeel van DOAC's bij mensen ouder dan 80 jaar (10-13) of bewoners van rusthuizen (14,15). Een nieuwe Amerikaanse studie bij kwetsbare ouderen is net verschenen (16).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- patiënten afkomstig uit de Amerikaanse Medicare-verzekeringsdatabank, ten minste 65 jaar oud, met een voorschrift voor een DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban met respectievelijk 81 863, 185 011 en 222 478 patiënten) of warfarine (controlegroepen van respectievelijk 256 722, 228 028 en 206 031 patiënten)
- kwetsbaarheid ("Frailty") werd gemeten aan de hand van een score van 0 tot 1 op de 'Claims-based Frailty Index' (CFI); de CFI werd specifiek ontwikkeld op basis van de gegevens uit de Medicare-databank met behulp van 93 variabelen gedefinieerd aan de hand van codes voor diagnoses, gezondheidsdiensten en duurzame medische uitrusting in het jaar vóór aanvang van de behandeling (17); een CFI <0,15 duidde op 'non-frailty', een CFI van 0,15 tot 0,24 op 'pre-frailty' en een CFI van  $\geq 0,25$  op 'frailty'.

### Studieopzet

- de auteurs voerden een retrospectieve observationele studie uit en maakten voor de vergelijkingen gebruik van 'propensity scores'.

## Uitkomstmaten

- het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van overlijden, ischemisch CVA of majeure bloeding
- de secundaire eindpunten omvatten de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt, en het optreden van majeure gastro-intestinale en intracranieële bloedingen.

## Resultaten

- de gepaarde groepen voor de propensity-analyse omvatten respectievelijk 79 365, 137 972 en 109 369 patiënten
- in de dabigatran-warfarinereeks (n = 158 730; mediane follow-up 72 dagen met IQR 33-143 dagen) bedroeg het percentage gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren respectievelijk 63,5 en 65,6 (RR 0,98 met 95% BI 0,92-1,05); voor de non-fraile, pre-fraile en fraile groep waren de RR's respectievelijk 0,81 (95% BI 0,68 tot 0,97), 0,98 (95% BI 0,90 tot 1,08) en 1,09 (95% BI 0,96 tot 1,23)
- in de rivaroxaban-warfarinereeks (n = 275 944; mediane follow-up 82 dagen met IQR 33-156 dagen) bedroeg het percentage gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren respectievelijk 77,8 en 83,7 (RR 0,98 met 95% BI 0,94-1,02); voor de non-fraile, pre-fraile en fraile groep waren de RR's respectievelijk 0,88 (95% BI 0,77 tot 0,99), 1,04 (95% BI 0,98 tot 1,10) en 0,96 (95%-BI 0,89 tot 1,04)
- in de apixaban-warfarinereeks (n = 218 738; mediane follow-up 84 dagen met IQR 33-157 dagen) bedroeg het percentage gebeurtenissen per 1 000 persoonsjaren respectievelijk 60,1 en 92,3 (RR 0,68 met 95% BI 0,65-0,72); voor de non-fraile, pre-fraile en fraile groep bedroegen de RR's respectievelijk 0,61 (met 95% BI 0,52 tot 0,71), 0,66 (met 95% BI 0,61 tot 0,70) en 0,73 (met 95% BI 0,67 tot 0,80); alleen apixaban was geassocieerd met een verminderd risico van majeure bloedingen (HR 0,51 met 95% BI 0,46 tot 0,55).

## Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat apixaban voor oudere patiënten met voorkamerfibrillatie geassocieerd was met lagere percentages ongewenste gebeurtenissen voor alle graden van frailty. Op het vlak van werkzaamheid werden dabigatran en rivaroxaban alleen in de non-fraile groep geassocieerd met lagere percentages ongewenste gebeurtenissen.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)

Dit is een retrospectieve observationele studie gebaseerd op de exploratie van de Amerikaanse Medicare-databank. Deze databank is echter niet bedoeld om een ad-hocstudie uit te voeren. Belangrijke klinische gegevens zoals de resultaten van stollingstests (INR), aspirine-inname of creatininespiegels ontbreken. De follow-up is zeer kort met medianen van minder dan drie maanden voor de drie reeksen. De resultaten zeggen dus niets over de lange termijn.

De auteurs gebruikten 'propensity scores' om vergelijkingen te maken. Dat is een methode om een gecontroleerde studie uit te voeren in een retrospectieve context (18). De hier verkregen resultaten moeten echter bevestigd worden door prospectieve gecontroleerde studies. We merken op dat de auteurs de term 'cohort' gebruiken. Dat kan tot verwarring leiden omdat in de klinische epidemiologie een cohortonderzoek meer verwijst naar het prospectief volgen in de tijd van een groep mensen met dezelfde aandoening.

De geanalyseerde studie is gebaseerd op 'big data'. Het voordeel ervan is dat kan worden gewerkt met zeer grote aantallen patiënten en gegevens, waardoor doorgedreven statistische analyses kunnen worden uitgevoerd. Maar vaak ontbreken belangrijke gegevens, zoals hier het geval is, die in een goed opgezette prospectieve ad-hocstudie wel zouden zijn verzameld.

### **Interpretatie van de resultaten (externe validiteit)**

De resultaten van de Medicare-databank in de Verenigde Staten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar patiënten in Europese landen die genieten van een uitgebreide socialezekerheidsdekking. Medicare is het ziekteverzekeringssysteem van de federale overheid in de Verenigde Staten voor mensen ouder dan 65 jaar of mensen die aan bepaalde criteria voldoen, zoals invaliditeit of eindstadium nierfalen. De financiële dekking is verre van optimaal en de verzekerde persoon moet een groot deel van de zorgkosten zelf dragen. De auteurs beoordeelden de mate van kwetsbaarheid ('frailty') met behulp van de CFI-index, een instrument dat speciaal is ontwikkeld voor de Medicare-bank en dus onbruikbaar is in andere systemen. We moeten de studie daarom als louter verkennend beschouwen. De studie suggereert dat bij het voorschrijven van anticoagulantia voor voorkamerfibrillatie rekening gehouden moet worden met de mate van kwetsbaarheid van oudere personen, met een mogelijke voorkeur voor apixaban, waarschijnlijk vanwege het lagere risico van ernstige bloedingen. Indien er consensus komt om rekening te houden met de kwetsbaarheid van ouderen, dan moeten er ook instrumenten worden ontwikkeld om die kwetsbaarheid op een reproduceerbare manier te beoordelen (19).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Het consensusrapport van het RIZIV van 2017 concludeert dat "het voorschrijven van anticoagulantia aan patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score =1 (mannen ♂) of 2 (vrouwen ♀) zeer voorzichtig moet gebeuren, omdat het onwaarschijnlijk is dat deze behandeling bij al deze patiënten een netto klinisch voordeel oplevert (7). Patiënten die DOAC's nemen, moeten, net als patiënten die VKA's gebruiken, zorgvuldig worden gecontroleerd, met name wat betreft de nierfunctie en de therapietrouw. Voor het tijdschrift Prescrire (20) is apixaban een aanvaardbaar alternatief voor warfarine, op voorwaarde dat er geen sprake is van ernstige hartklepbeschadiging, nierinsufficiëntie en een verhoogd bloedingsrisico. Andere DOAC's hebben een minder gunstige risico-batenverhouding. De Europese Vereniging voor Cardiologie (21) beveelt het gebruik van DOAC's boven VKA's aan en vraagt om het risico van CVA met dezelfde score en het bloedingsrisico met de HAS-BLED-score te beoordelen. Er wordt geen verdere precisering voor meer kwetsbare patiënten gegeven. De Amerikaanse richtlijn ligt in dezelfde lijn (22) en beveelt een anticoagulatiebehandeling aan op maat van de patiënt, en dit op basis van een gedeelde besluitvorming na bespreking van de absolute en relatieve risico's van CVA en bloedingen en rekening houdend met de waarden en voorkeuren van de patiënt.

## **Besluit van Minerva**

De resultaten van deze studie leiden tot het besluit dat apixaban voor oudere patiënten met voorkamerfibrillatie geassocieerd is met lagere percentages ongewenste effecten voor alle graden van frailty. Dabigatran en rivaroxaban waren alleen in de non-fraile groep van patiënten geassocieerd met een lager percentage ongewenste effecten. Minerva oordeelt dat deze retrospectieve observationele studie, met talrijke methodologische tekortkomingen, de arts niets concreets bijbrengt om de mate van kwetsbaarheid te beoordelen bij oudere patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die anticoagulantia moeten krijgen. De huidige aanbevelingen kunnen bijgevolg niet worden bijgesteld. De studie suggereert dat men bij ouderen met voorkamerfibrillatie die antistolling moeten krijgen, waarschijnlijk rekening moet houden met hun eventuele kwetsbaarheid, maar het ontbreekt momenteel aan instrumenten om die kwetsbaarheid te beoordelen.

### **Referenties**

1. Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? *Minerva* 2012;11(7):84-5.

2. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
3. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine. *Minerva* 2013;12(3):28-9.
4. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807. DOI: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532
5. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
7. RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia directe (DOAC) of vitamine K antagonisten (VKA) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Consensusvergadering - 30/11/2017. Juryrapport. Lange tekst. Beschikbaar op: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20171130.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20171130.pdf)
8. Chevalier P. Factor Xa-inhibitoren versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie. *Minerva Duiding* 15/06/2019.
9. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3
10. Chevalier P. Nut van apixaban aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht of een hoog creatininegehalte. *Minerva Duiding* 15/06/2017.
11. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829
12. Van der Linden L. Verlaagde dosis edoxaban bij 80-plussers met voorkamerfibrillatie? *Minerva Duiding* 15/05/2021.
13. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883
14. Valentin S. Patiënten met voorkamerfibrillatie in woonzorgcentra: directe orale anticoagulantia of warfarine? *Minerva Duiding* 15/09/2021.
15. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, et al. Comparative safety and effectiveness of direct-acting oral anticoagulants versus warfarin: a national cohort study of nursing home residents. *J Gen Intern Med* 2020;35:2329-37. DOI: 10.1007/s11606-020-05777-3
16. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:1214-23. DOI: 10.7326/M20-7141
17. Kim DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Measuring frailty in medicare data: development and validation of a claims-based frailty index. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:980-7. DOI: 10.1093/gerona/glx229
18. Poelman T. Propensity Score Matching. *Minerva* 2013;12(8):103.
19. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, et al. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2019;48:196-203. DOI: 10.1093/ageing/afy180
20. Prescrire Rédaction. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire. *Prescrire* 2019;39(425):194-205.
21. Hindricks G, Potpara T, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
22. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011

# Helpt zelfmanagement oudere mannen met lage-urinewegsymptomen?

## Referentie

Albarqouni L, Sanders S, Clark J, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2021;19:157-67. DOI: 10.1370/afm.2609

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB  
Geen belangenconflict met dit onderwerp

## Klinische vraag

Wat is de bijdrage van zelfmanagementinterventies (alleen of in combinatie met een medicamenteuze behandeling) bij mannen met lage-urinewegsymptomen om de ernst van de lage-urinewegsymptomen te verbeteren in vergelijking met standaardzorg of medicamenteuze behandeling alleen?

## Achtergrond

Lage-urinewegsymptomen zijn een veelvoorkomend probleem bij oudere mannen, en treffen tussen 70-90% van de mensen van 80 jaar en ouder (1). Deze symptomen kunnen worden opgedeeld in opslagsymptomen (verhoogde urinefrequentie bijvoorbeeld), mictiesymptomen (zoals onvolledige lediging) en post-mictiesymptomen. Minerva behandelde reeds enkele aspecten van dit probleem. De detectie van bacteriurie levert weinig nuttige informatie op bij de rusthuispatiënt met specifieke symptomen (2,3). De bewijskracht voor afzonderlijke symptomen van een vermoedelijke urineweginfectie is vrij gering (4,5). Voorts lijkt het erop dat mannen met een episode van een lage-urineweginfectie geen voordeel halen uit een antibioticabehandeling van meer dan 7 dagen versus maximaal 7 dagen op het vlak van recidieven binnen 30 dagen of na 30 dagen, met nochtans meer recidieven na 30 dagen en mogelijk meer *Clostridium difficile*-infecties (6,7). Zelfmanagementinterventies kunnen worden voorgesteld om de symptomatische patiënt te helpen. Deze bestaan uit gestructureerde interventies die erop gericht zijn de medische, gedrags- en emotionele toestand van de patiënt te verbeteren, zodat hij/zij enige controle krijgt over de symptomen. Die aanpak komt aan bod in richtlijnen voor de klinische praktijk (8,9). Er bestaat echter geen systematische review die het wetenschappelijk bewijs verzamelt over het effect van zelfmanagementinterventies bij mannen met lage-urinewegsymptomen. Een systematische review met meta-analyse over deze klinische vraag is dus meer dan welkom (10).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) tot juli 2019.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde studies over mannen met lage-urinewegsymptomen: opslagsymptomen, mictiesymptomen of beide
- geen taal- of datumbependingen
- exclusiecriteria: vrouwen werden geëxcludeerd, evenals studies met mannen met symptomen toe te schrijven aan infecties, prostaatcancer of prostaatoperaties en/of met gelijktijdige neurologische aandoeningen

- de studies moesten een combinatie van zelfmanagementcomponenten bestuderen, met of zonder gelijktijdige medicamenteuze behandeling; de zelfmanagementinterventie omvatte ten minste 2 van de volgende componenten: voorlichting en geruststelling; controle van de vochtinname; vermindering van het gebruik van cafeïne en alcohol; gelijktijdig gebruik van medicatie; blaastraining; diverse interventies; behandeling in de controlegroep bestond uit standaardzorg (zoals gedefinieerd door de auteurs van de studie) of medicamenteuze behandeling; het primair eindpunt moest bestaan uit vermindering van de symptoomernst gemeten door gevalideerde symptoomscores
- data-extractie door de auteurs was mogelijk voor 8 studies (14 artikels); er konden 6 van deze studies (12 artikels) in de meta-analyse worden geïncludeerd; de gegevens van 6 studies konden worden gepoold; de aard van de zelfmanagementinterventies varieerde tussen de studies; dat gold ook voor de interventies in de controlegroepen, hetgeen tot drie afzonderlijke subgroepenanalyses leidde.

### *Studiepopulatie*

- deze studies rekruteerden in totaal 1 006 mannen, met een mediaan van 141 mannen per studie en een range van 41 tot 222.

### **Uitkomstmeting**

- primair eindpunt: de ernst van de lage-urinewegsymptomen, gemeten met gevalideerde symptoomscores, bijvoorbeeld de **International Prostate Symptom Score (IPSS)** en de **American Urological Association Symptom Index (AUA-SI)**
- secundaire eindpunten: moesten relevant zijn voor de patiënten, zoals de levenskwaliteit en de symptoomfrequentie (bijvoorbeeld mictiefrequentie over 24 uur of nycturie).

### **Resultaten**

- primair eindpunt:
  - de resultaten tonen een klinisch significante vermindering op de International Prostate Symptom Score (totaal 35 punten) na 6 maanden in het voordeel van zelfmanagementinterventies versus standaardzorg (mediaan = -7,4 punten; 95% BI -8,8 tot -6,1; N=2 studies)
  - geen verschil in scorevermindering bij zelfmanagement versus medicamenteuze behandeling na 6 tot 12 weken (mediaan = 0,0 punten, 95% BI -2,0 tot 2,0; N=3 studies)
  - zelfmanagement had een kleiner incrementeel voordeel na 6 weken wanneer het werd toegevoegd aan een medicamenteuze behandeling (mediaan -2,3 punten, 95%-BI -4,1 tot -0,5; N=1 studie);
- secundaire eindpunten:
  - positief effect op nycturie (MD van -0,42 met 95% BI van -0,67 tot -0,17; N=3 studies;  $I^2=0\%$ )
  - geen bewijs voor een verschil in mictiefrequentie over 24 uur
  - betere levenskwaliteit na 6 maanden, vergeleken met de groep die standaardzorg kreeg (N=2 studies)
  - voordeel voor de zelfmanagementgroep versus de groep medicamenteuze behandeling qua frequentie van ongewenste effecten (absoluut risicoverschil van -0,26 met 95% BI -0,40 tot -0,11)

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs zeggen bewijs van matige kwaliteit te hebben gevonden (wijzend op een redelijke zekerheid in de schattingen) met betrekking tot de doeltreffendheid van zelfmanagement in de behandeling van lage-urinewegsymptomen bij mannen. Daarom bevelen ze het gebruik van zelfmanagementinterventies aan voor deze patiëntenpopulatie.

## Bespreking

### **Beoordeling van de methodologie (interne validiteit)**

De systematische review werd gerapporteerd volgens de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) en het protocol werd vooraf geregistreerd op de website van het Open Science Framework. De auteurs stelden een groot probleem vast in verband met mogelijke bias. Van de 8 geïncludeerde studies vertoonden er 7 een hoog risico van bias op meer dan één van de 7 beoordeelde domeinen. Voor alle studies kwam men tot een hoog of onzeker risico van bias in de blinding van de toewijzing aan de groepen. Voor alle studies, op één na, werd het risico van performance bias hoog ingeschat. Bij de helft van de studies (4 van de 8) was er sprake van een onzeker risico van bias door selectieve rapportage.

De in de studies gebruikte scores beoordeelden hoofdzakelijk opslag- of mictiesymptomen, maar niet of beperkt ‘post-micturition dripping’ of nadruppelen, incontinentie en symptoomlast. Het effect van de onderzochte behandelingen werd in de studies slechts gedeeltelijk beoordeeld. Door gebrek aan toegang tot individuele patiëntgegevens konden de auteurs niet nagaan bij welke subgroepen van patiënten (net als voor subsets van symptomen) de zelfmanagementcomponenten het grootste effect hadden.

### **Beoordeling van de resultaten (externe validiteit)**

De bekomen resultaten die wijzen op het belang van zelfmanagement zijn van matige kwaliteit, met een redelijke zekerheid in de schattingen. Gezien de heterogeniteit van de studiedesigns was het onmogelijk om een globale meta-analyse uit te voeren. De auteurs hebben de resultaten voor drie subgroepen gepoold: zelfmanagement versus standaardzorg (in het voordeel van zelfmanagement); zelfmanagement versus medicamenteuze behandeling (met een vergelijkbaar effect); combinatie medicamenteuze behandeling en zelfmanagement versus medicamenteuze behandeling alleen (in het voordeel van de gecombineerde aanpak). De effecten werden pas na 6 maanden beoordeeld. De beschrijving van de behandelingen is heterogeen en voor zelfmanagement soms niet erg nauwkeurig gerapporteerd. Ook standaardzorg wordt niet duidelijk gedefinieerd.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Er bestaan weinig richtlijnen over dit onderwerp en geen enkele specifiek over zelfmanagement. Ebpracticienet heeft het alleen over urine-incontinentie bij ouderen. De Europese Vereniging voor Urologie (ESU) behandelt de diagnose van deze aandoeningen en benadrukt dat de etiologie vaak multifactorieel is en niet systematisch moet worden toegeschreven aan een prostaatprobleem (8). Wat de waarde van zelfmanagement betreft, zijn er richtlijnen te vinden op de ESU-website, maar deze zijn (nog) niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift (11). De auteurs melden dat mannen die naast standaardzorg werden gerandomiseerd in 3 sessies zelfmanagement een aanzienlijke verbetering van de symptomen en de kwaliteit van leven ondervonden dan mannen die gedurende een jaar alleen standaardzorg kregen. Zelfmanagement in het kader van een afwachtend beleid (‘watchful waiting’) vermindert zowel de symptomen als de progressie (sterkte van aanbeveling 1B). Zelfmanagement zorgt voor een klinisch significante vermindering van de symptoomernst na zes maanden in vergelijking met standaardzorg. Het toevoegen van zelfmanagement aan de medicamenteuze behandeling heeft ook een klein, maar statistisch significant bijkomend voordeel (sterkte van de aanbeveling 1B). Het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) is van plan zijn aanbevelingen te herzien omdat er nieuwe gegevens in de literatuur verschenen (9).

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse levert bewijs van matige kwaliteit op met betrekking tot de doeltreffendheid van zelfmanagement in de behandeling van lage-urine-wegensymptomen bij mannelijke patiënten. Dat brengt de auteurs ertoe om het gebruik van zelfmanagementinterventies in deze populatie aan te bevelen.



Hoewel de systematische review van goede kwaliteit is, vertonen alle geïdentificeerde studies aanzienlijke methodologische tekortkomingen en zijn ze zeer heterogeen qua behandelingen. Dat maakte een globale meta-analyse onmogelijk. Niettemin wordt aangetoond dat zelfmanagement alleen of als aanvulling bij een medicamenteuze behandeling voordelen heeft in vergelijking met standaardzorg of een medicamenteuze behandeling alleen. Er zijn studies op langere termijn en van betere methodologische kwaliteit nodig om meer precieze aanbevelingen te kunnen doen.

## Referenties

1. Parsons JK, Bergstrom J, Silberstein J, Barrett-Connor E. Prevalence and characteristics of lower urinary tract symptoms in men aged > or = 80 years. *Urology* 2008;72:318-21. DOI: 10.1016/j.urology.2008.03.057
2. De Cort P. Urinecultuur als twijfelachtig instrument om de oorzaak van aspecifieke klachten bij ouderen op te sporen. *Minerva Duiding* 28/11/2012.
3. Sundvall PD, Ulteryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC Fam Pract* 2011;12:36. DOI: 10.1186/1471-2296-12-36
4. Christiaens T, Heytens S. Diagnostische waarde van klachten en klinische bevindingen voor een acute ongecompliceerde urineweginfectie (UWI). *Minerva Duiding* 28/01/2012.
5. Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, et al. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010;11:78. DOI: 10.1186/1471-2296-11-78
6. La Rédaction Minerva. Urineweginfecties bij mannen: maximum 7 dagen antimicrobiële therapie? *Minerva Duiding* 15/11/2013.
7. Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes. *JAMA Intern Med* 2013;173:62-8. DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.829.
8. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU Guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015;67:1099-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.038
9. National Institute for Health and Care Excellence. 2019 surveillance of lower urinary tract symptoms in men: management. NICE guideline (CG97) 2019 [ geraadpleegd op 3 maart 2022]. Beschikbaar op: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552248/>
10. Albarqouni L, Sanders S, Clark J, et al. Self-management for men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2021;19:157-67. DOI: 10.1370/afm.2609
11. EAU Guidelines. Management of non-neurogenic male LUTS. URL: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>

# Welke psychotherapeutische interventies aanbieden aan een bipolaire patiënt, boven op de medicamenteuze behandeling?

## Referentie

Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:141-50. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2993

## Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale  
Geen belangenconflict met dit onderwerp

## Klinische vraag

Welke psychotherapeutische interventies gaan bij bipolaire patiënten gepaard met een verbetering qua stabilisatie van symptomen en qua preventie van herval op korte en middellange termijn?

## Achtergrond

Psychotherapie wordt vaak gecombineerd met de medicamenteuze behandeling van psychiatrische stoornissen die behoren tot zowel as I (angststoornissen, depressieve stoornissen en bipolaire stoornissen) als as II (persoonlijkheidsstoornissen) van de DSM (1). De vraag naar de werkzaamheid van psychotherapie als aanvulling op antidepressiva om herval na een eenmalige zware depressieve episode te voorkomen werd in 2021 door Minerva onderzocht (2,3). De duiding besloot dat wanneer antidepressiva werden gecombineerd met psychotherapie, het risico van herval lager was dan wanneer antidepressiva alleen werden voortgezet. Heel wat psychotherapieprotocollen werden beoordeeld als aanvulling op de medicamenteuze behandeling van een bipolaire stoornis (4). Hoewel hun doeltreffendheid om de intensiteit van de symptomen te verminderen en herval te voorkomen is aangetoond, ontbreken nog belangrijke gegevens (4). Zo werden ze zelden met elkaar vergeleken en is het niet duidelijk wat in een psychotherapeutisch protocol doeltreffend is: is het de vorm (individueel versus groep, korte versus lange therapie), de aanpak (bijvoorbeeld het aansporen tot een vraag naar verandering in het motivationele gesprek), de gebruikte techniek? Evenmin is duidelijk welke psychotherapie voor welk doel te gebruiken (stabiliseren van acute of residuele symptomen?, voorkomen van herval na remissie?). Daarom kan in contact met een patiënt die lijdt aan een bipolaire stoornis, de clinicus zich dus afvragen welk psychotherapeutisch protocol het meest geschikt en doeltreffend zal zijn. De hier geduide systematische review en component-netwerk-meta-analyse poogt hierop een antwoord te geven en vergelijkt de doeltreffendheid van specifieke psychotherapeutische protocollen, uitgesplitst in basiscomponenten (format, strategie, techniek), op het verminderen van herval en het stabiliseren van symptomen (5).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met **netwerkm-meta-analyse**

### Geraadpleegde bronnen

- de gebruikelijke bibliografische databanken (Medline, Cochrane en PsycInfo voor studies in het domein van de psychiatrie) + Cochrane Library of Systematic Reviews, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, ISRCTN Registry, World Health Organization International Clinical Trials Registry en Australian New Zealand Clinical Trial Registry
- ook studies uit referentielijsten van gepubliceerde en ongepubliceerde artikels, congresverslagen, systematische reviews en een eerdere netwerkm-meta-analyse
- geen taalrestricties.

### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: alle gerandomiseerde gecontroleerde studies die het nut van psychotherapie bij bipolaire stoornis onderzoeken; alleen therapieën uitgevoerd door een therapeut kwamen in aanmerking voor inclusie; men beperkt zich tot studies gepubliceerd vóór 1 juni 2019
- exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde studies, studies die protocollen met gebruik van smartphone-sms'jes, internet of telefoongesprekken evalueerden
- men includeerde 39 studies die de werkzaamheid van een medicamenteuze behandeling plus een specifieke psychotherapie (CGT, gezinstherapie, interpersoonlijke therapie of psycho-educatie) vergeleken met dezelfde medicamenteuze behandeling plus een controle-interventie (ondersteunende psychotherapie of gebruikelijke behandeling alleen).

### *Bestudeerde populatie*

- de 39 geanalyseerde studies hadden betrekking op een totaal van 3 863 deelnemers, gemiddelde leeftijd van 36,5 jaar (SD 8,2), 60,8% vrouwen; de meeste artikels bevatten geen gegevens over raciale of etnische achtergrond.

### **Uitkomstmeting**

- primair eindpunt: percentage patiënten dat herviel (manische of depressieve episode) 12 maanden na randomisatie (of aan het einde van de studie als die korter was)
- secundaire eindpunten: ernst van de manische en depressieve symptomen en aanvaardbaarheid van de interventie (studie-uitval).
- binaire uitkomsten (herviel, behoud in de studie) werden uitgedrukt als odds ratio's, terwijl men voor scores voor depressie en manie gebruik maakte van gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD); men bestudeerde de incrementele werkzaamheid van 13 therapeutische componenten (*zie details in de bespreking*).

### **Resultaten**

- van de 20 vergelijkende studies met twee groepen die bruikbare informatie verschaften, was psychotherapie geassocieerd met minder herviel dan de controle-interventies (OR 0,56 met 95% BI 0,43 tot 0,74)
- psycho-educatie (ontwikkeling van vaardigheden om met de eigen ziekte om te gaan via begeleide oefeningen) leidde tot een grotere hervielreductie wanneer ze werd aangeboden in groep of gezins-/parenverband dan wanneer ze individueel werd verstrekt (OR 0,12 met 95% BI 0,02 tot 0,94)
- cognitieve gedragstherapie (SMD -0,32 met 95% BI -0,64 tot -0,01), en, minder duidelijk, gezinstherapie (of parentherapie) (SMD -0,46 met 95% BI -1,01 tot 0,08) en interpersoonlijke therapie (SMD -0,46 met 95% BI -1,07 tot 0,15), waren geassocieerd met een betere stabilisatie van de depressieve symptomen dan de gebruikelijke behandeling alleen
- gezins-/parentherapie (OR 0,46 met 95% BI 0,26 tot 0,82) en korte psycho-educatie (OR 0,44 met 95% BI 0,23 tot 0,85) scoorden beter op het vlak van studie-uitval dan klassieke psycho-educatiesessies (waarbij het de bedoeling is dat patiënten naast informatie krijgen over de aandoening ook specifieke vaardigheden ontwikkelen).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat patiënten met een bipolaire stoornis baat kunnen hebben bij interventies die psychosociale vaardigheden opbouwen als aanvulling op de gebruikelijke medicamenteuze behandeling. Deze conclusies moeten echter worden genuanceerd wegens de heterogeniteit van de studiepopulaties, de behandelings- en follow-upduur.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

De methodologie is aangepast aan de onderzoeksvraag en het is interessant dat de interventies in basiscomponenten zijn uitgesplitst. De studie heeft sterke punten: de auteurs volgden de PRISMA-aanbevelingen, een groot aantal databanken werd door 2 onafhankelijke onderzoekers doorzocht, zonder taalbeperkingen, de kwaliteit van de studies werd beoordeeld met behulp van de Cochrane Tool: 17 studies werden beoordeeld als 'low risk of bias', 19 als 'moderate risk of bias' en 3 als 'high risk of bias'. We moeten wel rekening houden met enkele beperkingen: zo omvatten de onderzochte studies slechts een klein aantal patiënten, en – belangrijk! - de kenmerken van deze patiënten zijn niet bekend. Bijvoorbeeld: Over welk type bipolaire stoornis ging het? Hoelang duurde de aandoening? Waren er patiënten bij met een rapid-cyclingpatroon? Bovendien kozen de auteurs voor een evaluatie na 12 maanden. In de veronderstelling dat het in wezen om de minst ernstige patiënten ging (geen melancholische of psychotische kenmerken tijdens de acute episoden, geen 'rapid cycling', geen andere psychiatrische comorbiditeit), is 12 maanden zeer kort, aangezien bij een natuurlijk beloop van de aandoening geen spontaan herstel optreedt binnen één jaar. Bij een natuurlijk beloop van de aandoening hervallen de meeste patiënten na 2 jaar (6). Bovendien zijn de in de geïncludeerde studies waargenomen resultaten voor sommigen verkennend van aard, zonder directe vergelijking.

### Interpretatie van de resultaten

De netwerkmeta-analyse heeft tot doel alle behandelingsopties met elkaar te vergelijken (7). De componentnetwerk-meta-analyse, een subtype van een netwerk-meta-analyse, gaat verder en splitst complexe interventies op in eenvoudige therapeutische componenten, en schat de doeltreffendheid in van elk van de componenten (8,9). Hier waren de geselecteerde componenten: eenvoudige psycho-educatie (alleen informatie over de ziekte), complexe psycho-educatie (behalve informatie krijgen ontwikkelt de patiënt ook vaardigheden en leert om te gaan met zijn aandoening), zelfbeoordelingsopdrachten (stemming, prodromen, slaap, gedachten), aanleren van zelfmanagementstrategieën bij alarmsignalen van herstel, cognitieve herstructurering (ontwikkelen van adaptief denken, zelfdeprecieatie tegengaan), behoud van een dagelijks activiteitenritme, gedragsmatige zelfactivering (de patiënt wordt aangemoedigd om leuke activiteiten te plannen), oplossen van gedragsmatige of interpersoonlijke problemen (de patiënt leert problemen te identificeren en te definiëren, en geschikte oplossingen om ermee om te gaan te beoordelen en te proberen), aanleren van communicatievaardigheden, therapievormen (groep, als paar of gezin, individueel). Gezinstherapie, cognitieve gedragstherapie en complexe psycho-educatie (met vaardigheidstraining om actief om te gaan met prodromen) werden geassocieerd met een lagere kans op herstel dan de gebruikelijke behandeling. Gezinstherapie (met familie of partner) en korte psycho-educatie (alleen informatie en  $\leq 3$  sessies) werden in verband gebracht met lagere percentages studie-uitval dan complexe psycho-educatie. Wat de vergelijking tussen psychotherapieën betreft, was cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie, sociaal-ritmetherapie en gezins- of parentherapie gelijkwaardig om de depressieve symptomen te stabiliseren, hoewel het effect meer gedocumenteerd was voor cognitieve gedragstherapie (van de in de analyse opgenomen studies waren er meer die cognitieve gedragstherapie bestudeerden).

De resultaten van de studie zijn vergelijkbaar met die van een eerdere meta-analyse van goede kwaliteit (10). De bovengenoemde beperkingen zijn moeilijk te vermijden en de gebruikte methode biedt de meeste kansen om objectieve antwoorden te bekomen over wat werkzaam is qua psychotherapeutische benadering om de symptomen te stabiliseren (voornamelijk tussen 2 episoden, aangezien weinig patiënten in de acute fase werden gerekruteerd) en om herstel te voorkomen.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Deze resultaten stroken ook met de richtlijnen voor de klinische praktijk. De meest recente richtlijnen zijn deze van de 'Société Suisse des Troubles Bipolaires' (Zwitserse Vereniging voor Bipolaire Stoornissen), in samenwerking met de Zwitserse 'Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie' (Vereniging voor Psychiatrie en Psychotherapie). Zij stellen het volgende voor: "*Om een optimaal*

*therapeutisch resultaat te bekomen, zijn, ondanks de goed gedocumenteerde werkzaamheid van medicamenteuze behandelingen, psychosociale therapeutische benaderingen - met inbegrip van psycho-educatie individueel en in groep, alsook het betrekken van de naaste omgeving van de patiënt en, zo nodig, begeleid werken - als aanvulling van essentieel belang.”* Wat de begeleidende psychotherapeutische maatregelen betreft, leveren cognitieve gedragstherapie en interpersoonlijke en sociaal-ritmeth therapie het beste bewijs van doeltreffendheid (11). In Frankrijk heeft de Haute Autorité de Santé in 2009 een richtlijn voor artsen gepubliceerd voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis. Psychotherapie *"wordt toegevoegd aan de medicamenteuze behandeling en vervangt deze niet. Ze is essentieel en kan worden aangeboden door de behandelende arts, de psychiater of de klinisch psycholoog (niet terugbetaald)"* (12). HAS vermeldt in zijn aanbevelingen voor goede praktijk van 2015 (identificatie en initiële voorkeursbehandeling) de follow-up en de psychotherapie niet (13).

## Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met componenten netwerk-meta-analyse blijkt dat patiënten met een bipolaire stoornis die medicamenteus worden behandeld psychotherapie nuttig is. Die psychotherapie focust op copingstrategieën en de ontwikkeling van copingvaardigheden; het meeste voordeel wordt gehaald uit een therapie in groep of in gezins-/parenverband. Ondanks de goede methodologische kwaliteit van de studie, tellen de oorspronkelijke geïncludeerde studies meestal kleine aantallen, met soms verkennende resultaten (gebrek aan directe vergelijking), hebben ze een zeer variabele follow-upduur en een onbekend of heterogeen profiel van de geïncludeerde patiënten met een bipolaire stoornis. Dat beperkt de overdraagbaarheid van de resultaten naar de dagelijkse praktijk en naar de vraag ‘welke psychotherapie voor welke patiënt’ geschikt is.

### Referenties

1. Guelfi JD, Rouillon F, Mallet L, et al. Manuel de psychiatrie. 4th Edition. Elsevier-Masson, octobre 2021. ISBN 9782294764738.
2. Catthoor K. Psychologische interventies als alternatief voor of als bijkomende behandeling bij antidepressiva om herval van depressie te vermijden? Minerva Duiding 18/12/2021.
3. Breedvelt JJ, Brouwer ME, Harrer M, et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 2020;1-8. DOI: 10.1192/bjp.2020.198
4. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet 2013;381(9878):1672-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60857-0
5. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: a systematic review and component network meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021;78:141-50. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2993
6. Ngô TL, Provencher MD, Goulet J, Chaloult L. Guide de pratique pour le diagnostic et le traitement du trouble bipolaire. Jean Goulet, 2018.
7. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:130-7. DOI: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00008
8. Welton NJ, Caldwell DM, Adamopoulos E, Vedhara K. Mixed treatment comparison meta-analysis of complex interventions: psychological interventions in coronary heart disease, Am J Epidemiol 2009;169:1158-65. DOI: 10.1093/aje/kwp014
9. Pompoli A, Furukawa TA, Efthimiou O, et al. Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. Psychol Med 2018;48:1945-53. DOI: 10.1017/S0033291717003919
10. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, et al. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. Br J Psychiatry 2017;210:333-41. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.195321
11. Hasler G, Preisig M, Müller T, et al. Recommandations thérapeutiques de la Société Suisse des Troubles Bipolaires (SSTB) «Troubles bipolaires: mise à jour 2019». Forum Med Suisse. 2019;19(3334):537-546. DOI: 10.4414/fms.2019.08325
12. Troubles bipolaires. Guide médecin. HAS 2009.
13. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours. Recommandation de bonne pratique. HAS 2015.