



Minerva

Evidence-Based Practice voor de eerste lijn

Inhoud februari 2021 volume 20 nummer 1

Duiding

- Rol van de fecale occult bloedtest als diagnostische test buiten colorectale kankerscreening niet aangetoond
Jean-Paul Sculier 2
- Voorkomt *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactine-V) een recidief van bacteriële vaginose?
Maxime Mouillet 6

Bondig

- Is rivaroxaban beter dan enoxaparine als tromboprofylaxe tijdens niet-majeure orthopedische ingrepen?
Stéphanie Valentin 10

Rol van de fecale occult bloedtest als diagnostische test buiten colorectale kankerscreening niet aangetoond

Referentie

Lee MW, Pourmorady JS, Laine L. Use of fecal occult blood testing as a diagnostic tool for clinical indications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:662-70.
DOI: 10.14309/ajg.0000000000000495

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Is detectie van fecaal occult bloed een diagnostische tool voor andere klinische indicaties dan colorectale kankerscreening (anemie, recto-colitis ulcerosa, acute diarree)?

Achtergrond

De detectie van fecaal occult bloed wordt momenteel aanbevolen als screeningstool voor colorectale kanker (1). Uit verschillende studies en vragenlijstonderzoeken blijkt echter dat artsen deze test ook gebruiken voor andere indicaties en hiermee afwijken van de Europese (2,3), Canadese (4) of Amerikaanse (5) klinische praktijkrichtlijnen. Daarom werd een systematische review uitgevoerd (6) om na te gaan of de fecale occult bloedtest, hetzij de immunochemische test (iFOBT), hetzij de guaiac-test (gFOBT), enig nut heeft als diagnostische test bij gastro-intestinale aandoeningen buiten de screening op colorectale kanker.

Samenvatting

Methodologie

Geraadpleegde bronnen

- er werd systematisch en zonder taalrestricties gezocht in MEDLINE en EMBASE van 1948 tot maart 2019.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: patiënten met een bepaald gastro-intestinaal symptoom (bijvoorbeeld diarree) of een bepaalde gastro-intestinale aandoening (bijvoorbeeld inflammatoire darmziekte en ferriprive anemie) die getest worden op fecaal occult bloed; alleen artikels die aanvullende diagnostische tests en diagnoseresultaten vermeldden, kwamen in aanmerking
- exclusiecriteria: studies met patiënten met majeure bloedingen, een voorafgaande diagnostische oppuntstelling, anatomische veranderingen (bijvoorbeeld door eerdere bariatrische chirurgie); combinaties van gastro-intestinale symptomen/aandoeningen waarvoor geen individuele gegevens konden worden geëxtraheerd
- van de 8 342 studies voldeden er 22 aan de selectiecriteria: 12 met patiënten met ferriprive anemie zonder manifeste bloeding, 8 met patiënten met een inflammatoire darmaandoening en 2 met patiënten met acute diarree; er waren geen studies over andere medische aandoeningen.

Bestudeerde populatie

- in totaal werden 1 152 patiënten gevonden met anemie door ijzertekort, 804 met recto-colitis ulcerosa en 504 met diarree; de kenmerken van de studiedeelnemers worden niet gerapporteerd.

Uitkomstmeting

- de auteurs definiëren slechts één eindpunt per symptoom of aandoening:
 - voor de studies met patiënten met ferriprive anemie was endoscopische beoordeling de vereiste diagnostische test en de vermoedelijke oorzaak van de anemie het eindpunt
 - voor de studies met patiënten met inflammatoire darmaandoeningen was coloscopie de vereiste diagnostische test en de ziekteactiviteit het eindpunt (gedefinieerd als een 'Mayo Endoscopic'-score van 0,1 in studies over recto-colitis ulcerosa)
 - voor de studies met patiënten met acute diarree was een feceskweek de vereiste diagnostische test en een positieve feceskweek het eindpunt
- voor deze drie aandoeningen werden de resultaten gerapporteerd in de vorm van meta-analyses met vermelding van sensitiviteit en specificiteit; er gebeurden ook meta-analyses die patiënten vergeleken volgens het resultaat van de fecale occult bloedtest, met een analyse van de prevalentie uitgedrukt in relatief risico (RR); er werd gebruik gemaakt van een fixed-effects-model en een random-effects-model in geval van significante heterogeniteit ($I^2 > 50\%$, $p < 0,10$)
- er werden subgroepanalyses uitgevoerd volgens het type fecale occult bloedtest (guaiac-test of immunochemische test) en, in geval van anemie, volgens de onderzochte oorzaak (colorectale kanker of andere)
- eventuele publicatiebias werd niet nagegaan noch besproken.

Resultaten

1) ferriprive anemie:

- globale meta-analyse (9 studies): sensitiviteit 0,58 (95% BI 0,53 tot 0,63) en specificiteit 0,84 (95% BI 0,75 tot 0,89)
 - studies gebaseerd op guaiac (7 studies): sensitiviteit 0,58 (met 95% BI 0,51 tot 0,63) en specificiteit 0,83 (met 95% BI 0,72 tot 0,91)
 - studies gebaseerd op immunochemie: 2 studies met sensitiviteit van 0,60 en 0,64 en specificiteit van 0,81 en 0,87
- subgroep voor colorectale kanker als oorzaak (10 studies): sensitiviteit 0,83 (95% BI 0,72-0,90) en specificiteit 0,79 (95% BI 0,68-0,86)
 - studies gebaseerd op guaiac (5 studies): sensitiviteit 0,86 (met 95% BI 0,64 tot 0,96) en specificiteit 0,74 (met 95% BI 0,56 tot 0,86)
 - studies gebaseerd op immunochemie (5 studies): sensitiviteit 0,82 (95% BI 0,68 tot 0,90) en specificiteit 0,83 (95% BI 0,71 tot 0,90)
- subgroep voor niet-colorectale kanker als oorzaak (7 studies): sensitiviteit 0,54 (95% BI 0,46 tot 0,61) en specificiteit 0,75 (95% BI 0,64 tot 0,83)
- een gepoolde vergelijking van het aantal patiënten met een positieve versus een negatieve fecale occult bloedtest toonde een RR van 2,91 (95% BI 1,87 tot 4,53) voor de identificatie van een vermoedelijke diagnose van ferriprive anemie en een RR van 13,03 (95% BI 8,36 tot 20,32) voor de diagnose van colorectale kanker

2) recto-colitis ulcerosa: 5 studies

- meta-analyse: sensitiviteit van 0,72 (95% BI 0,57 tot 0,84) en specificiteit van 0,80 (95% BI 0,67 tot 0,89) voor ziekteactiviteit
- percentage patiënten met een positieve versus negatieve fecale occult bloedtest in geval van actieve endoscopische aandoening: gepoolde RR van 4,50 (met 95% BI van 3,40 tot 5,97)

3) acute diarree: 2 studies

- geen meta-analyse: de sensitiviteit voor een positieve feceskweek in de 2 studies was respectievelijk 0,38 (95% BI 0,31-0,45) en 0,87 (95% BI 0,75-0,95), met een specificiteit van 0,85 (95% BI 0,79-0,89) en 0,58 (95% BI 0,45-0,71)
- percentage patiënten met een positieve versus negatieve fecale occult bloedtest in geval van een positieve feceskweek: gepoolde RR van 2,42 (met 95% BI van 0,99 tot 5,87).

Besluit van de auteurs

De auteurs komen niet tot een formeel besluit. In de bespreking vermelden ze dat het opsporen van fecaal occult bloed niet helpt in de beslissing om een gastro-intestinale endoscopie uit te voeren noch in de diagnostische oppuntstelling van ferriprievie anemie. Zij vragen verder onderzoek om de waarde van deze test te bepalen in de diagnostische oppuntstelling van andere aandoeningen dan screening op colorectale kanker.

Financiering van de studie

De financiering van deze studie wordt niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs hebben geen enkel belangenconflict meegedeeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden de MOOSE-aanbevelingen (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology). Ze doorzochten twee grote Engelstalige databanken, maar zonder taalrestricties. Ze zochten niet in anderstalige databanken zoals LiSSa, noch in databanken van systematische reviews, zoals de Cochrane Library. Ze selecteerden prospectieve en retrospectieve observationele studies. De zoekstrings zijn vermeld in de bijlage; ook de gebruikte MESH-termen zijn beschreven. Dezelfde twee auteurs voerden onafhankelijk van elkaar de selectie van artikels en de gegevensextractie uit. Discrepancies werden beslecht door steeds dezelfde senior auteur.

De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de studies, met name het risico op bias (gedetailleerde analyse in de bijlagen) met behulp van de QUADAS-2-tool. Slechts 2 van de 22 studies hadden een laag risico van bias met betrekking tot de 4 onderzochte domeinen. De voornaamste risico's van bias waren de selectie van patiënten (bijvoorbeeld gebrek aan opeenvolgende of willekeurige inclusie van ingeschreven patiënten) en de blinding van de referentietest voor de beoordelaars (bijvoorbeeld de artsen die de endoscopieën uitvoerden, kenden het resultaat van de fecale occult bloedtest).

De gebruikte methodologie voor de meta-analyse lijkt adequaat. Sensitiviteitsanalyses waarbij men rekening houdt met de prospectieve of retrospectieve opzet van de studies, zouden een meerwaarde hebben gehad. De in- en exclusiecriteria zijn goed beschreven, evenals de gegevensextractie en het primaire eindpunt. De resultaten van de heterogeniteitstests worden niet gerapporteerd, noch zijn er forest plots beschikbaar van de uitgevoerde meta-analyses.

Interpretatie van de resultaten

Het artikel beschrijft de resultaten van de eerste systematische review over dit onderwerp, namelijk de plaats van de fecale occult bloedtest in de diagnostische oppuntstelling van andere gastro-intestinale aandoeningen dan het opsporen van colorectale kanker. De resultaten zijn niet erg overtuigend. Voor de oppuntstelling van ferriprievie anemie zijn de sensitiviteit en specificiteit van de fecale occult bloedtest onvoldoende om te beslissen of een endoscopie nodig is of niet. Voor de twee andere aandoeningen (recto-colitis ulcerosa en acute diarree) is het aantal geïncludeerde studies en patiënten te klein om een praktisch besluit te kunnen trekken. Ondanks het uitvoeren van meta-analyses, poolden de auteurs prospectieve en retrospectieve studies van zeer variabele grootte (36 tot 1 132 patiënten), met verschillende technieken voor het opsporen van fecaal occult bloed en met verschillende endoscopische procedures (coloscopie en/of gastroscopie). De methode voor het verkrijgen van het fecesstaal wordt vaak niet beschreven en gebeurt via een zelfafname en/of via rectaal toucher. De systematische review beschrijft evenmin de demografische en klinische kenmerken van de onderzochte patiënten. Dit alles vormt een belangrijke bron van heterogeniteit en maakt dat we de resultaten van de uitgevoerde meta-analyses met de grootste omzichtigheid moeten interpreteren.

Deze resultaten zullen de klinische praktijk nauwelijks beïnvloeden. Ze helpen niet om voor de bestudeerde aandoeningen met zekerheid te weten of het uitvoeren van een endoscopie of een andere test, zoals een fecesstaal, gebaseerd kan worden op een voorafgaande fecale occult bloedtest. Ad-hocstudies zullen het nut ervan moeten bevestigen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Klinische praktijkrichtlijnen geven geen aanbevelingen over het gebruik van de fecale occult bloedtest als diagnostisch hulpmiddel buiten de screening naar colorectale kanker (1).

Besluit van Minerva

De screening naar colorectale kanker is een duidelijke indicatie voor het opsporen van fecaal occult bloed. Andere in de literatuur vermelde indicaties zijn het bepalen van de oorzaak van ferriprievie anemie, van de ziekteactiviteit van recto-colitis ulcerosa en van de infectieuze aard van acute diarree. De in de systematische review geïnccludeerde studies beperken zich tot deze aandoeningen. Het opsporen van fecaal occult bloed heeft, buiten de screening naar colorectale kanker, geen bewezen rol in de routinematige oppuntstelling van een gastro-intestinale aandoening die mogelijk aanleiding kan geven tot bloedingen. Dit besluit is te herzien wanneer nieuwe studies van betere kwaliteit beschikbaar komen.

Referenties

1. Chevalier P. Colorectale kankerscreening: welke is de meest aanvaardbare en dus best te realiseren methode? Minerva bondig 28/09/2012.
2. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al; COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895
3. Peacock O, Watts ES, Hanna N, et al. Inappropriate use of the faecal occult blood test outside of the National Health Service colorectal cancer screening programme. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1270-5. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328357cd9e
4. van Rijn AF, Stroobants AK, Deutekom M, et al. Inappropriate use of the faecal occult blood test in a university hospital in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1266-9. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328313bbd3
5. Narula N, Ulic D, Al-Dabbagh R, et al. Fecal occult blood testing as a diagnostic test in symptomatic patients is not useful: a retrospective chart review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:421-6. DOI: 10.1155/2014/189652
6. Sharma VK, Vasudeva R, Howden CW. Colorectal cancer screening and surveillance practices by primary care physicians: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1551-6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02093.x

Voorkomt Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) een recidief van bacteriële vaginose?

Referentie

Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. N Engl J Med 2020;382:1906-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254

Duiding

Maxime Mouillet, médecin, généraliste, Université de Liège

Klinische vraag

Hoe werkzaam is Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) versus placebo in het voorkomen van een recidief van bacteriële vaginose na 3 maanden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd?

Achtergrond

Bacteriële vaginose is de meest voorkomende oorzaak van vaginale fluor (1). Alhoewel een behandeling met metronidazol (topisch of systemisch) doeltreffend is (2,3), heeft tot 30% van de vrouwen een recidief na 3 maanden en tot 58% zelfs na 1 jaar (4). Hoewel een vervolgbehandeling met metronidazol tweemaal per week een recidief kan voorkomen en in deze gevallen actueel wordt aanbevolen, zoekt men naar alternatieven (1).

Verschillende studies suggereren een mogelijk voordeel van probiotica in het voorkomen van een recidief van bacteriële vaginose. Probiotica zouden de vaginale flora kunnen herstellen (5) of zelfs herhaalde infecties kunnen voorkomen (6,7). Kleine studies met aanzienlijke methodologische tekortkomingen waarvan het behandelingsschema bestond uit 5 dagen metronidazol gevolgd door Lactobacillus crispatus CTV-05 (Lactine-V) toonden bemoedigende resultaten. Een methodologisch correct uitgevoerde studie ontbreekt.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering: 522 premenopauzale vrouwen tussen 18-45 jaar werden uitgenodigd op een eerste consultatie om na te gaan of ze geschikt waren voor de studie; er werd gepeild naar hun medische voorgeschiedenis; de vrouwen werden lichamelijk onderzocht op aanwezigheid van bacteriële vaginose; werd de diagnose gesteld, nam men een staal af en startte men een behandeling van vijf dagen met metronidazol vaginale gel gedurende 5 dagen; andere aanvullende onderzoeken (bloedafname, urineonderzoek, staalafname voor seksueel overdraagbare infectie (soi) gebeurden zoals de toelatingscriteria het voorschrijven
- inclusiecriteria: vrouwen in goede gezondheid met een onbehandelde symptomatische of asymptomatische bacteriële vaginose (Amselcriteria ≥ 3 en Nugentscore ≥ 4)
- exclusiecriteria: vrouwen bij wie tijdens het lichamelijk onderzoek een andere ziekte werd vastgesteld (soi, urineweginfectie), die zwanger waren, die recent waren behandeld met antibiotica of antimycotica, met een spiraaltje of met een voorgeschiedenis van bekkenoperaties; patiënten die hun behandeling met metronidazol niet hadden voltooid
- 228 vrouwen werden geïncludeerd en gerandomiseerd in een verhouding van 2:1; de gemiddelde leeftijd bedroeg 31 jaar, de helft van de deelnemers meldde een voorgeschiedenis van ten minste 5 episodes van bacteriële vaginose.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, blokgerandomiseerde in 2:1-verhouding, placebogecontroleerde, multicenterstudie:

- interventiegroep: 4 doses (2×10^9 CFU) *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactine-V), toegediend met behulp van een vaginale applicator gedurende één week en vervolgens 2 doses per week gedurende 10 weken; de eerste toediening gebeurde in de praktijk onder toezicht van de arts
- placebogroep: zelfde schema maar met placebo (bevatte dezelfde inactieve ingrediënten als Lactine-V, dus zonder *Lactobacillus crispatus* CTV-05)
- follow-up: de toediening van de behandeling, menstruatie, seksuele activiteit, symptomen of ongewenste effecten moesten worden bijgehouden in een in te vullen document ; dagelijks gedurende de eerste 12 weken en daarna wekelijks; klinische follow-up was gepland op 4, 8, 12 en 24 weken na inclusie met toepassing van de Amselcriteria en berekening van de Nugentscore, evenals een PCR om *L. crispatus* op te sporen ; therapietrouw werd nagegaan via trypanblauwkleuring van de gebruikte vaginale applicatoren die tijdens de opvolgconsultatie afgegeven werden.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt:
 - met betrekking tot werkzaamheid: % deelnemers met een recidief van vaginose (**Amselcriteria** ≥ 3 en **Nugentscore** ≥ 4) bij elke opvolgconsultatie tot en met 12 weken
 - met betrekking tot veiligheid: % van de deelnemers dat na 24 weken ten minste één ongewenst effect had met betrekking tot Lactine-V of placebo
- secundaire eindpunten:
 - % deelnemers met een recidief van vaginose bij elke opvolgconsultatie tot en met 24 weken
 - globaal % deelnemers met *L. crispatus* detecteerbaar na 12 en 24 weken in de Lactine-V-groep en het percentage gestratificeerd volgens de start van de menstruatie, de seksuele activiteit en de therapietrouw
 - % deelnemers dat trouw was aan de behandeling in de twee groepen (geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten), als maat voor de tolereerbaarheid van Lactine-V
- intention-to-treat-analyse, gebruik van Pearson's χ^2 -test voor volgende nulhypothese: gelijke cumulatieve percentages in beide groepen van deelnemers met een recidief van bacteriële vaginose in week 12 en 24.

Resultaten

- 152 patiëntes opgenomen in de interventiegroep tegenover 76 in de placebogroep; 151 patiëntes hebben ten minste één dosis Lactine-V gekregen

	Lactine-V N=152	placebo N=76	relatief risico (met 95% BI)	p-waarde
<i>op 12 weken :</i>				
Recidief	46 (30%)	34 (45%)	0,66 (0,44 à 0,87)	0,01
Geen recidief	87 (57%)	30 (39%)		
Onbekend	19 (12%)	12 (16%)		
<i>Op 24 weken :</i>				
Recidief	59 (39%)	41 (54%)	0,73 (0,54 à 0,92)	
Geen recidief	63 (41%)	21 (28%)		
Onbekend	30 (20%)	14 (18%)		

- na 12 weken is het recidiefpercentage in de interventiegroep statistisch significant lager dan in de controlegroep
- ook na 24 weken is het percentage recidief statistisch significant lager in de interventiegroep; de aanwezigheid van *L. crispatus* werd bij 79% van de deelnemers van de interventiegroep

na 12 weken en bij 48% na 24 weken vastgesteld; er kon geen verband worden gevonden met het begin van de menstruatie, seksuele activiteit en therapietrouw

- 81% (volgens de zelfrapportage) en 77% (volgens de blauwkleuring) van de deelnemers waren therapietrouw in de interventiegroep, 79% en 74% respectievelijk in de controlegroep
- in week 24 deed zich bij 87% van de deelnemers in de interventiegroep en bij 79% in de controlegroep ten minste één behandelingsgerelateerd ongewenst effect voor; er was geen significant verschil tussen beide groepen (RR van 1,11 met 95% BI van 0,98 tot 1,33; $p=0,12$); de meest gemelde topische ongewenste effecten waren abnormale vaginale afscheiding, abnormale vaginale geur, externe genitale irritatie en genitale jeuk, en de meest voorkomende systemische ongewenste effecten waren buikpijn of krampen, hoofdpijn en frequent plassen.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat het gebruik van Lactin-V na behandeling met vaginale metronidazol het risico van recidief van bacteriële vaginose versus placebo na 12 weken aanzienlijk vermindert en dat het voordeel lijkt aan te houden na 24 weken. Zij zijn ook van mening dat de studie de algemene veiligheid van de huidige formule en dosering bevestigt.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het NIH (National Institutes of Health) onder nr. NCT02766023.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende auteurs werden vergoed door de NIH (Division of Microbiology and Infections Diseases). De belangrijkste auteur meldt dat hij persoonlijke honoraria ontvangt van Lupin Pharmaceuticals and Miyarisan. Een van de auteurs is een medewerker van Osel (fabrikant van Lactin-V), bezit aandelenopties en heeft een patent (verwacht, in behandeling of afgeleverd) met betrekking tot de studie (App. No. 62/529,756).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs gebruikten de aanwezigheid van ≥ 3 Amselcriteria; hiermee kan een klinische diagnose van bacteriële vaginose adequaat gesteld worden. Anderzijds lijkt het bacteriologisch criterium om de diagnose van een bacteriële vaginose te stellen (Nugentscore ≥ 4) ter discussie te staan, aangezien een score tussen 4 en 6 als onbepaald wordt beschouwd. Klassiek beschouwt men een score ≥ 7 (10) als bacteriële vaginose en een score ≤ 3 als normaal (8). De CDC beveelt een initiële behandeling met metronidazol vaginale gel gedurende 5 dagen aan, terwijl de Belgische richtlijnen een behandeling van 7 dagen voorschrijven. Dat kan een impact hebben op het percentage recidieven (1-3). De gevolgde methodologie wordt soms onvolledig gerapporteerd. De auteurs verwijzen hiervoor naar de bijlagen op de NEMJ-website. De randomisatie per blok is correct beschreven, concealment of allocation lijkt gegarandeerd. Buiten de gerandomiseerde behandeling wordt er geen verschil in aanpak beschreven. We merken wel op dat de twee studiegroepen ongelijk waren verdeeld. Dat kan hebben geleid tot gunstiger resultaten dan het geval zou zijn geweest bij een evenwichtige randomisatie, zoals eerder besproken in Minerva (9).

Demografische gegevens waren niet significant verschillend. De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd. Men rapporteerde echter niet de absolute risicoreductie en het NNT. Opvallend is dat een aanzienlijk deel van de patiënten de studie niet voltooiden ($n=47$ of 20,6%; 19,7% in de Lactin-V-groep en 22,3% in de placebogroep).

Interpretatie van de resultaten

De resultaten liggen in lijn met eerdere publicaties en bevestigen de potentiële meerwaarde van probiotica in de preventie van een recidief bacteriële vaginose (6,7). Nochtans roepen de studie-uitval (20,6%), de matige therapietrouw (75,5%) en het percentage ongewenste effecten (83% van de

deelnemers) vragen op. Matige genitale jeuk is het meest voorkomende ongewenste effect (32% versus 23%), gevolgd door matige abnormale vaginale fluor (26% versus 35%) en pijn of branderig gevoel bij het plassen (21% versus 12%). We merken op dat 2 vrouwen in de interventiegroep een spontane miskraam hadden doorgemaakt die niet gerelateerd was aan de behandeling. Afgezien van de statistische reductie van recidief bacteriële vaginose, werd de verbetering op vlak van kwaliteit van leven niet geëvalueerd. Dat is jammer aangezien de behandeling een NNH van 1,2 heeft (door ons berekend).

De studiepopulatie lijkt representatief want deze pathologie komt veel voor bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De auteurs leggen niet uit waarom ze voor het primaire eindpunt 12 weken in plaats van 24 weken kozen. Een belangrijke studiebeperking is de afwezigheid van een actueel aanbevolen behandeling zoals het gebruik van metronidazol 2x/week (1-3) versus de voorgestelde interventie om een recidief van bacteriële vaginose te voorkomen. De auteurs leggen niet uit waarom ze hun interventie vergeleken met een placebo.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens Ebpracticenet is metronidazol aanbevolen als standaardbehandeling van een bacteriële vaginose in een dosis van 2x500 mg per dag gedurende 7 dagen (1). De alternatieven zijn een topische behandeling met een crème die clindamycine bevat (1 applicator van 5 g per dag) of metronidazol (1 ovule van 500 mg per dag), beide gedurende 7 dagen (GRADE 1A). Voor vrouwen met recidiverende bacteriële vaginose kan een profylactische behandeling met metronidazolovulen worden overwogen, tweemaal per week gedurende 4 tot 6 maanden (GRADE 2B). Behandeling is alleen geïndiceerd bij problemen (GRADE 1A).

Besluit van Minerva

Deze multicenter, dubbelblinde, 2:1-blokgerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studie met enkele methodologische beperkingen toont dat het gebruik van *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (Lactine-V) volgens een nauwkeurig schema, na een behandeling van één week met metronidazol, het aantal recidieven van bacteriële vaginose na 3 maanden en waarschijnlijk na 6 maanden statistisch vermindert. Helaas is de impact van de behandeling op de kwaliteit van leven niet duidelijk. Ongewenste effecten komen zeer vaak voor (87%) bij patiënten die Lactine-V gebruiken, maar zijn statistisch niet verschillend van de placebogroep. Op basis van deze studie is het niet mogelijk om de meerwaarde van *Lactobacillus crispatus* CTV-05 te bepalen ten opzichte van een behandeling met metronidazol zoals vandaag wordt aanbevolen.

Referenties: zie website



Is rivaroxaban beter dan enoxaparine als tromboprofylaxe tijdens niet-majeure orthopedische ingrepen?

Referentie

Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, et al. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51. (In French.) DOI: 10.1016/j.annfar.2011.10.008

Duiding

Stéphanie Valentin,
pharmacienne

De waarde van tromboprofylaxe bij niet-majeure orthopedische ingrepen werd in Minerva nog niet besproken. NICE (2018) beveelt profylaxe tegen diepe veneuze trombose (DVT) alleen aan wanneer de anesthesie langer dan 90 minuten duurt, **of** wanneer de ingreep gipsimmobilisatie vereist, **of** wanneer het risico van DVT groter is dan het bloedingsrisico (1). In 2014 concludeerden C. Chapelle et al. (2) in een meta-analyse dat tromboprofylaxe met heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) tijdens niet-majeure chirurgische ingrepen het risico van DVT significant verminderde, maar dat men ook rekening moest houden met zowel de kosten als de mogelijke ongewenste effecten. In 2019 stelden Bikdeli et al. (3) in een meta-analyse vast dat profylaxe tijdens ingrepen aan de voet en de enkels het aantal trombo-embolische gebeurtenissen significant vermindert, maar dat het basisrisico laag is. Er zijn zeer weinig methodologisch correct uitgevoerde RCT's met betrekking tot de werkzaamheid en de veiligheid van DVT-profylaxe bij niet-majeure orthopedische ingrepen. Het lijkt daarom gerechtvaardigd om voor majeure ingrepen te vertrouwen op wat de klinische praktijkrichtlijnen zeggen.

De studie van Samama et al., uitgevoerd van 2015 tot 2018, tracht de clinicus een houvast te geven (4).

Deze studie heeft een internationale opzet en is ontworpen als een gerandomiseerde, dubbelblinde niet-inferioriteitsstudie. Ze vergelijkt rivaroxaban 10 mg subcutaan met enoxaparine in een dosis van 40 mg subcutaan (4000 IE) bij niet-majeure orthopedische ingrepen van de onderste ledematen. De ingrepen die in aanmerking kwamen voor de studie, waren achillespeesherstel, knieoperaties uitgezonderd totale knieprothese, ingrepen ter hoogte van het tibiaplateau of het dijbeen (uitgezonderd breuken van de femurhals of femurkop), tibia- of enkelbreuken, osteotomie van de tibia, transpositie van de tuberositas tibiae, artrodese van de knie en de enkel, herstel van de knieligamenten met nood aan geplande immobilisatie of uitstel van partiële belasting; of elke andere ingreep van de onderste ledematen met nood aan tromboprofylaxe gedurende meer dan 14 dagen.

Er werden een intention-to-treat-analyse en een per protocol-analyse uitgevoerd. Een superioriteitstest was van meet af aan gepland in geval van non-inferioriteit van rivaroxaban.

Het primaire, samengestelde eindpunt was het optreden van ernstige trombo-embolische gebeurtenissen: proximale of distale DVT, longembolie of overlijden door trombo-embolische gebeurtenissen tijdens de behandeling, maar ook asymptomatische proximale DVT aan het einde van de behandeling. Secundaire eindpunten waren het optreden van een majeure of mineure maar klinisch relevante bloeding, het optreden van trombocytopenie of overlijden van de patiënt.

De auteurs beschrijven met betrekking tot de primaire eindpunten voor werkzaamheid een risicoreductie van 75% in de met rivaroxaban behandelde groep in vergelijking met de met enoxaparine behandelde groep: RR van 0,25 met een 95% BI van 0,09 tot 0,75. In absolute aantallen komt dit overeen met 4 van de 1 661 patiënten (0,2%) in de rivaroxabangroep versus 18 van de 1 640 patiënten (1,1%) in de enoxaparinegroep. Het optreden van een bloeding verschilde niet significant tussen de groep die werd behandeld met rivaroxaban en de groep die werd behandeld met enoxaparine: RR van 1,04, met een 95% BI van 0,55 tot 2 (n=18 versus n=19).

In de superioriteitsstudie van rivaroxaban rapporteren de auteurs een significante afname in de incidentie van symptomatische gebeurtenissen (RR van 0,28 met 95% BI van 0,08 tot 1,00), hetgeen mogelijk verklaard wordt door de inclusie van patiënten met een hoger risico dan in eerdere studies. De p-waarde voor de superioriteitstest is 0,01.

Deze studie heeft enkele beperkingen. De eerste en belangrijkste: het aantal patiënten, aanvankelijk vastgesteld op 4 400, werd verminderd tot 3 604 omdat de rekrutering meer tijd in beslag nam dan verwacht en omdat een deel van de voor de studie gereserveerde geneesmiddelverpakkingen zou komen te vervallen, wat op zich een grote invloed gehad zou hebben op de kosten. Deze kleinere steekproefgrootte dan verwacht kan leiden tot een minder nauwkeurige effectschatting. De waargenomen werkzaamheid van 75% is echter groter dan verwacht (55%). Een tweede beperking is de inclusie van een relatief jonge en gezonde populatie; de resultaten kunnen dus niet worden veralgemeend naar oudere patiënten. De studie omvatte geen placebogroep en kan daarom geen informatie verschaffen over het aantal gebeurtenissen in een populatie die geen profylaxe kreeg. De verwachte duur van de profylaxe werd bepaald op basis van het oordeel van de arts, wat reproduceerbaarheid in de klinische praktijk kan bemoeilijken. Voor 8,4% van de populatie was er een onvolledige of geen beoordeling van de primaire uitkomstmaat. Volgens de auteurs is het niet zeker dat alle gebeurtenissen die zich voordeden in de loop van de 30 dagen (± 7 dagen) na stopzetting van de antistolling doorverwezen zijn naar de commissie voor klinische gebeurtenissen. Ten slotte zorgt het kleine aantal gebeurtenissen ervoor dat de studie een zeer beperkte power heeft om de effecten per subgroep te beoordelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er is geen consensus over het gebruik van tromboprofylaxe bij patiënten die niet-majeure orthopedische ingrepen ondergaan. In de Verenigde Staten is routinematige mechanische (niet-farmacologische) of farmacologische profylaxe niet vereist omdat de Amerikaanse richtlijnen oordelen dat het risico van veneuze trombo-embolie na een dergelijke ingreep laag is (5). De Europese richtlijnen bevelen echter een profylactische behandeling met heparines met laag moleculair gewicht op maat aan bij patiënten met een of meer risicofactoren en bij wie het risico van een trombotische gebeurtenis groter is dan dat van een hemorragische gebeurtenis (1,4,6).

Besluit

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie vergelijkt enoxaparine met rivaroxaban bij niet-majeure orthopedische ingrepen van een onderste lidmaat bij relatief jonge patiënten. De resultaten tonen een risicoreductie van 75% van ernstige trombo-embolische gebeurtenissen in de groep die met rivaroxaban werd behandeld in vergelijking met de groep die met enoxaparine werd behandeld. De resultaten van deze studie lijken veelbelovend, maar het zeer lage absolute aantal gebeurtenissen en de talrijke methodologische beperkingen manen aan tot voorzichtigheid.

Referenties

1. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline [NG89]. Published date: 21 March 2018. Last updated: 13 August 2019.
2. Chappelle C, Rosencher N, Jacques Zufferey P, et al; Meta-Embol Group. Prevention of venous thromboembolic events with low-molecular-weight heparin in the non-major orthopaedic setting: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2014;30:987-96. DOI: 10.1016/j.arthro.2014.03.009
3. Bikdeli B, Visvanathan R, Jimenez D, et al. Use of prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in patients with isolated foot or ankle surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:1686-94. DOI: 10.1055/s-0039-1693464. Erratum in: *Thromb Haemost* 2019;119:e1.

4. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, et al. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:947-51. (In French.) DOI: 10.1016/j.annfar.2011.10.008
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
6. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77-83. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000729