



Hormonale substitutie: het einde van een illusie?

Grote verwachtingen

Door de toenemende levensverwachting worden steeds meer vrouwen tijdens hun maatschappelijk actieve leven geconfronteerd met de hinderlijke verschijnselen van de overgang. Men kan de overgang enerzijds zien als een levensfase, net als de puberteit, die de vrouw nieuwe mogelijkheden biedt en haar uitdaagt om te leven met een veranderend lichaam. Anderzijds kan men deze fase beschouwen als een reeks van pathofysiologische processen die veroorzaakt worden door hormoontekorten en die men door substitutie kan omkeren. Om dit laatste hard te maken werd heel wat onderzoek verricht. De intentie van de onderzoekers, niet zelden vrouwen, was uiteindelijk om het leven van vrouwen aangenamer te maken door het vermijden van de subjectieve ongemakken van de overgang en het reduceren van de cardiovasculaire pathologie en het aantal botfracturen. Dat men hiervoor zoveel financiering kon mobiliseren, heeft vooral te maken met de omvang van de doelgroep. Observatieve studies uit het begin van de jaren '90 ondersteunden het gebruik van hormonale substitutie. De publicaties van nieuwe onderzoeksgegevens uit zowel observationeel als experimenteel klinisch onderzoek verplichten ons echter de medische begeleiding van vrouwen in de overgang anders te oriënteren. Dit editoriaal brengt alle argumenten samen die deze wijziging in beleid moeten ondersteunen. De publicatie van de belangrijkste resultaten van de Women's Health Initiative RCT, die heel wat aandacht kreeg in de lekenpers, belicht de problematiek nog eens vanuit een andere hoek en wordt apart toegelicht.

Meer evidentie, meer pessimisme

Oestrogenen verhogen het risico op endometrium-, borst- en ovariumcarcinoom¹⁻⁵. Men had gehoopt dat hormonale substitutietherapie (HST) het risico op *cardiovasculaire ziekten* na de menopauze zou verminderen. Tot op de dag van vandaag beschikken we over één studie (RCT) met klinische eindpunten waarbij HST gebruikt werd in secundaire preventie van cardiale pathologie. Na vier jaar behandelen was er niet de minste invloed van HST op dit risico⁶. Men had gehoopt dat er wel positieve resultaten zouden komen wanneer men de behandeling nog enkele jaren zou volhouden. Een daling van de cardiovasculaire sterfte op lange termijn zou de oversterfte van het eerste jaar van de behandeling dan kunnen goedmaken. Dit kon echter niet worden hardgemaakt⁷. Oestrogenen in

monotherapie of in combinatie met een progestageen beïnvloeden de evolutie van arteriosclerose niet en hebben geen effect bij secundaire preventie van CVA^{8,9}. Wat primaire preventie betreft, is er uiteraard veel goed nieuws afkomstig uit observationeel onderzoek. De ervaring met de HERS-studie, een experimenteel onderzoek (RCT) heeft dit enthousiasme bij veel auteurs echter flink getemperd^{6,7}.

Hoewel oestrogenen, al of niet in combinatie met progestagenen, nog altijd worden aanbevolen als primaire interventie ter voorkoming van *osteoporotische fracturen* bij vrouwen, is hiervoor weinig evidentie. De US Food and Drug Administration (FDA) schrapt de indicatie osteoporose voor geconjugeerd oestrogeen bij gebrek aan evidentie¹⁰. Het effect op osteoporotische fracturen is enkel gezien in niet-gerandomiseerd onderzoek. In placebo-gecontroleerd onderzoek kon dit tot hertoe niet worden aangetoond^{6,10,11}. Er is één meta-analyse van 22 gecontroleerde studies waarvan echter geen enkele studie fractuurreductie als primaire uitkomst had. Deze meta-analyse berekende een fractuurreductie van 27% voor de niet-vertebrale fracturen. Methodologisch zijn hierover wellicht opmerkingen te maken, maar het geeft wel aan dat de discussie hierover nog niet rond is¹².

Wat zijn de gevolgen van HST of EST (oestrogeen substitutietherapie) voor de *cognitieve functies*? Opnieuw is het de HERS-studie die de resultaten van observationeel onderzoek in vraag stelt. Vrouwen die HST namen, hadden een grotere daling van hun fysieke mogelijkheden en meer last van vermoeidheid, maar minder depressieve symptomen. De vrouwen (83,3%) die bij de start van de studie geen last hadden van vasomotore klachten, vertoonden echter een grotere terugval van de fysieke mogelijkheden wanneer ze tot de experimentele groep behoorden, terwijl er geen veranderingen waren in de parameters van levenskwaliteit. De 15,7% vrouwen die last hadden van vasomotore flushes scoorden gemiddeld veel lager op de parameters van levenskwaliteit. De groep die HST kreeg vermeldde wel een betere geestelijke gezondheid, verbetering van depressieve symptomen, beter fysisch functioneren en meer energie¹³.

Via Medline werden veertien klinische trials opgespoord die het effect van oestrogenen onderzochten bij de *ziekte van Alzheimer*. De meeste studies concludeerden omwille van weinig overtuigende of ontbrekende resultaten dat verder onderzoek nodig is. Het besluit van de 'Alzheimer's Disease Cooperative Study' is echter duidelijk: één jaar behandelen met EST bij patiënten met een milde of matig ernstige ziekte van Alzheimer heeft geen invloed op de cognitieve functies en de apraxie. De auteurs besluiten dat het spoor van EST in secundaire preventie van de ziekte van Alzheimer weinig perspectieven biedt¹⁴.

Het effect van EST op *urine-incontinentie* bij postmenopauzale vrouwen is nauwelijks onderzocht en men mag hier enkel op succes hopen bij gemengde of zuivere urge-incontinentie¹⁵.

Om deze slecht nieuwsbrief af te ronden moeten nog twee analyses van de HERS-studie worden vermeld. In de groep die vier jaar HST gebruikte, nam het aantal ingrepen voor biliaire pathologie met 38% toe en nam de kans op een trombo-embolische verwikkeling

bijna met een factor 3 toe (HR 2,7)^{16,17}. De HERS-II en een recente meta-analyse van de 'US Preventive Services Task Force' bevestigen deze risico's^{18,19}.

Women's Health Initiative RCT²⁰

Ondanks een overvloed aan gegevens uit observationeel onderzoek bleef men onzeker over de balans tussen de voor- en de nadelen van HST bij gezonde vrouwen. De Women's Health Initiative (WHI) is het eerste placebo-gecontroleerde klinische experiment waarbij het effect van geconjugeerd paardenoestrogeen (0,625 mg/dag) samen met medroxyprogesteronacetaat (2,5 mg/dag) werd nagegaan. Het is een studie over primaire preventie: de vrouwen (16.608) die werden geïncludeerd, waren immers gezond en beschikten over een intacte uterus. De primaire uitkomstmaten waren coronaire hartziekten als positieve uitkomst en borstkanker als negatieve uitkomst. Andere uitkomstmaten waren longembool, endometriumkanker, colonkanker, heupfractuur en sterfte door andere oorzaken. De geplande duur van de studie was 8,5 jaren maar na 5,2 jaar werd de studie stopgezet op advies van de begeleidende ethische commissie. De negatieve resultaten waren zo prominent dat de veiligheid van de deelnemers niet langer kon worden gegarandeerd (tabel 1).

	HST n=8506	Placebo n=8102	Hazard Ratio (95% BI)
Coronaire hartziekte	164	122	1,29 (1,02-1,63)
Borstkanker	166	124	1,26 (1,00-1,59)
CVA	127	85	1,41 (1,07-1,85)
Longembool	70	31	2,13 (1,39-3,25)
Endometriumkanker	22	25	0,83 (0,47-1,47)
Heupfracturen	44	62	0,66 (0,45-0,98)
Andere doodsoorzaken	165	166	0,92 (0,74-1,14)

Tabel 1: Overzicht van de resultaten van de Women's Health Initiative studie²⁰.

Als gevolg van een behandeling met HST bij gezonde vrouwen krijgen we per 10.000 persoonjaren behandeling een surplus van zeven cardiovasculaire incidenten met soms fatale afloop, acht extra CVA's, acht longembolen en acht borstkankers. Per 10.000 persoonjaren zijn er zes colorectale kankers en vijf heupfracturen minder. Men zou kunnen stellen dat het voor de individuele vrouw om zeer kleine risico's gaat. Dit is misschien correct, maar wanneer men vaststelt dat in het westen tussen de 35 à 45% van de vrouwen gedurende korte of langere tijd gebruikmaken van deze medicatie, dan is het effect op de volksgezondheid wellicht groter dan het effect van het gebruik van fluor.

Het nadeel van de twijfel

Wanneer we alle evidentie samenbrengen, moeten we momenteel durven besluiten dat HST de gezondheid van vrouwen in de menopauze niet ondersteunt. Er is enkel hulp voor het onder controle krijgen van de hinderlijke flushes. De harde eindpunten scoren slecht

en de bescheiden winst die gemaakt wordt door een daling van het aantal heupfracturen, weegt niet op tegen het verlies. De belangrijkste kritiek die men formuleert in verband met de HERS- en de WHI-studies blijft dat ze gebeurden met geconjugeerde paardenoestrogenen in combinatie met medroxyprogesteronacetaat. De resultaten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere combinaties van progestagenen en oestrogenen. Dit is een correcte redenering, maar de HERS- en de WHI-studies konden vertrekken vanuit een positieve hypothese gesteund door observationeel onderzoek. De bewijskracht van RCT's is echter veel groter. De twee RCT's die de effecten van HST klinisch experimenteel hebben onderzocht, tonen aan dat de schade groter is dan de voordelen. Dit heeft tot gevolg dat deze nieuwe hypothese verder onderzoek zal sturen. Voor de bestaande 'andere' producten moet men uitgaan van 'het nadeel van de twijfel', er is tot nu toe geen enkel onderzoek dat kan bewijzen dat ze 'anders en beter' zijn dan de producten die voor de klinische experimenten werden gebruikt. Dit heeft consequenties voor zowel de klinische praktijk als het onderzoek. Het is belangrijk dat klinisch experimenteel onderzoek snel echte of vermeende illusies in verband met andere producten helder maakt.

Terug naar de praktijk: standpunt van de Minerva-redactie

Op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens kunnen we stellen dat er geen plaats meer is voor hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen, behalve in geval van vasomotorische flushes. Bij vrouwen die tijdens de overgang veel last hebben van vasomotorische flushes kan men in overleg met de vrouw voor een beperkte periode overgaan tot hormonale substitutie, waarbij men zeker informatie geeft over de risico's. De keuze voor substitutie met of zonder progestagenen zal dan bepaald worden aan de hand van de risico's die bij de vrouw aanwezig zijn.

*M. Lemiengre,
mede namens de redactie van Minerva*

Literatuur

- 1 LETHABY A, FARQUHAR C, SARKIS A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
- 2 WEIDERPASS E, BARON JA, ADAMI H-O, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824-8.
- 3 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- 4 RODRIGUEZ C, PATEL AV, CALLE EE, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study in US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
- 5 LACEY JVR, MINK PJ, LUBIN JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-1.
- 6 HULLEY S, GRADY D, BUSH T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 7 GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone replacement therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 8 HERRINGTON DM, REBOUSSIN DM, BROSNIHAN KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.

- 9 VISCOLI CM, BRASS LM, KERNAN WN, et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
- 10 MOSEKILDE L, BECK-NIELSEN H, SORENSEN OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181-93.
- 11 LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON WM, et al. Treatment of postmenopausal women with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
- 12 TOGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2001;285:2891-7.
- 13 HLATKY MA, BOOTHROYD D, VITTINGHOFF E, et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: the results of the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 2002;287:591-7.
- 14 MULNARD RA, COTMAN CW, KAWAS C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A controlled trial. *JAMA* 2000;283: 1007-15.
- 15 VAN DEN BERG H, LAGRO-JANSSEN T. Het effect van oestrogenen op urine incontinentie bij de postmenopauzale vrouw. *Huisarts Wêr* 1998;41:19-22.
- 16 SIMON JA, HUNNINGHAKE DB, AGARWAL SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501.
- 17 GRADY D, WENKER NK, HERRINGTON D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
- 18 HULLEY S, FURBERG C, BARRETT-CONNOR E, et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Follow-up (HERS-II). *JAMA* 2002;288:58-66.
- 19 MILLER J, CHAN BKS, NELSON HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:630-90.
- 20 WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288: 321-33.

Aan dit nummer van Minerva werkten mee:

- D. Avonts, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
- P. Chevalier, Centre Universitaire de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
- M. Peeters, Digestieve Oncologie, HepatoGastroenterologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- M.C.F. Tomas, Dienst Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Erasmus, Brussel, Dienst Geneeskundige Verzorging RIZIV
- E. Van Hecke, Dienst Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Gent
- G.A. Verpooten, Dienst Nefrologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Dienst Geneeskundige Verzorging RIZIV
- P. Wyffels, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Vertaling:

- T. Poelman

De rol van sartanen bij diabetische nefropathie

- LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- PARVING HK, LEHNERT H, BRÖCHNER-MORTENSEN J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.

Duiding: GA VERPOOTEN EN MCF TOMAS

Klinische vraag Welk effect hebben de sartanen op de progressie van diabetische nefropathie bij patiënten met type-II-diabetes?

Achtergrond Veertig procent van de patiënten met type-II-diabetes ontwikkelt nefropathie. Daarnaast wordt terminaal nierfalen in 25 tot 42% van de gevallen veroorzaakt door diabetische nefropathie. Deze gegevens benadrukken het belang van vroegdetectie van diabetische nefropathie bij type-II-diabetici. Reeds werd aangetoond dat angiotensine-II-antagonisten de progressie van diabetische nefropathie bij type-I-diabetes vertragen. Deze resultaten kunnen echter niet worden geëxtrapoleerd naar type-II-diabetes waar de nefropathie volgens een ander mechanisme ontstaat.

Bestudeerde populatie In de drie studies werden patiënten tussen 30 en 70 jaar met type-II-diabetes en nefropathie opgenomen. In de studie van LEWIS et al en in die van PARVING et al is ook hypertensie (systolische bloeddruk zittend >135 mm Hg, diastolische bloeddruk zittend >85 mm Hg) in de inclusiecriteria opgenomen. De inclusiecriteria voor de graad van nefropathie zijn verschillend voor de drie studies (zie tabel 1).

Niet-diabetische nefropathie was voor alle studies een exclusie criterium. In de studie van BRENNER werden ook recent MI, CVA, revascularisatie-ingreep en voorgeschiedenis van hartfalen in de exclusiecriteria opgenomen. Patiënten met kanker en een levensverwachting van minder dan twee jaar werden in de studie van PARVING uitgesloten.

In de drie studies waren de verschillende karakteristieken gelijkmatig verdeeld over de groepen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 60 jaar en de gemiddelde BMI was 30. Het aantal deelnemers en de gemiddelde bloeddruk, het gemiddeld HbA_{1c}, de gemiddelde proteïnurie en het gemiddeld serumcreatinine van de deelnemers was verschillend voor de drie studies (zie tabel 1). In de studie van LEWIS heeft 29% en in die van PARVING 50% van de deelnemers een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

	Lewis (n=1715)	Brenner (n=1513)	Parving (n=590)
Albuminurie	>900 mg/24u	>500 mg/24u	20-200 µg/min
Albuminurie/creatinurie		>300	
Serumcreatinine	1,0-3,0 mg/dl (♀) 1,5-3,0 mg/dl (♂)	1,2-3,0 mg/dl (♀) <1,1 mg/dl (♂)	1,3-3,0 mg/dl (♀) <1,5 mg/dl (♂)
Gemiddelde bloeddruk	159/87 mm Hg	152/82 mm Hg	153/90 mm Hg
Gemiddeld HbA _{1c}	8,15 %	8,45 %	7,16 %
Gemiddelde proteïnurie	2,9 g/24u	?	54,5 µg/min
Gemiddelde Albuminurie/ creatinurie	?	1246	?
Gemiddeld serumcreatinine	1,67 mg/dl	1,9 mg/dl	1,0 mg/dl

Tabel 1: Graad van nefropathie en karakteristieken van de deelnemers in de studies van LEWIS, BRENNER en PARVING.

Onderzoeksoepzet Het zijn alledrie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en multicenter studies. Na een wash-out periode voor ACE-inhibitoren en angiotensine-II-antagonisten (in de studie van LEWIS ook voor Ca-blokkers) kregen de patiënten in de interventiegroepen, al naargelang van de studie, een bepaalde dosis irbesartan of losartan toegediend (zie tabel 2). Tijdens de behandelingsfase beoogde men een systolische tensie van ≤135 mm Hg en een diastolische tensie van ≥85 mm Hg. Wanneer met de maximaal toegelaten dosis studiemedicatie deze bloeddruk niet kon worden bereikt, werden antihypertensiva van andere klassen (diuretica, α- en β-blokkers, centraalwerkende antihypertensiva en Ca-antagonisten (niet bij de studie van LEWIS)) aan de behandeling toegevoegd. Tijdens de follow-up bepaalde men bloeddruk, eindpunten en nevenwerkingen.

	Lewis (n=1715)	Brenner (n=1513)	Parving (n=590)
I	75-300 mg irbesartan (n=579)	50-100 mg losartan (n=751)	150 mg irbesartan (n=195)
II	2,5-10 mg amlodipine (n=567)	placebo (n=762)	300 mg irbesartan (n=194)
III	placebo (n=569)		placebo (n=201)

Tabel 2: Gebruikte studiemedicatie in de studies van LEWIS, BRENNER en PARVING.

Uitkomstmeting In de studies van LEWIS en van BRENNER bestond het primaire eindpunt uit verdubbeling van serumcreatinine, terminaal nierfalen (nood aan dialyse of transplantatie, serumcreatinine ≥6,0 mg/dl) en totale mortaliteit. Het primaire eindpunt in de studie van PARVING was de periode tussen de start van de studie en de ontwikkeling van nefropathie, gedefinieerd als een albuminurie >200 µg/min en 30% hoger dan de startwaarde gemeten tijdens twee opeenvolgende bezoeken.

Het secundaire eindpunt in de studies van LEWIS en BRENNER was een verzameling van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal MI, hartfalen met hospitalisatie en CVA (bij LEWIS ook onderste lidmaatamputatie boven de enkel en bij BRENNER ook onstabiele angor en nood aan coronaire of perifere revascularisatie). In de studie van PARVING noteerde men als secundaire

eindpunten veranderingen in albuminurie, creatinineklaring en herstel van albuminurie (albuminurie <20 µ/min).

Analyse gebeurde volgens het 'intention-to-treat' principe. In de studie van LEWIS drukt men het effect uit in het relatief risico (RR), in de studie van BRENNER gebruikt men hiervoor de relatieve risicoreductie (RRR) en in de studie van PARVING berekent men, na correctie voor uitgangswaarde van microalbuminurie en bloeddruk, een hazard ratio (HR).

Resultaten De gemiddelde duur van follow-up bedroeg 2,6 jaar in de studie van LEWIS, 3,4 jaar in de studie van BRENNER en 2 jaar in de PARVING-studie. In elke studie stelde men na behandeling een verschil in gemiddelde bloeddruk vast (zie tabel 3). Enkel in de studies van LEWIS en PARVING was na behandeling de gemiddelde bloeddruk in de placebogroep significant hoger dan in de interventiegroepen (respectievelijk p=0,001 en p=0,004).

Zowel in de studie van LEWIS als in die van BRENNER is het primaire eindpunt in de sartaan-groepen significant gedaald. Er was een significante daling in verdubbeling van serumcrea-tinine en ontwikkeling van terminaal nierfalen, maar niet in totale mortaliteit (zie tabel 4). In de studie van LEWIS stelde men tussen de groepen geen significante verschillen vast in de secundaire eindpunten. In die van BRENNER zag men daarentegen wel significante verschil-len wat hartfalen, proteïnurie en nierfunctie betreft. Voor hartfalen was er een risicoreduc-tie van 32% (p=0,005) in de losartangroep. De proteïnurie daalde met 35% (p<0,001) en het verlies in glomerulaire filtratie was 15,2% (p=0,01) lager in de losartangroep. Wanneer de re-sultaten in de studies van LEWIS en BRENNER, zowel wat primaire als secundaire eindpunten betreft, werden gecorrigeerd voor de uitgangsvaariabelen en gemiddelde bloeddruk, waren er geen significante verschillen.

	Lewis (n=1715)	Brenner (n=1513)	Parving (n=590)
I	140/77 mm Hg	140/74 mm Hg	143/83 mm Hg
II	141/77 mm Hg	142/74 mm Hg	141/83 mm Hg
III	144/80 mm Hg		144/83 mm Hg

Tabel 3: Gemiddelde bloeddruk na behandeling in de studies van LEWIS, BRENNER en PARVING.

	Primair eindpunt (95% BI)	Verdubbeling serumcreatinine (95% BI)	Terminaal nierfalen (95% BI)	Totale mortaliteit (95% BI)
Irbesartan vs placebo (Lewis)	RR=0,80 (0,66 tot 0,97) p=0,02	RR=0,67 (0,52 tot 0,87) p=0,003	RR=0,77 (0,57 tot 1,03) p=0,07	RR=0,92 (0,69 tot 1,23) p=0,57
Irbesartan vs amlodipine (Lewis)	RR=0,77 (0,63 tot 0,93) p=0,006	RR=0,63 (0,48 tot 0,81) p<0,001	RR=0,77 (0,57 tot 1,03) p=0,07	RR=1,04 (0,77 tot 1,40) p=0,80
Losartan vs placebo (Brenner)	RRR=16 (2 tot 28) p=0,02	RRR=25 (8 tot 39) p=0,006	RRR=28 (11 tot 42) p=0,002	RRR=-2 (-27 tot 19) p=0,88

Tabel 4: Primaire eindpunten in de studies van LEWIS en BRENNER.

In de studie van PARVING et al was er in de twee interventiegroepen een significante daling van de ontwikkeling van nefropathie vergeleken met placebo (HR=0,56; 95% BI 0,31 tot 0,99; p=0,05 voor behandeling met 150 mg irbesartan en HR=0,32; 95% BI 0,15 tot 0,65; p<0,001 voor behandeling met 300 mg irbesartan). Het verschil tussen deze twee groepen is niet significant. De daling in microalbuminurie en het herstel van normoalbuminurie, twee secundaire eindpunten, waren verschillend in de drie groepen (zie tabel 5). Er was geen significant verschil in daling van creatinineklaring. De daling in microalbuminurie was significant groter in de totale sartaangroep dan in de placebogroep (p<0,001) en kleiner in de groep met 150 mg dan in die met 300 mg. Er was significant meer herstel van normoalbuminurie in de groep met 300 mg dan in de placebogroep (p=0,006).

In geen enkele studie zag men tussen de interventiegroepen en de placebogroepen een significant verschil in staken van de studiemedicatie. In de studie van LEWIS zag men per 1.000 dagen behandeling significant minder nevenwerkingen in de irbesartangroep vergeleken met de amlodipine- en de placebogroep (p=0,002). In de studie van PARVING stelde men in de totale irbesartangroep significant minder nevenwerkingen vast vergeleken met de placebogroep (15,4% versus 22,8%; p=0,02). Alle auteurs besluiten dat angiotensine-II-receptorantagonisten renoprotectief werken bij type-II-diabetes mellitus, onafhankelijk van hun bloeddrukverlagend effect.

	irbesartan 150 mg (95% BI)	irbesartan 300 mg (95% BI)	placebo (95% BI)
Daling in microalbuminurie	24% (19-29)	38% (32 tot 40)	2% (-7 tot 5)
Herstel van normoalbuminurie	24% (18 tot 30)	34% (26 tot 40)	21% (15 tot 26)

Tabel 5: Resultaten van de studie van PARVING et al.

Belangenvermenging/financiering De studies van LEWIS en PARVING werden gesponsord door Bristol-Myers en Sanofi-Synthelabo, die van BRENNER door de firma Merck. Alle auteurs zijn verbonden aan farmaceutische bedrijven.

BESPREKING

In 1998 bedroeg de prevalentie van diabetes als oorzaak van terminaal nierfalen in Vlaanderen 103 per miljoen inwoners (60 in 1993) en van renale vaataandoeningen 94 per miljoen inwoners (57 in 1993)¹. Van de nieuwe patiënten die in 1998 in Vlaanderen met niervervangende therapie startten, leed de grootste groep aan diabetische nefropathie (22,6%) gevolgd door renale vaataandoeningen (22,3%). Deze cijfers illustreren het belang van de preventie van renale aandoeningen niet alleen voor de volksgezondheid maar ook voor de budgettaire weerslag die zij veroorzaken.

De pathogenese van type-I-diabetes houdt duidelijk verband met de hyperglycemie die ontstaat door de destructie van de insulineproducerende bètacellen. Type-II-diabetes daarentegen is een meer complexe aandoening waarvoor een wisselende graad van

bètaceldisfunctie, perifere insulineresistentie en een abnormaal hepatisch glucosemetabolisme als pathogenetische factoren werden geïdentificeerd. Hoewel studies hebben aangetoond dat een vermindering van de hyperglycemie in type-II-diabetes het risico op micro-angiopathische verwickelingen reduceert, dient de therapeutische interventie meer gericht te zijn op het *globaal cardiovasculair risicoprofiel*. Overgewicht, hypertensie en hyperlipidemie komen vaak voor bij type-II-patiënten en hebben waarschijnlijk een even grote invloed op het ontstaan van complicaties als hyperglycemie.

Als we vanuit dit perspectief de patiëntenpopulaties bekijken die in de drie studies zijn opgenomen, moeten wij vaststellen dat hier de typische type-II-diabetespatiënt bestudeerd wordt. Een gemiddelde leeftijd tussen 57 en 60 jaar, gemiddelde body mass index (BMI) van boven 30, gemiddelde bloeddruk in de hypertensieve range, cardiovasculaire antecedenten en lipidenstoornissen zijn in belangrijke mate aanwezig bij de patiënten. In de studie van BRENNER bestaat er, wat cardiovasculaire antecedenten betreft, toch een zeker onevenwicht ten nadele van de placebogroep: in de placebogroep zijn er 10 patiënten meer met angina pectoris dan in de interventiegroep, 19 meer met myocardinfarct en 37 meer met lipidenstoornissen. Hoewel deze verschillen niet statistisch significant zijn, kan een cumulatief effect op de samengestelde uitkomstmaat (waaronder overlijden) niet worden uitgesloten.

Bij aanvang verschillen de studiepopulaties in de ernst van de renale aantasting. In de studie van PARVING zijn patiënten met een normale nierfunctie en met een geringe proteïnurie (microproteïnurie) ingesloten. De patiënten in de studies van BRENNER en LEWIS hebben een gelijkwaardige graad van nierinsufficiëntie en proteïnurie.

Over de keuze van het geneesmiddel in de interventiegroep is zeker commentaar te geven. Het is duidelijk dat om 'niet-wetenschappelijke' redenen in deze drie studies de voorkeur werd gegeven aan sartanen boven ACE-inhibitoren om het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) te remmen. Nefrologen gebruikten immers reeds geruime tijd ACE-remmers om de evolutie van de nefropathie van type-II-diabetes te beïnvloeden. Deze praktijk was niet uitsluitend gebaseerd op de analogie met andere proteïnurische nierziekten maar vooral op de resultaten van kleinere reeds gepubliceerde studies².

Het feit dat in de twee studies met patiënten met een aangetoonde diabetische nefropathie werd gestopt met het toedienen van ACE-inhibitoren, is ethisch niet te verantwoorden. De studie met losartan werd door de stuurgroep overigens voortijdig stopgezet. Ondertussen waren gegevens bekend dat ACE-inhibitoren een daling veroorzaakten van de incidentie van cardiovasculaire incidenten bij patiënten met nierinsufficiëntie, inclusief deze met diabetes³. Uiteraard waren vergelijkende studies tussen ACE-inhibitoren en sartanen niet aan de orde. Men moet dan zeer grote aantallen patiënten includeren om met voldoende **power** enig verschil te kunnen aantonen tussen beide therapieën.

Het is onbegrijpelijk waarom in de studie van LEWIS et al een arm werd opgenomen die amlodipine als voornaamste antihypertensivum ontving. Reeds bij de start van deze studie was bekend dat calciumantagonisten van de dihydropyridineklasse een verergering

van proteïnurie van diverse oorsprong konden veroorzaken, zeker wanneer de systemische bloeddruk niet onder controle is^{4,7}. De toename van proteïnurie en de ermee gepaard gaande progressie van de nierinsufficiëntie heeft in een studie in hypertensieve nefropathie aanleiding gegeven tot het voortijdig stopzetten van de amlodipine-arm⁸.

De bloeddrukwaarden die in de studies werden bereikt, staan ver van wat heden in richtlijnen wordt vooropgesteld voor diabetici met nefropathie. Ook de groepen met sartanen als voornaamste antihypertensivum bereiken deze streefwaarden niet. Het is derhalve mogelijk dat er toch een plaats is voor de combinatie van sartanen met calciumantagonisten, vermits deze laatste groep een sterk bloeddrukverlagend effect hebben.

In de studies van LEWIS en BRENNER worden de renale eindpunten (verdubbeling van de creatininaemie en de start van niervervangende therapie) beschouwd als harde eindpunten⁹. Het ontstaan van macroalbuminurie, als eindpunt gebruikt in de studie van PARVING, is een intermediair eindpunt waarvoor de verantwoording uit epidemiologische studies komt. Het primaire eindpunt van de studie van BRENNER is een gecombineerd renaal en cardiovasculair eindpunt. Wanneer we de harde cardiovasculaire uitkomsten afzonderlijk beschouwen, vinden wij geen verschil tussen losartan en placebo.

We kunnen besluiten dat deze studies met sartanen de evidentie versterken om het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) te onderdrukken ter preventie van de nefropathie bij type-II-diabetes. Bovendien wordt nogmaals aangetoond dat dihydropyridine-calciumantagonisten, gebruikt zonder gelijktijdige onderdrukking van angiotensine II, een negatieve invloed hebben op de evolutie van nierziekten met proteïnurie. Als men het RAAS met sartanen onderdrukt bij patiënten met type-II-diabetes beïnvloedt men vooral de evolutie van de nefropathie, maar niet de mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken.

Is op basis van deze studies het meer verantwoord om sartanen voor te schrijven aan type-II-diabetici? Waarschijnlijk niet. De ACE-inhibitoren hadden hun werkzaamheid in type-II-diabetes reeds bewezen in kleinere studies: ze vertonen hetzelfde nevenwerkingspatroon als de sartanen (met uitzondering van hoest), zijn (voorlopig) goedkoper en hebben meer effect bewezen in de (secundaire) preventie van cardiovasculaire aandoeningen, wat een niet te verwaarlozen aspect is in de globale aanpak van de patiënt met type-II-diabetes.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



ACE-inhibitoren zijn nog steeds te verkiezen boven sartanen bij de behandeling van diabetische nefropathie.

De redactie

- Literatuur**
- 1 Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie. Registratie van de gegevens betreffende niervervangende therapie in Vlaanderen 1998. <http://www.nbvn.be>
 - 2 HOSTETTER TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:910-2.
 - 3 MANN JFE, GERSTEIN HC, POGUE J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001;134:629-36.
 - 4 GARINI G, MAZZI A, BUZIO C, et al. Renal effects of captopril, indomethacin and nifedipine in nephrotic patients after an oral protein load. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:628-34.
 - 5 AGARDH CD, GARCIA-PUJG J, CHARBONNEL B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertension* 1996;10:185-92.
 - 6 ABBOTT K, SMITH A, BAKRIS GL. Effects of dihydropyridine calcium antagonists on albuminuria in patients with diabetes. *J Clin Pharmacol* 1996;36:274-9.
 - 7 HESS B. Reduced proteinuria after cessation of long-acting, osmotic release nifedipine GITS in diabetic nephropathy (Letter). *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1772-3.
 - 8 AGODOA LY, APPEL L, BAKRIS GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. *JAMA* 2001;285: 2719-28.
 - 9 European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Document CPMP/EWP/1080/00. <http://www.emea.eu.int>

Premenstrueel syndroom: wat werkt?

- WYATT K, DIMMOCK P, JONES P, et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 2001;323:776-80.
- WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, O'BRIEN PMS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
- DIMMOCK PW, WYATT KM, JONES PW, O'BRIEN PMS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-6.

Duiding: D. AVONTS

Klinische vraag Wat is het effect van progesteron of progestagenen, vitamine B6 en SSRI's in de behandeling van het premenstrueel syndroom (PMS)?

Achtergrond Hoewel er geen evidentie bestaat dat vrouwen met PMS een lagere concentratie progesteron hebben, worden progesteron en progestagenen bij meer dan de helft van de vrouwen met PMS voorgeschreven. Vanuit de theorie dat PMS meer te maken heeft met een andere gevoeligheid voor vrouwelijke hormonen dan met een abnormale concentratie ervan, wordt een belangrijke plaats toegekend aan vitamine B6 en recentelijk ook SSRI's in de behandeling van PMS. Drie meta-analyses onderzoeken het effect van deze behandelingen bij vrouwen met PMS.

Bestudeerde populatie In de meta-analyse over behandeling met progesteron of progestagenen werden uit veertien RCT's 909 vrouwen met PMS opgenomen die nog geen behandeling hadden gestart. De meta-analyse met vitamine B6 includeerde 940 vrouwen met PMS uit negen RCT's en de meta-analyse met SSRI's 1.005 vrouwen met ernstig PMS uit vijftien RCT's.

Onderzoeksopzet Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden uit zes databanken (Medline, Embase, PsychLIT, PsychINFO, Cinahl en Cochrane) gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies die een **Jadad-score** van minstens drie op vijf haalden. Aanwezigheid van **publicatiebias** werd onderzocht aan de hand van een **funnelplot**.

Uitkomstmeting Het primaire eindpunt was een afname van alle PMS-symptomen. Dit werd uitgedrukt in een 'overall mean difference' (globaal gemiddeld verschil), berekend volgens het **fixed-effects model** en het **random-effects model**. Een positief resultaat betekent een verslechtering, een negatief resultaat een verbetering ten opzichte van placebo. Als secundaire eindpunten onderscheidde men een verbetering van fysische symptomen, gedragssymptomen, irrita-

tie, aantal nevenwerkingen en aantal vrouwen dat de behandeling staakte ten gevolge van ongewenste effecten. Voorts analyseerde men in de meta-analyse met SSRI's het verschil in resultaat tussen studies met continue of intermitterende medicatietoediening en tussen studies met en zonder inlooffase.

Resultaten *Progesteron en progestagenen*

Voor progesteronzetpillen en -pessaria was het globale gemiddelde verschil tussen de progesteron- en de placebogroep 0,04 (95% BI 0,03 tot 0,05). Dit verschil komt overeen met een **odds ratio** van 0,93 (95% BI 0,91 tot 0,95). Voor oraal progesteron was het globale gemiddelde verschil -0,15 (95% BI -0,17 tot -0,12) dat overeenkomt met een odds ratio van 1,30 (95% BI 1,25 tot 1,36). Wanneer beide toedieningswijzen werden gecombineerd, zag men een statistisch maar niet klinisch significant verschil tussen progesteron en placebo. Het globale gemiddelde verschil was -0,028 (95% BI -0,017 tot -0,0408) of een odds ratio van 1,05 (95% BI 1,03 tot 1,08). Voor behandeling met progestagenen berekende men een globaal gemiddeld verschil van -0,036 (95% BI -0,059 tot -0,014) of een odds ratio van 1,07 (95% BI 1,03 tot 1,11). Analyse van de verbetering van lichamelijke symptomen versus gedragssymptomen gaf een niet-significant gemiddeld verschil. In de studies met progestagenen zag men een gemiddeld verschil van -0,06 (95% BI -0,04 tot -0,07) voor de gedragssymptomen ten opzichte van -0,16 (95% BI -0,13 tot -0,19) voor de lichamelijke symptomen. Dit verschil was statistisch significant ($p < 0,0001$) maar niet klinisch relevant. De meest voorkomende nevenwerkingen bij gebruik van progesteronzetpillen en -pessaria waren een verkorting of verlenging van de menstruele cyclus. Bij gebruik van oraal progesteron zag men eerder vermoeidheid en sedatie. Vergeleken met de placebogroepen was er geen significante toename in uitval in de actieve groepen. De auteurs van deze meta-analyse concluderen dat behandeling met progesteron of progestagenen de symptomen van PMS niet doet afnemen.

Vitamine B6

De globale odds ratio voor vitamine B6 versus placebo voor reductie van PMS-symptomen was 2,32 (95% BI 1,95 tot 2,54). Er was een afname van depressieve symptomen: odds ratio van 1,69 (95% BI 1,39 tot 2,06). Er kon geen significante correlatie tussen de dosis vitamine B6 en de effectiviteit worden aangetoond. De auteurs besluiten uit deze meta-analyse dat vitamine B6 vanaf een dosis van 100 mg/dag mogelijk effectief is bij vrouwen met PMS.

SSRI's

Het globale gemiddelde verschil van behandeling van SSRI versus placebo was -1,066 (95% BI -1,381 tot -0,750) en komt overeen met een odds ratio van 6,91 (95% BI 3,90 tot 12,2). Er was geen significant verschil tussen verbetering van lichamelijke symptomen versus gedragssymptomen. Evenmin was er een significant verschil tussen studies met continue en intermitterende medicatietoediening, noch tussen studies met en zonder placebo-inlooperperiode. Studies die SSRI's vergeleken met een ander antidepressivum toonden geen significant verschillend effect vergeleken met studies die dat niet deden. In

de groepen met actieve medicatie staakten 2,5 maal meer vrouwen de medicatie omwille van nevenwerkingen. De meest voorkomende nevenwerkingen waren nausea, insomnia, slaperigheid en droge mond. Uit deze meta-analyse besluiten de auteurs dat SSRI's een effectieve en veilige eerstelijnsbehandeling vormen voor vrouwen met een ernstig premenstrueel syndroom.

Belangenvermenging/financiering Eén van de auteurs van deze drie meta-analyses ontving honoraria van verschillende farmaceutische bedrijven. Er was geen externe financiering voor het uitvoeren van de meta-analyses.

BESPREKING

Het cyclisch voorkomen van de symptomen (gedurende minstens drie cycli) is een essentiële voorwaarde om te spreken van PMS. Ondanks het ontbreken van enig wetenschappelijk houvast is het voorschrijven van progesteronen nog de meest gehanteerde therapie bij PMS. Maar liefst 50 tot 60% van de huisartsen in de Angelsaksische landen gebruikt deze therapie als eerste keuze. Werkt het ook? WYATT et al besluiten uit een meta-analyse van veertien gerandomiseerde onderzoeken met progesteron of progestagenen dat er klinisch geen belangrijk verschil is tussen *progesteron/ progestagenen* en een placebo. Wat helpt dan wel bij vrouwen met PMS?

Een andere systematische review van WYATT et al van negen gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken kwam tot het besluit dat een dagelijkse dosis van 50 tot 100 mg *vitamine B6* vooral globaal de verschijnselen van PMS verlicht (OR=2,32; meer dan een tweevoudige afname ten opzichte van placebo) en ook de affectieve verschijnselen draaglijk maakt (OR=1,69; een tweederde verlichting ten opzichte van placebo). Een mogelijke verklaring voor dit fenomeen is dat pyridoxine (vitamine B6) een co-enzym is voor de biosynthese van dopamine en serotonine. Maar dat verklaart nog niet het effect op de somatische verschijnselen. Opvallend is ook dat er geen dosisrespons is vastgesteld. Een hogere concentratie van vitamine B6 leidde immers niet tot een groter effect. Vanaf hoge dagelijkse dosissen (>2.000 mg) kan er overigens neuropathie optreden. Bij de aanbevolen dosering (50 tot 100 mg per dag) is het product weinig schadelijk en werden vrijwel geen nevenwerkingen gerapporteerd (1 op 940 vrouwen). Ondanks deze duidelijke besluiten van de systematische review blijft de vraag of vitamine B6 wel degelijk werkt. PMS is immers erg gevoelig voor een placebobehandeling en dat verhoogt de grootte van het effect bij een interventieonderzoek. Maar ook drie van de vier **cross-over** onderzoeken lieten een significant effect zien, wat aangeeft dat er wel degelijk meer in zit dan een zuivere placebo-factor.

Gezien de actuele hypothese omtrent PMS lijkt een onderzoek naar het effect van *Selectieve Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRI's)* beloftevol. De systematische review van DIMMOCK et al analyseerde vijftien studies (waarvan zes met cross-over opzet) bij 570 vrouwen met actief product en 435 met placebo. Alleen vrouwen met ernstige vormen van PMS, dit wil

zeggen een invaliderende vorm van PMS met ernstige depressieve verschijnselen die het normaal functioneren onmogelijk maakt, werden in deze studies geïnccludeerd. De meta-analyse toonde een OR ten voordele van SSRI's van 6,9. Zowel de fysieke als de affectieve symptomen verbeterden onder therapie met SSRI's. Wel was de inclusie bij 13 van de 15 onderzoeken vooral gericht op de affectieve symptomen. Om het placebo-effect zoveel mogelijk te verkleinen, hadden vier onderzoeken een 'placebo run-in period': gedurende enkele cycli kregen alle vrouwen eerst een placebo (**enkelblind**). Wie duidelijk baat had bij een placebo-therapie werd niet in het verdere onderzoek opgenomen. De vier onderzoeken met deze extra voorzorg voor placebo-effecten lieten nog een significant effect zien van de SSRI's op PMS.

Een effectieve therapie gaat vaak gepaard met belangrijke nevenwerkingen. En dat is niet anders bij de SSRI's voor PMS. Het staken van de therapie wegens nevenwerkingen kwam 2,5 maal vaker voor vergeleken met de placebo-arm. Vooral slapeloosheid, gastro-intestinale klachten, moeheid, concentratiestoornissen en verminderd libido waren de meest geciteerde nevenwerkingen. Het intermitterend gebruik van SSRI's (enkel tijdens de luteale fase) deed de nevenwerkingen afnemen en had geen negatief effect op de verbetering van PMS. SSRI's hebben al een duidelijk effect na enkele dagen en dit in tegenstelling tot de behandeling van depressieve stoornissen. De twee best bestudeerde producten zijn fluoxetine (20 mg per dag) en sertraline (10 tot 30 mg per dag).

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



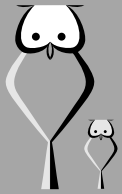
Bij premenstruele spanning zonder verstoring van het dagelijks leven is een medicamenteuze therapie niet aangewezen. Bij een premenstrueel syndroom met verstoring van het functioneren is het dagelijks toedienen van vitamine B6 (50 tot 100 mg per dag) de eerste keuze. Voor SSRI's is alleen een effect aangetoond bij ernstige vormen van premenstrueel syndroom en vooral bij 'Premenstrual Dysphoric Disorder'. Er is geen plaats voor progesteron of progestagenen in de behandeling van premenstrueel syndroom.

De redactie

- Literatuur**
- 1 HARPER DM. Commentary on "Review: Vitamin B6 is beneficial in the premenstrual syndrome." *Evidence-Based Medicine* 1999;Nov-Dec:182. Comment on: WYATT KM, DIMMOCK PW, JONES PW, O'BRIEN PM. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375-81.
 - 2 SMITH RC. Commentary on "Review: Selective serotonin reuptake inhibitors reduce symptoms in premenstrual syndrome." *Evidence-Based Medicine* 2001;4:43. Comment on: DIMMOCK PW, WYATT KM, JONES PW, et al. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-36.

minerva

kort



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

Sildenafil: risico bij mannen met coronaire pathologie?

ARRUDA-OLSON AM, MAHOMEY DW, NEHRA A, et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. A randomized crossover trial. JAMA 2002;287:719-25.

Duiding P. CHEVALIER

Samenvatting Erectiestoornissen vormen een veel voorkomende klacht (ongeveer 30 miljoen mannen in de Verenigde Staten) waarmee vooral mannen van middelbare leeftijd met coronaire hartziekte worden geconfronteerd. Momenteel wordt hiervoor meestal sildenafil voorgeschreven. Het verband tussen het optreden van acute cardiovasculaire aandoeningen en het gebruik van sildenafil is onderwerp van veel discussie. Bij mannen behandeld met sildenafil werden in verschillende landen overlijdens gerapporteerd.

De risicofactoren voor erectiestoornissen en coronaire hartziekte zijn vergelijkbaar: leeftijd, diabetes mellitus, arteriële hypertensie en roken. Het is bekend dat fysieke inspanning, zoals tijdens seksuele betrekkingen, klinisch manifeste coronaire ischemie kan uitlokken. Verhoogt het gebruik van sildenafil dit risico?

Deze prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie evalueert de cardiovasculaire effecten van sildenafil bij mannen tijdens de inspanning. De studie liep over acht maanden in een ambulante referentiecentrum. Bij 105 mannen tussen 43 en 87 jaar (gemiddeld 66 jaar) met een erectiele disfunctie en een bevestigde of zeer waarschijnlijke coronaropathie werden met een interval van één tot drie dagen (gemiddeld 24 uur) twee inspanningsechocardiogrammen (met fiets) afgenomen, telkens één uur na het innemen van sildenafil of placebo. In 92% van de gevallen was de dosis sildenafil 50 mg en in 8% van de gevallen 100 mg. Het echocardiogram was bedoeld om het hemodynamisch effect van sildenafil te beoordelen. Tevens werd de arteriële bloeddruk gemeten, de hartfrequentie bepaald en een electrocardiogram afgenomen.

In vergelijking met placebo stelden de onderzoekers geen significante verandering vast van de hartfrequentie bij inspanning, noch van de mobiliteit van de hartwand of de ejectionfracctie. Men registreerde in de sildenafilgroep een vermindering van systolische bloeddruk van 7 mm Hg (95% BI -9 tot -4; $p < 0,001$) zonder verandering van de diastolische bloeddruk. De auteurs concluderen dat bij mannen met een stabiele coronaropathie sildenafil geen effect heeft op de symptomen, de duur van de inspanning en het ontstaan of verergeren van inspanningsgebonden coronaire ischemie, vastgesteld met behulp van inspanningsechografie.

Bespreking Geeft deze studie een duidelijk antwoord op de vraag of het gebruik van sildenafil voor erectiestoornissen bij mannen, in het bijzonder bij mannen met coronaire hartziekte, een klinisch risico inhoudt?

De studie beperkt zich tot het evalueren van de cardiovasculaire effecten van sildenafil bij de man met stabiele coronaropathie die nog in staat is een inspanning te leveren van ongeveer 4,5 MET (Metabolic Equivalent Tasks) onder sildenafil en van ongeveer 4,6 MET onder placebo. De inspanning geleverd tijdens seksuele betrekkingen met een vaste partner gedurende maximaal 30 seconden, wordt geschat op 3,3 tot 3,4 MET¹ of 2-3 MET tot 5-6 MET al naargelang van de houding bij coïtus². Deze inspanning is vergelijkbaar met strijken, 2 km wandelen over een vlak terrein, behangen, een partijtje golfen of tuinieren³. Een guideline van het 'American College of Cardiology' en de 'American Heart Association' suggereert dat wanneer een patiënt *geen* tekens van ischemie vertoont op een inspanningselektrocardiogram tijdens een inspanning van 5 tot 6 MET, de kans op het ontwikkelen van coronaire ischemie tijdens seksuele betrekkingen gering is⁴. In deze studie van ARRUDA-OLSON et al. vertoonden 11% van de patiënten uit de sildenafilgroep en 16% van de patiënten uit de placebogroep een positief inspanningselektrocardiogram. Volgens de criteria van de hierboven geciteerde richtlijn mogen deze mannen dus niet zomaar beschouwd worden als zouden zij een gering risico hebben tot het ontwikkelen van coronaire ischemie tijdens seksuele betrekkingen. Deze studie bezit een power van 80% om met de criteria van inspanningsechografie een significant verschil tussen twee behandelingen aan te tonen. Maar zij heeft, zoals de auteurs verder toegeven, onvoldoende power om de impact van de behandelingen op klinische situaties te evalueren.

De exclusiecriteria van de studie waren: astma, ernstige aortastenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie, instabiele angor, recent myocardinfarct (minder dan één maand), significante aritmie of voorkamerfibrillatie, congestief hartfalen, leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of een systolische bloeddruk van minder dan 90 mm Hg, behandeling met dipyridamol, theofylline, erythromycine en cimetidine. Een behandeling met nitraten met vertraagde afgifte diende minstens 72 uur voor de test te worden gestopt. In de studies die werden uitgevoerd om sildenafil op de markt te krijgen, werden ook alcoholisten, personen met een actief peptisch ulcus en een proliferatieve diabetische retinopathie uitgesloten⁵. De combinatie van sildenafil met nitraatderivaten is gecontraïndiceerd (risico van hypotensie, verergering van coronaire ischemie met risico op acuut coronair accident). Eveneens gecontraïndiceerd zijn combinaties met molsidomine en linsidomine⁶.

Hoewel bij centra voor geneesmiddelenbewaking overlijdens werden geregistreerd van patiënten die sildenafil gebruikten, is het daarentegen niet mogelijk om een verhoogde incidentie van fataal infarct of coronaire ischemie door gebruik van sildenafil te bevestigen⁷⁻¹⁰.

Er bestaat veel bias (onder andere een gebrekkige melding van potentiële gevallen). Een herziening van de wetenschappelijk bijsluiter dringt zich op. Er bestaan risicogroepen van patiënten bij wie sildenafil niet werd getest en bij wie gevaarlijke medicamenteuze interacties mogelijk zijn.

Besluit Het vaststellen van een erectiestoornis moet een aanleiding zijn om het cardiovasculaire risico van de patiënt te bepalen en om de patiënt te motiveren om zijn risico's te beperken. Deze studie levert, evenmin als andere studies, geen bewijs voor de klinische veiligheid van sildenafil bij patiënten met coronaire hartziekte.

Financiering/belangenvermenging Deze studie werd gefinancierd door de 'Mayo Foundation' en de 'American Heart Association'. Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 BOHLEN JG, HELD JP, SANDERSON MO, PATTERSON RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984;144:1745-8.
 - 2 WILSON P, FARDAY P, FROELICHER V (EDS). Cardiac rehabilitation: adult fitness and exercise testing. Philadelphia: Lea Febiger, 1981:333-53.
 - 3 MEULEMAN E, KINGMA J. Medicamenteuze behandeling van erectiestoornissen bij cardiovasculair belaste patiënten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:167-71.
 - 4 CHETLIN M, HUTTER A, BRINDIS R, et al. Use of sildenafil (Viagra®) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999;99:168-77.
 - 5 Management of erectile dysfunction. *Therapeutics Letter* 1999. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter.html>
 - 6 LRP Interactions médicamenteuses: nouveautés 2002. *Revue Prescrire* 2002;22(229):437.
 - 7 FDA Postmarketing safety of sildenafil citrate (Viagra®) 1998. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm>
 - 8 VIAGRA® Important prescribing information. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/prescrib.pdf>
 - 9 MONTASTRUC J. Risques cardiovasculaires du sildénafil (Viagra®)? *Revue Prescrire* 2001;21(222):790.
 - 10 SHAKIR SAW, WILTON LV, BOSCHIER A, et al. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001;322:651-2.

Adjuverende radiotherapie bij rectale kanker

COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.

Duiding M. PEETERS

Samenvatting Deze studie is een meta-analyse van 22 gerandomiseerde studies die het effect van (pre- of postoperatieve) radiotherapie bij rectumcarcinoom vergelijkt met enkel chirurgie. Men weet immers dat de kans op lokaal recidief in deze laatste groep varieert tussen 8 en 25%. De studies opgenomen in deze meta-analyse zijn gestart vóór 1987. De adjuverende therapie in deze studies bestond enkel uit radiotherapie en dit in verschillende doses per fractie en totaal aantal fracties. De gegevens van 8.507 patiënten werden verzameld waarvan 6.350 in de preoperatieve en 2.157 in de postoperatieve studies. Zowel in de pre- als de postoperatieve radiotherapiegroep zag men een significante reductie van het jaarlijks recidiefrisico, respectievelijk met 46 en 37%. Dit resulteerde in een significante daling van de kanker-

Er bestaat veel bias (onder andere een gebrekkige melding van potentiële gevallen). Een herziening van de wetenschappelijk bijsluiter dringt zich op. Er bestaan risicogroepen van patiënten bij wie sildenafil niet werd getest en bij wie gevaarlijke medicamenteuze interacties mogelijk zijn.

Besluit Het vaststellen van een erectiestoornis moet een aanleiding zijn om het cardiovasculaire risico van de patiënt te bepalen en om de patiënt te motiveren om zijn risico's te beperken. Deze studie levert, evenmin als andere studies, geen bewijs voor de klinische veiligheid van sildenafil bij patiënten met coronaire hartziekte.

Financiering/belangenvermenging Deze studie werd gefinancierd door de 'Mayo Foundation' en de 'American Heart Association'. Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 BOHLEN JG, HELD JP, SANDERSON MO, PATTERSON RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984;144:1745-8.
 - 2 WILSON P, FARDAY P, FROELICHER V (EDS). Cardiac rehabilitation: adult fitness and exercise testing. Philadelphia: Lea Febiger, 1981:333-53.
 - 3 MEULEMAN E, KINGMA J. Medicamenteuze behandeling van erectiestoornissen bij cardiovasculair belaste patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:167-71.
 - 4 CHETLIN M, HUTTER A, BRINDIS R, et al. Use of sildenafil (Viagra®) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999;99:168-77.
 - 5 Management of erectile dysfunction. *Therapeutics Letter* 1999. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter.html>
 - 6 LRP Interactions médicamenteuses: nouveautés 2002. *Revue Prescrire* 2002;22(229):437.
 - 7 FDA Postmarketing safety of sildenafil citrate (Viagra®) 1998. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm>
 - 8 VIAGRA® Important prescribing information. <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/prescrib.pdf>
 - 9 MONTASTRUC J. Risques cardiovasculaires du sildénafil (Viagra®)? *Revue Prescrire* 2001;21(222):790.
 - 10 SHAKIR SAW, WILTON LV, BOSCHIER A, et al. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001;322:651-2.

Adjuverende radiotherapie bij rectale kanker

COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.

Duiding M. PEETERS

Samenvatting Deze studie is een meta-analyse van 22 gerandomiseerde studies die het effect van (pre- of postoperatieve) radiotherapie bij rectumcarcinoom vergelijkt met enkel chirurgie. Men weet immers dat de kans op lokaal recidief in deze laatste groep varieert tussen 8 en 25%. De studies opgenomen in deze meta-analyse zijn gestart vóór 1987. De adjuverende therapie in deze studies bestond enkel uit radiotherapie en dit in verschillende doses per fractie en totaal aantal fracties. De gegevens van 8.507 patiënten werden verzameld waarvan 6.350 in de preoperatieve en 2.157 in de postoperatieve studies. Zowel in de pre- als de postoperatieve radiotherapiegroep zag men een significante reductie van het jaarlijks recidief risico, respectievelijk met 46 en 37%. Dit resulteerde in een significante daling van de kanker-

gerelateerde mortaliteit. Om dit effect te bekomen is een preoperatieve, biologische dosis van minstens 30 Gy nodig. Er werd weinig verschil in globale overleving (62% versus 63% mortaliteit) gevonden tussen de radiotherapiegroep en de groep die enkel chirurgisch werd behandeld. Dit is het gevolg van de hogere niet-oncologische mortaliteit in de radiotherapiegroep, zeker tijdens het eerste jaar na de behandeling. Verrassend genoeg werd ook geen duidelijk verhoogde kans op curatieve resectie in de preoperatieve radiotherapiegroep gevonden. Vermoedelijk heeft dit te maken met de korte periode tussen preoperatieve radiotherapie en chirurgie in sommige studies.

Het besluit van de auteurs is dat er een reëel voordeel is van preoperatieve radiotherapie en dit voornamelijk bij jonge hoogrisico patiënten. Bij de andere potentiële kandidaten moet men steeds rekening houden met de morbiditeit (mortaliteit) ten gevolge van deze therapie.

Bespreking De behandeling van het rectumcarcinoom is, zowel voor diagnostiek als voor therapie, de laatste jaren een prototype van een multidisciplinaire aanpak geworden. Naast het toevoegen van behandelingen, radio- en/ of chemotherapie, heeft ook de chirurgie de prognose van het rectumcarcinoom rechtstreeks beïnvloed. Deze beïnvloeding kan worden verklaard door de toenemende expertise in een aantal centra maar meer nog door de introductie van de 'Total Mesorectal Excision' (hierbij wordt de tumor en het intacte mesorectum en bloc chirurgisch weggenomen) ¹. Hierdoor vindt men in de recent gepubliceerde Nederlandse studie slechts een frequentie van 8,2% voor lokale recidieven in de enkel chirurgiearm ². In oudere studies kon dit nog oplopen tot 45%.

Het doel van de verschillende therapeutische modaliteiten in het rectumcarcinoom is het verbeteren van de globale overleving, het verminderen van het lokaal recidief en preoperatieve downstaging.

Aangezien deze meta-analyse over relatief oude studies gaat, moet men de resultaten met de nodige voorzichtigheid interpreteren. Sinds 1990 wordt postoperatieve radiochemotherapie voor stadium II ($T_{3-4}N_0M_0$) en III ($T_{3-4}N_{1-3}M_0$) rectumcarcinoom in de Verenigde Staten als standaardbehandeling beschouwd ³. De combinatiebehandeling zorgt voor een bijkomende vermindering van het lokaal recidief, wat uiteindelijk resulteert in een verbetering van de globale vijfjaarsoverleving. In Europa is men eerder voorstander geweest van preoperatieve radio(chemo)therapie. Het voordeel is een verminderde kans op 'tumor seeding' (metastasering), minder acute toxiciteit, verhoogde radiosensitiviteit en meer sfinctersparend te kunnen werken. Wil men dit effect bekomen, dan is het belangrijk om voldoende tijd (zes tot acht weken) in te bouwen tussen de adjuverende behandeling en de chirurgie ⁴.

Op dit moment is de prognose van patiënten met hoogrisico rectumcarcinoom verbeterd door de multidisciplinaire aanpak. In de meeste centra wordt preoperatieve radio(chemo)therapie gevolgd door TME-chirurgie. In tegenstelling tot de gegevens uit de voorgestelde meta-analyse is de morbiditeit beperkt. Daarenboven is er niet alleen een vermindering van de lokale recidieven maar ook een verbetering in de globale overleving.

Besluit **Preoperatieve radiotherapie (gevolgd door TME-chirurgie) kan bij patiënten (voornamelijk jonge hoogrisico patiënten) met rectale kanker de overleving verbeteren en de kans op lokale recidieven reduceren.**

Belangenvermenging/financiering De auteursgroep werd financieel gesteund door het 'Imperial Cancer Research Fund', het Europese 'Biomed'-programma en de universiteiten van Birmingham en Oxford (V.K.). Geen belangenvermenging vermeld.

- Literatuur**
- 1 HEALD RJ, MORAN BJ, RYALL RDH, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
 - 2 KAPITEIJN E, MARIJNEN CAM, NAGTEGAAL ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
 - 3 National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
 - 4 FRANCOIS Y, NEMOZ CJ, BAULIEUX J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.

Calcipotriol voor chronische plaque psoriasis

ASHCROFT DM, LI WAN PO A, WILLIAMS HC, GRIFFITHS CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.

Duiding E. VAN HECKE

Samenvatting Deze meta-analyse over de behandeling van chronische plaque psoriasis met calcipotriol includeert 37 studies met in totaal 6.038 patiënten. Calcipotriol, een topisch vitamine D analoog, wordt vergeleken met placebo, andere vitamine D analogen (met name calcitriol en tacalcitol), topische corticosteroïden, koolteer, een korte dithranolkuur, UVB en een preparaat dat koolteer, allantoine en hydrocortison bevat. Calcipotriol bleek effectiever dan de andere therapieën maar even doeltreffend als behandeling met topische corticosteroïden. Calcipotriol is mogelijk zelfs effectiever dan sterke of zeer sterke corticosteroïden. Associatie van calcipotriol met topische corticosteroïden of met UVB heeft meer effect dan calcipotriol in monotherapie. Behandeling met calcipotriol geeft wel significant vaker aanleiding tot irritatie van de huid (NNH=10; 95% BI 6-34). De auteurs van deze meta-analyse concluderen dat calcipotriol even effectief is als krachtige topische corticosteroïden in de behandeling van milde tot matige chronische plaque psoriasis op termijn van acht weken. Studies op langere termijn zijn nodig om te onderzoeken of calcipotriol ook een invloed heeft op de duur van de remissies en de levenskwaliteit van de patiënten.

Bespreking Behandeling van psoriasis geeft geen genezing. De bedoeling is verbetering of zelfs volledige opklaring te bekomen in de wetenschap dat er na weken, maanden of zelfs jaren een recidief zal optreden. Patiënten met uitgebreide psoriasis worden met PUVA, UVB, Ingram-methode en varianten, algemene therapieën (methotrexaat, ciclosporine) behandeld. Patiënten met beperkte psoriasis of chronische plaque psoriasis behelpen zich met topica: corticosteroïden, teerpreparaten, dithranol of vitamine D analogen. Van deze laatste zijn er drie beschikbaar: calcipotriol, calcitriol en tacalcitol. De preparaten zijn evenals corticosteroïden cosmetisch aanvaardbaar, wat niet het geval is met teer of dithranol. Deze zijn prijzig (de andere daarentegen goedkoop) en werken irriterend, waardoor het gebruik in

Belangenvermenging/financiering

De auteursgroep werd financieel gesteund door het 'Imperial Cancer Research Fund', het Europese 'Biomed'-programma en de universiteiten van Birmingham en Oxford (V.K.). Geen belangenvermenging vermeld.

Literatuur

- 1 HEALD RJ, MORAN BJ, RYALL RDH, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
- 2 KAPITEIJN E, MARIJNEN CAM, NAGTEGAAL ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- 3 National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
- 4 FRANCOIS Y, NEMOZ CJ, BAULIEUX J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-402.

Calcipotriol voor chronische plaque psoriasis

ASHCROFT DM, LI WAN PO A, WILLIAMS HC, GRIFFITHS CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.

Duiding

E. VAN HECKE

Samenvatting

Deze meta-analyse over de behandeling van chronische plaque psoriasis met calcipotriol includeert 37 studies met in totaal 6.038 patiënten. Calcipotriol, een topisch vitamine D analoog, wordt vergeleken met placebo, andere vitamine D analogen (met name calcitriol en tacalcitol), topische corticosteroïden, koolteer, een korte dithranolkuur, UVB en een preparaat dat koolteer, allantoine en hydrocortison bevat. Calcipotriol bleek effectiever dan de andere therapieën maar even doeltreffend als behandeling met topische corticosteroïden. Calcipotriol is mogelijk zelfs effectiever dan sterke of zeer sterke corticosteroïden. Associatie van calcipotriol met topische corticosteroïden of met UVB heeft meer effect dan calcipotriol in monotherapie. Behandeling met calcipotriol geeft wel significant vaker aanleiding tot irritatie van de huid (NNH=10; 95% BI 6-34). De auteurs van deze meta-analyse concluderen dat calcipotriol even effectief is als krachtige topische corticosteroïden in de behandeling van milde tot matige chronische plaque psoriasis op termijn van acht weken. Studies op langere termijn zijn nodig om te onderzoeken of calcipotriol ook een invloed heeft op de duur van de remissies en de levenskwaliteit van de patiënten.

Bespreking

Behandeling van psoriasis geeft geen genezing. De bedoeling is verbetering of zelfs volledige opklaring te bekomen in de wetenschap dat er na weken, maanden of zelfs jaren een recidief zal optreden. Patiënten met uitgebreide psoriasis worden met PUVA, UVB, Ingram-methode en varianten, algemene therapieën (methotrexaat, ciclosporine) behandeld. Patiënten met beperkte psoriasis of chronische plaque psoriasis behelpen zich met topica: corticosteroïden, teerpreparaten, dithranol of vitamine D analogen. Van deze laatste zijn er drie beschikbaar: calcipotriol, calcitriol en tacalcitol. De preparaten zijn evenals corticosteroïden cosmetisch aanvaardbaar, wat niet het geval is met teer of dithranol. Deze zijn prijzig (de andere daarentegen goedkoop) en werken irriterend, waardoor het gebruik in

het gezicht en de lichaamsplooiën wordt beperkt. Resorptie via de huid is mogelijk en beperkt de ingesmeerde oppervlakte. Een gebruik van maximaal 100 g topicum per week wordt aangeraden. De auteurs van deze review besluiten dat chronische plaque psoriasis met geringe uitbreiding een goede indicatie is voor het gebruik van vitamine D analogen. Dermatologen merken echter op dat patiënten niet zo enthousiast zijn als dit artikel wel pretendeert. Patiënten haken af omdat zij het product niet werkzaam genoeg vinden. Hoe kan dit verschil worden verklaard?

Een eerste reeks opmerkingen vloeit voort uit de opzet van de studies zelf. Er zijn strenge inclusiecriteria en er is de positieve ingesteldheid van de deelnemers, zowel patiënten als onderzoekers. De sponsoring door de fabrikant beperkt zich niet tot het verstrekken van de medicatie en het betalen van onkosten en erelonen. De firma ontwerpt de studie, verwerkt de gegevens en doet de rapportage. Deze studies worden vaak niet gepubliceerd in het reguliere circuit van wetenschappelijke tijdschriften. In dit artikel wordt gerefereerd aan 25 publicaties, waarvan er zes zijn voorgesteld in satellietsymposia bij congressen, zes gepubliceerd als supplement bij tijdschriften, twaalf 'abstracts' en twee 'letters'. In de bibliotheek van de huidaankliniek vonden we tien artikels van de 25 waarvan slechts vier echte artikels bleken te zijn.

MASON et al wijzen in een andere systematische review op methodologische tekortkomingen in de beschikbare studies¹. Zij wijzen op het feit dat er onvoldoende gegevens zijn (onder andere over de financieringsbronnen) en dat 'verbetering' onvoldoende objectief geëvalueerd kan worden. Hierdoor kan het behandelingsresultaat van een product in een voordeliger daglicht komen te staan dan het in werkelijkheid is.

Een belangrijke factor die tot discrepantie tussen de interpretatie van onderzoeker en patiënt leidt, is evenwel van een andere aard. De onderzoeker heeft nood aan een objectieve parameter om een behandelingsresultaat te beoordelen. Dit wordt voor psoriasis gegeven door de PASI of 'Psoriasis Area and Severity Index'². Er wordt rekening gehouden met zowel de oppervlakte (area) als de ernst (severity) van de psoriasis. PASI varieert tussen 0 (geen psoriasis) tot 72 (het ganse lichaam ingenomen door zeer ernstige psoriasis). Een chronische plaque psoriasis van ellebogen en knieën met felrode, flink geïnfilteerde en sterk schilferende plekken geeft een PASI van 7,2. Indien na behandeling de infiltratie en de schilfering verdwenen zijn maar de roodheid gebleven is, bedraagt de PASI 2,4. De PASI is dan gedaald met 66%. Voor de patiënt is het in feite een lelijke rood schilferende plek vervangen door een even storende helrode plek. De door de onderzoeker waargenomen objectieve verbetering is in de ogen van de patiënt helemaal geen verbetering.

Besluit **Het effect van calcipotriol in de behandeling van chronische plaque psoriasis is slechts onderzocht tijdens een korte periode (zes tot acht weken). Door de nevenwerkingen (vooral die in monotherapie optreden) en het gebrek aan langetermijnresultaten lijkt calcipotriol slechts aangewezen bij chronische plaque psoriasis van *beperkte* omvang.**

Belangenvermenging/financiering Deze systematische review werd gefinancierd door de firma Boots Healthcare. Drie van de vier auteurs zijn verbonden aan firma's die calcipotriol produceren.

- Literatuur**
- 1 MASON J, MASON AR, CORK MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
 - 2 FREDRIKSSON T, PETTERSON U. Severe psoriasis. *Dermatologica* 1978;157:238-44.

Gebruikte productnamen

Calcipotriol: Daivonex®

Calcitriol: Silkis®

Tacalcitol: Curatoderm®

Dithranol: niet in België gecommmercialiseerd

Klinisch diagnostisch instrument voor enkeltrauma bij kinderen

BOUTIS K, KOMAR L, JAMARILLO D, et al. Sensitivity of a clinical examination to predict need for radiography in children with ankle injuries: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2118-21.

Duiding P. WYFFELS

Samenvatting Bij kinderen met een enkeltrauma wordt meestal routinewijds beeldvorming aangevraagd. Deze studie onderzocht de **predictieve waarde** van een klinisch onderzoek om laagrisico traumata te onderscheiden van hoogrisico traumata. Beeldvorming zou hierbij niet meer nodig zijn omdat de behandeling en de genezing niet wordt beïnvloed door de beeldvorming. Men wilde tevens nagaan of bijgevolg geen reductie zou optreden van het aantal radiografieën en dit in tegenstelling met wat de 'Ottawa Ankle Rules' (OAR) aanbevelen. Kinderen kunnen immers onvoldoende coöperatief zijn en willen bijvoorbeeld niet steunen op de gekwetste enkel. Dit is ook het geval bij een relatief onbelangrijk trauma dat een spontaan herstel zou kennen. Als we de OAR toepassen, zou in dergelijke gevallen een radiografie noodzakelijk zijn.

Het laagrisico onderzoek werd gedefinieerd als geïsoleerde pijn en/ of drukpijn (met of zonder oedeem of ecchymose) van de distale fibula onder de gewrichtslijn van het bovenste spronggewricht en/ of ter hoogte van de dichtbij gelegen ligamenten (talofibulare anterieus, calcaneofibulare en talofibulare posterius). Alle andere bevindingen werden geklasseerd als hoogrisico. Er werden 607 kinderen tussen 3 en 16 jaar oud geïncludeerd in twee pediatrie spoedopnamediensten van universitaire ziekenhuizen. Geen van de 381 kinderen met laagrisico onderzoek had een hoogrisico fractuur (negatieve predictieve waarde 100%; 95% BI 99,2-100% en **sensitiviteit** 100%; 95% BI 93,3 tot 100%). Radiografieën waren niet nodig bij 62,8% van de kinderen (met een laagrisico onderzoek) in vergelijking met een reductie van slechts 12% bij toepassing van de OAR. De auteurs besluiten dat met een klinisch laagrisico onderzoek bij kinderen met een enkeltrauma 100% van de hoogrisico aandoeningen onderscheiden kunnen worden.

Bespreking Deze **prospectieve** studie behandelt een belangrijke en zinvolle onderzoeksvraag met name de nood aan beeldvorming bij het enkeltrauma van het kind. De 'Ottawa Ankle Rules' (OAR) achten een radiografie noodzakelijk wanneer de patiënt geen vier stappen kan zetten kort

- Literatuur**
- 1 MASON J, MASON AR, CORK MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
 - 2 FREDRIKSSON T, PETTERSON U. Severe psoriasis. *Dermatologica* 1978;157:238-44.

Gebruikte productnamen

Calcipotriol: Daivonex®

Calcitriol: Silkis®

Tacalcitol: Curatoderm®

Dithranol: niet in België gecommmercialiseerd

Klinisch diagnostisch instrument voor enkeltrauma bij kinderen

BOUTIS K, KOMAR L, JAMARILLO D, et al. Sensitivity of a clinical examination to predict need for radiography in children with ankle injuries: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2118-21.

Duiding P. WYFFELS

Samenvatting Bij kinderen met een enkeltrauma wordt meestal routinegewijs beeldvorming aangevraagd. Deze studie onderzocht de **predictieve waarde** van een klinisch onderzoek om laagrisico traumata te onderscheiden van hoogrisico traumata. Beeldvorming zou hierbij niet meer nodig zijn omdat de behandeling en de genezing niet wordt beïnvloed door de beeldvorming. Men wilde tevens nagaan of bijgevolg geen reductie zou optreden van het aantal radiografieën en dit in tegenstelling met wat de 'Ottawa Ankle Rules' (OAR) aanbevelen. Kinderen kunnen immers onvoldoende coöperatief zijn en willen bijvoorbeeld niet steunen op de gekwetste enkel. Dit is ook het geval bij een relatief onbelangrijk trauma dat een spontaan herstel zou kennen. Als we de OAR toepassen, zou in dergelijke gevallen een radiografie noodzakelijk zijn.

Het laagrisico onderzoek werd gedefinieerd als geïsoleerde pijn en/ of drukpijn (met of zonder oedeem of ecchymose) van de distale fibula onder de gewrichtslijn van het bovenste spronggewricht en/ of ter hoogte van de dichtbij gelegen ligamenten (talofibulare anterieus, calcaneofibulare en talofibulare posterius). Alle andere bevindingen werden geklasseerd als hoogrisico. Er werden 607 kinderen tussen 3 en 16 jaar oud geïncludeerd in twee pediatrie spoedopnamediensten van universitaire ziekenhuizen. Geen van de 381 kinderen met laagrisico onderzoek had een hoogrisico fractuur (negatieve predictieve waarde 100%; 95% BI 99,2-100% en **sensitiviteit** 100%; 95% BI 93,3 tot 100%). Radiografieën waren niet nodig bij 62,8% van de kinderen (met een laagrisico onderzoek) in vergelijking met een reductie van slechts 12% bij toepassing van de OAR. De auteurs besluiten dat met een klinisch laagrisico onderzoek bij kinderen met een enkeltrauma 100% van de hoogrisico aandoeningen onderscheiden kunnen worden.

Bespreking Deze **prospectieve** studie behandelt een belangrijke en zinvolle onderzoeksvraag met name de nood aan beeldvorming bij het enkeltrauma van het kind. De 'Ottawa Ankle Rules' (OAR) achten een radiografie noodzakelijk wanneer de patiënt geen vier stappen kan zetten kort

na het trauma of tijdens het onderzoek, of wanneer drukpijn bestaat ter hoogte van de distale laterale malleolus achterzijde of -tip. Dit is echter moeilijk toepasbaar bij kinderen. Hun medewerking is veelal onvoldoende en omdat ze bang zijn, willen ze vaak niet op de aangedane ledemaat staan. De toepassing van de OAR resulteert bijgevolg in veelvuldige aanvragen voor radiografie.

Onnodige beeldvorming bij kinderen veroorzaakt onnodige straling, overbodige uitgaven en langere wachttijden in radiologieafdelingen. Dit artikel toont aan dat met een eenvoudig klinisch onderzoek een belangrijke groep kinderen (62,5%) met een enkeltrauma van radiografie gespaard kan blijven. De opzet van het onderzoek is correct en met zinvolle exclusiecriteria. Het biedt een redelijk alternatief voor kinderen bij wie de OAR moeilijk toepasbaar zijn. De OAR blijven weliswaar gelden voor volwassenen². De studie werd echter uitgevoerd in een universitair ziekenhuis waar orthopedisch chirurgen de onderzoekstechnieken aan de spoedartsen leerden.

De internationaal erkende en geïmplementeerde OAR worden op spoedafdelingen in Vlaanderen bijna niet toegepast. Dit blijkt uit een enquête ter zake van Test-Aankoop. Toch kan een eenvoudig klinisch onderzoek een goede leidraad zijn voor de huisarts of de spoedarts die een beslissing moet nemen of al dan niet verdere investigatie nodig is. Dit onderzoek is hoe dan ook makkelijk implementeerbaar in de praktijk. Een kind met een enkeltrauma kan in eerste instantie dan perfect door de huisarts klinisch worden benaderd. Slechts in één derde van de gevallen moet worden verwezen voor radiografie. Twee derde van de patiëntjes kunnen conservatief en zonder beeldvorming door de huisarts worden behandeld zonder kans op missen van belangrijke fracturen.

Besluit Er bestaat tot op heden nog geen gevalideerd klinisch diagnostisch instrument om te bepalen of bij kinderen met een enkeltrauma radiografie nodig is. Het klinisch onderzoek in deze studie is niet getoetst in de huisartspraktijk. Verder onderzoek in de huisartspraktijk is nodig om uitspraken te kunnen doen over de bruikbaarheid van een dergelijk klinisch instrument voor huisartsen.

Belangenvermenging/financiering Niet vermeld.

- Literatuur**
- 1 GOUDSWAARD AN, THOMAS S, VAN DEN BOSCH WJHM, et al. NHG-Standaard Enkeldistorsie. *Huisarts Wet* 2000;43:32-7.
 - 2 WYFFELS P, DE NAEYER P, VAN ROYEN P. WVVH Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering: Enkeldistorsie. *Huisarts Nu* 2000;29:382-93.



Verklarende woordenlijst

Cross-over studie Bij een cross-over studie worden de onderzochte personen in twee groepen verdeeld. De eerste groep krijgt eerst behandeling A en vervolgens behandeling B, terwijl de tweede groep in omgekeerde volgorde wordt behandeld. Een voordeel van deze onderzoeksopzet is dat het aantal proefpersonen dat nodig is om een effect te meten, klein is. Een kritiek op dit ontwerp is dat het effect van de eerste behandeling mogelijk nog niet is uitgewerkt wanneer de tweede behandeling al wordt gestart. Om deze reden wordt na behandeling met het eerste product meestal een 'wash-out periode' ingelast.

Enkelblind (*Engels: single blind*)

In een enkelblinde opzet is de onderzoeker/ behandelend arts wel en de patiënt niet op de hoogte van de toegediende behandeling.

Fixed-effects en Random-effects model Indien er geen statistische heterogeniteit kan worden aangetoond, kan men bij meta-analyse gebruikmaken van het **fixed effects model**. Dit model is gebaseerd op de veronderstelling dat er slechts één vaste onderliggende waarde voor het effect bestaat. De verschillende effecten die in studies worden gevonden, zijn volgens dit model slechts aan het toeval te wijten.

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies, kan men bij analyse gebruikmaken van het **random effects model**. Dit is een statistisch model ontwikkeld voor meta-analyse door DER SIMONIAN & LAIRD (1986). Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op werkelijke variatie tussen de studies. Het uitgangspunt van het 'random effects' model is dat er een 'populatie' van mogelijke effecten bestaat met een verdeling rond een gemiddeld globaal effect.

Indien de studies homogeen zijn, komen de resultaten van analyse volgens het 'random effects' model overeen met de resultaten berekend volgens het 'fixed effects' model.

Funnelplot Een funnelplot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiervoor wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek vertoont een trechtersvorm (*Engels: funnel*) waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt aan dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord). Zie ook publicatiebias.

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

Jadad-score Door Jadad werd een schaal ontwikkeld om de kwaliteit van RCT's te bepalen. Men scoort op vier methodologische criteria: randomisatie, blindering en de vermelding van drop-outs (patiënten die uitvallen) en withdrawal (patiënten die stoppen met medicatie).

MET (*Metabolic Equivalent Tasks*)

Gedurende activiteit (inspanning, werk) is de energiebehoefte van het lichaam verhoogd. De toename boven het basaalmetabolisme (BMR of 'basal metabolic rate') wordt gemeten met behulp van het metabole equivalent (MET). Een MET is een veelvoud van het basaal metabolisme uitgedrukt in gebruik van zuurstof per kg lichaamsgewicht per minuut. 1 MET is ongeveer gelijk aan 3,6 ml zuurstof per kg lichaamsgewicht per minuut. Voor een gemiddelde volwassen man geldt: lichte inspanning = 1,6 tot 3,9 METs en zeer zware inspanning = 8,0 tot 9,9 METs.

Multicenter studie Dit is een studie waaraan meerdere centra meewerken. Een centrum kan een ziekenhuis, kliniek of huisartspraktijk zijn. Alle centra passen hetzelfde onderzoeksprotocol toe. De resultaten van alle centra worden samengevoegd en als één studie geanalyseerd.

Number Needed to Harm (NNH) Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst (dit wil zeggen een schadelijke nevenwerking of dood) ten gevolge van een interventie. De NNH wordt als volgt berekend: $1/ARR$ van de negatieve uitkomst * 100.

Odds ratio De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds, namelijk $(a/b)/(c/d)$, ofwel ad/bc .

	Ziek	Niet ziek	
Blootgesteld	a	b	a+b
Niet blootgesteld	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Predictieve waarde (*Synoniem: voorspellende waarde*)

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

De voorspellende (predictieve) waarde van een negatieve test (*Engels: negative predictive value, NPV*) is de kans dat een persoon met een negatieve test de ziekte niet heeft of niet

zal ontwikkelen. De voorspellende waarde van een negatieve test wordt berekend door het aantal werkelijk gezonde personen met een negatieve test te delen door het totaal aantal personen met een negatieve test. *Voorspellende waarde van een negatieve test = $d / c+d$.*

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

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

Publicatiebias (*Nederlands: Vertekening*)

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren. Een niet onbelangrijke vorm van vertekening is *publicatiebias* (*Engels: publication bias*). Indien positieve onderzoeksresultaten een grotere kans op publicatie hebben dan onderzoeken met een negatief of 'niet-significant' resultaat kan men ten onrechte denken dat er een associatie of effect bestaat. Deze vorm van vertekening is belangrijk bij meta-analyses. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld het maken van een funnelplot. Zie ook funnelplot.

Sensitiviteit De sensitiviteit van een test is de proportie van werkelijk zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen).
Sensitiviteit = $a / a+c$ (Zie tabel bij predictieve waarde).

Power De power is een berekening van de kans dat de studie de nulhypothese verworpt (en dus een bestaande associatie kan aantonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef.