



MINERVA

Tijdschrift voor Evidence Based Medicine

mei 2005, volume 4, nummer 4

EDITORIAAL

EBM en financiële problemen bij de patiënt 52
P. Chevalier

MINERVA

De rol van exemestan in de behandeling van borstkanker 53
V. Renard, V. Cocquyt

Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties 55
P. De Cort

Lage dosis ramipril bij diabetische nefropathie? 57
G.A. Verposten

Veranderen van leefstijl verbetert erectiele functie bij obese mannen 59
D. Avonts

Verhogen vliegtuigreizen de kans op veneuze trombo-embolie? 61
T. Poelman

Lokale NSAID's bij artrose 63
P. Chevalier

Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux 65
L. Ferrant

VERKLARENDE WOORDENLIJST 68

EBM en financiële problemen bij de patiënt

De klinische expertise van de arts dient voornamelijk drie elementen te integreren. Ten eerste de klinische toestand van de patiënt in de door de arts gekende context, in tweede instantie de voorkeur van de patiënt en de stappen die hij al dan niet wil ondernemen en ten slotte gegevens uit de wetenschappelijke literatuur over de werkzaamheid en (relatieve) veiligheid van mogelijke interventies¹. Terwijl er vele EBM-publicaties bestaan over de klinische effecten en implicaties van interventies, wordt in de grote internationale biomedische tijdschriften veel minder vaak gepubliceerd over de voorkeuren en intenties van patiënten.

Een recente publicatie bespreekt een aspect hiervan, namelijk therapietrouw en de economische situatie van de patiënt². Men bevroeg 660 aselect gerekruteerde oudere patiënten uit de Verenigde Staten. Twee derde van de personen gaf toe dat zij in eerste instantie niets aan hun arts vertelden over hun financiële problemen en hun voornemens om een voorgeschreven behandeling niet te nemen als deze te duur zou zijn. Vijfendertig procent van hen sprak daar zelfs nooit over met hun arts. Zij vermeldden dat, in 66% van de gevallen, geen enkele hulpverlener dit probleem ooit aankaart had en 58% was van mening dat de gezondheidsdiensten hen bij dit probleem niet konden helpen. Daarentegen waren de personen die dit probleem wel met hun arts bespraken hier zeer tevreden over, ook al resulteerde dit niet altijd in een goedkopere behandeling of zochten ze naar andere manieren om de behandeling te betalen. Zij waren eenvoudigweg tevreden dat ze over hun probleem hadden kunnen praten. De organisatie van de gezondheidszorg in de Verenigde Staten is uiteraard verschillend van de onze. We kunnen de resultaten van deze studie dus niet zomaar veralgemenen naar onze situatie, maar ze kunnen ons wel aanzetten om eventuele financiële barrières in de toegankelijkheid van gezondheidszorg voor onze patiënten beter te exploreren en hiervoor een oplossing te zoeken. De prijs

van geneesmiddelen is één van deze barrières die zwaar wegen op het vaak beperkte budget van patiënten met een chronische ziekte.

Is de prijs van geneesmiddelen wel een zaak voor artsen? Vele artsen die aandacht hebben voor de problemen van hun patiënten, zijn zich ervan bewust dat zij hun sociale, humanitaire en wetenschappelijke verantwoordelijkheden moeten opnemen bij het voorschrijven van geneesmiddelen: weloverwogen en doelbewust voorschrijven, rekening houdende met de prijs van de behandeling. Bezorgdheid over een efficiënt gebruik van de publieke middelen voor gezondheidszorg sluit in vele gevallen aan bij de evidentie uit goede studies. Dit is het geval voor de medicamenteuze behandeling van hypertensie³ en het gebruik van antibiotica voor bijvoorbeeld keelpijn⁴. De keuze voor een medicament in het kader van een guideline is vaak minder duur (minder voorschriften en minder dure medicamenten). Anderzijds levert de literatuur argumenten om de beschikbare middelen (in geld en menskracht) te oriënteren naar niet-medicamenteuze behandelingen: versterking van de mantelzorg bij Alzheimerpatiënten⁵, goede toegang tot cognitieve of interpersoonlijke therapie in geval van een mineure depressie⁶, en vaak ook naar een interdisciplinaire samenwerking.

De financiële aspecten zijn slechts één van de aspecten van de 'patiënt' in evidence-based medicine. Zijn kennis en begrip van zijn eigen gezondheidstoestand, van het doel van een voorgestelde of lopende behandeling, de beleving van zijn ziekte met alle verwachtingen en angsten en de interactie met zijn verzorgers, zijn andere evenzeer belangrijke elementen die we in dit editoriaal niet hebben besproken. In de praktijk is de motivatie van patiënten om een behandeling te volgen van essentieel belang. En hiermee rekening houden in ons dagelijkse klinisch-besluitkundige handelen, dat is ook EBM.

P. Chevalier

Literatuur

1. Haynes B, Devereaux P, Guyatt G. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evidence Based Medicine* 2002;7:36-8.
2. Piette J, Heisler M, Wagner T. Cost-related medication underuse. Do patients with chronic illness tell their doctors? *Arch Intern Med* 2004;164:1749-55.
3. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
4. De Meyere M. Cefalosporines versus penicilline bij kinderen met een streptokokkenkeel. *Minerva* 2004;3(8):133-5.
5. Butler R, Carney S, Cipriani A, et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2004;12:1391-436.

De rol van exemestan in de behandeling van borstkanker

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.

Duiding: V. Renard, V. Cocquyt

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van overschakelen op exemestan versus voortzetten van behandeling met tamoxifen op de ziektevrije overleving bij postmenopauzale vrouwen die vrij bleven van een borstkankerrecidief na twee tot drie jaar adjuvante behandeling met tamoxifen?

Achtergrond

De standaard voor adjuvante hormonale behandeling van primaire hormoongevoelige borstkanker bij postmenopauzale vrouwen is toediening van tamoxifen gedurende vijf jaar. Exemestan is een derde generatie steroidale aromatase-inhibitor die de omzetting van androsteendion naar oestradiol in de perifere weefsels op een irreversibele wijze remt. Er werd reeds een statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving vastgesteld wanneer men de niet-steroidale aromatase-inhibitor anastrozol in plaats van tamoxifen als adjuvante therapie toediende ¹.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 4 742 postmenopauzale vrouwen van gemiddeld 64 jaar bij wie een unilaterale, invasieve, histologisch bevestigde borstkanker volledig werd weggenomen en nabehandeld met chemo- en radiotherapie, indien geïndiceerd. De receptorstatus van de primaire tumor was hetzij onbekend, hetzij positief voor oestrogenen en de vrouwen hadden reeds minstens twee en hoogstens drie jaar en een maand tamoxifen genomen. Exclusiecriteria waren onder andere aanwezigheid van lokaal recidief, metastasen op afstand of andere tumoren, ernstige osteoporose en gebruik van hormonale substitutietherapie vier weken voor randomisatie.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie zette de controlegroep (n=2 380) de behandeling

met tamoxifen voort en werd in de interventiegroep (n=2 362) de adjuvante behandeling vervangen door exemestan. De vrouwen werden het eerste jaar om de drie maanden onderzocht, het tweede en derde jaar om de zes maanden en daarna jaarlijks.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (tijd tot het eerste recidief lokaal of op afstand, tot een nieuwe primaire borstkanker of globale sterfte). Secundaire eindpunten waren: globale overleving, de incidentie van contralaterale borstkanker, tolerantie en borstkankervrije overleving, waarbij mortaliteit zonder diagnose van borstkanker werd uitgesloten. De analyses gebeurden volgens intention-to-treat. Er werd een Cox-regressieanalyse uitgevoerd.

Resultaten

Bij de tweede interimanalyse van deze studie werd na een mediane follow-up van 30,6 maanden vastgesteld dat de ziektevrije overleving significant hoger was in de groep die exemestan had genomen: 91,5% (95% BI 90,0 tot 92,7) voor exemestan ten opzichte van 86,8% (95% BI 85,1 tot 88,3) voor tamoxifen. Ook de borstkankervrije overleving was significant toegenomen. Er was geen significant voordeel voor de globale overleving (zie tabel). Behandeling met exemestan ging gepaard met meer diarree, gewrichtspijnen, osteoporose en visuele stoornissen, terwijl tamoxifen aanleiding gaf tot meer gynaecologische stoornissen, vaginaal bloedverlies, spierkrampen en trombo-embolische incidenten. Het optreden van ongewenste effecten was bij 138 vrouwen in de exemestangroep en 121 in de tamoxifengroep aanleiding om de medicatie te stoppen. Er traden meer gevallen van primaire niet-borstkankers op bij de vrouwen die vijf jaar tamoxifen namen.



Tabel: Gecorrigeerde* Hazard Ratio's voor primaire en secundaire uitkomsten van de exemestangroep versus de tamoxifengroep.

Eindpunt	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Ziektevrije overleving	0,67 (0,56-0,82)	<0,001
Borstkankervrije overleving	0,62 (0,50-0,76)	<0,001
Tijd tot contralaterale borstkanker	0,44 (0,20-0,98)	0,04
Globale overleving	0,89 (0,67-1,17)	0,41

*Voor hormoongevoeligheid, kliermetastasen, chemotherapie, gebruik van hormonale substitutietherapie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de adjuvante behandeling bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker, overschakelen op exemestan na een eerste behandeling van twee tot drie jaar met tamoxifen een verbetering geeft in ziektevrije overleving vergeleken met de standaardbehandeling van vijf jaar tamoxifen.

BESPREKING

Tamoxifen als standaard

Het belang van aromatase-inhibitoren neemt toe in de hormonale behandeling van postmenopauzaal mammacarcinoom. Bij vrouwen met gemetastaseerde borstkanker bleken de niet-steroïdale aromatase-inhibitoren minstens even effectief als tamoxifen in de eerstelijnsbehandeling²⁻⁴. In de adjuvante behandeling zag men al een betere ziektevrije overleving met anastrozol, in vergelijking met tamoxifen^{1,5}. Momenteel is het in de klinische praktijk standaard om anastrozol als eerstelijnsbehandeling toe te dienen indien de oestrogeenreceptoren positief, maar de progesteronreceptoren negatief zijn, of als er een overexpressie is van het HER-2-oncogen⁶. Er zijn verschillende argumenten om na twee tot drie jaar behandeling met tamoxifen over te schakelen op een aromatase-inhibitor. Vele patiënten recidiveren en metastaseren binnen de vijf jaar na het stellen van de diagnose. Reeds na twaalf tot achttien maanden wordt er resistentie gezien ten opzichte van tamoxifen. Daarnaast werkt tamoxifen soms als een agonist en stimuleert het de verdere deling van de kercellen⁷.

Ongewenste effecten: de balans

Ernstige bijwerkingen van tamoxifen, zoals tromboflebitis en endometriumcarcinoom, treden pas na jaren op. Bijgevolg zou een aromatase-inhibitor mogelijk pas worden ingeschakeld als het maximaal effect van

Financiering

Pfizer en 'Cancer Research UK'

Belangenvermenging

Alle auteurs ontvingen honoraria van de firma Pfizer en de meeste andere auteurs hadden ook banden met andere farmaceutische firma's.

tamoxifen benut is en vóór het optreden van de ernstige bijwerkingen van tamoxifen. Anderzijds doet tamoxifen de botresorptie afnemen. Op die manier zou een voorbehandeling met tamoxifen mogelijk het osteoporotische effect van een aromatase-inhibitor kunnen afremmen.

Nog te vroeg voor conclusies

Er is geen duidelijke verklaring voor de vaststelling dat er minder tweede primaire niet-borstkankers optreden wanneer men overschakelt op exemestan (protectief effect van exemestan? verhoogd risico door tamoxifen? toeval?). Verdere studies hieromtrent zullen in de toekomst uitwijzen of dit bevestigd wordt.

Het is nu nog te vroeg om definitieve conclusies te trekken. Deze publicatie rapporteert over een interim-analyse; de mediane opvolging bedroeg slechts 30,6 maanden. Verdere opvolging van deze patiëntengroep zal meer duidelijkheid geven. Ook wordt hoopvol uitgekeken naar resultaten van de BIG/FEMTA-trial. Hierin worden vier groepen met elkaar vergeleken: 1) twee jaar tamoxifen gevolgd door drie jaar letrozol, 2) twee jaar letrozol gevolgd door drie jaar tamoxifen, 3) vijf jaar tamoxifen en 4) vijf jaar letrozol. In een andere lopende studie, de ARNO-trial, wordt een behandeling van twee jaar met tamoxifen, gevolgd door drie jaar anastrozol, vergeleken met een behandeling van vijf jaar met tamoxifen.

BESLUIT



Deze interimanalyse van een langer lopende studie toont aan dat in de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker, het overschakelen op exemestan na initiële behandeling gedurende twee tot drie jaar met tamoxifen, een betere ziektevrije overleving geeft dan continueren van de behandeling met tamoxifen. Echter, er zijn nog geen gegevens over het effect op langere termijn. Exemestan is daarom nog niet standaard in de adjuvante behandeling van postmenopauzaal mammacarcinoom. Bij hormoonpositieve borstkanker blijft een behandeling van vijf jaar met tamoxifen de standaardbehandeling. Bij contra-indicaties voor tamoxifen of in geval van een tumor met positieve oestrogeenreceptoren én negatieve progesteronreceptoren, of indien er overexpressie is van het HER-2-oncogen, is een behandeling anastrozol in plaats van tamoxifen aangewezen.

Literatuur

1. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
2. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
3. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.

4. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
5. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [erratum in *Lancet* 2002;360:1520]. *Lancet* 2002;359:2131-9.
6. Dowsett M. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl 1):S6.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer [erratum in *N Engl J Med* 2004;351:2461]. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-92.

Productnamen

Anastrozol: Arimidex®
Exemestan: Aromasin®

Letrozol: Femara®
Tamoxifen: Nolvadex®

Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het gemiddelde effect op de bloeddruk en het risico van CVA of ischemisch hartlijden en wat is de prevalentie van ongewenste effecten van antihypertensiva in verschillende doseringen en combinaties?

Achtergrond

Hypertensie blijft onderbehandeld in de westerse wereld, ook in België, en antihypertensieve behandelingen zouden dus intensiever moeten. Maar welke middelen aan welke dosis en in welke combinatie het best worden gebruikt, blijft nog steeds een open vraag.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, de Cochrane Library en het Web of Science.

Geselecteerde bronnen

In de meta-analyse includeerde men 354 placebogecontroleerde RCT's die de verandering in bloeddruk onderzochten met gestandaardiseerde dosissen van thiaziden, β -blokkers, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten.

Bestudeerde populatie

In totaal ontvingen 39 879 patiënten een actieve behandeling en 15 817 patiënten kregen een placebo toegediend. Zij waren tussen 43 en 68 jaar oud en werden gedurende twee tot twaalf weken opgevolgd. De diastolische bloeddruk bij aanvang van de studies lag

tussen 87 en 106 mm Hg. Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis waren uitgesloten.

Uitkomstmeting

Men berekende de gemiddelde gepoolde bloeddrukdaling (ten opzichte van placebo) en de prevalentie van ongewenste effecten volgens de gebruikte dosis als veelvoud van de standaarddosis.

Resultaten

De vijf klassen van antihypertensiva veroorzaakten een gelijkaardige bloeddrukdaling. De gemiddelde reductie over 24 uur bedroeg 9,1 mm Hg (95% BI 8,8 tot 9,3) voor de systolische en 5,5 mm Hg (95% BI 5,4 tot 5,7) voor de diastolische bloeddruk met een standaarddosis versus 7,1 mm Hg (95% BI 6,8 tot 7,5) systolisch en 4,4 mm Hg (95% BI 4,2 tot 4,6) diastolisch met de helft van de standaarddosis. De mate van bloeddrukdaling was afhankelijk van de bloeddruk bij aanvang van de studie. Voor elke 10 mm Hg toename van de bloeddruk bij aanvang was de daling door antihypertensiva systolisch gemiddeld 1 mm Hg en diastolisch 1,1 mm Hg groter. Uit vijftig RCT's die het effect van combinaties van antihypertensiva onderzochten, blijkt de som van de bloeddrukdalingen van twee antihypertensiva uit een verschillende klasse ongeveer gelijk te zijn aan de bloeddrukdaling door een vaste combinatie van beide medicamenten.

De ongewenste effecten van thiaziden, β -blokkers en calciumantagonisten waren duidelijk dosisafhankelijk.



4. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
5. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [erratum in *Lancet* 2002;360:1520]. *Lancet* 2002;359:2131-9.
6. Dowsett M. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl 1):S6.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer [erratum in *N Engl J Med* 2004;351:2461]. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-92.

Productnamen

Anastrozol: Arimidex®
Exemestan: Aromasin®

Letrozol: Femara®
Tamoxifen: Nolvadex®

Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het gemiddelde effect op de bloeddruk en het risico van CVA of ischemisch hartlijden en wat is de prevalentie van ongewenste effecten van antihypertensiva in verschillende doseringen en combinaties?

Achtergrond

Hypertensie blijft onderbehandeld in de westerse wereld, ook in België, en antihypertensieve behandelingen zouden dus intensiever moeten. Maar welke middelen aan welke dosis en in welke combinatie het best worden gebruikt, blijft nog steeds een open vraag.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, de Cochrane Library en het Web of Science.

Geselecteerde bronnen

In de meta-analyse includeerde men 354 placebogecontroleerde RCT's die de verandering in bloeddruk onderzochten met gestandaardiseerde dosissen van thiaziden, β -blokkers, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten.

Bestudeerde populatie

In totaal ontvingen 39 879 patiënten een actieve behandeling en 15 817 patiënten kregen een placebo toegediend. Zij waren tussen 43 en 68 jaar oud en werden gedurende twee tot twaalf weken opgevolgd. De diastolische bloeddruk bij aanvang van de studies lag

tussen 87 en 106 mm Hg. Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis waren uitgesloten.

Uitkomstmeting

Men berekende de gemiddelde gepoolde bloeddrukdaling (ten opzichte van placebo) en de prevalentie van ongewenste effecten volgens de gebruikte dosis als veelvoud van de standaarddosis.

Resultaten

De vijf klassen van antihypertensiva veroorzaakten een gelijkaardige bloeddrukdaling. De gemiddelde reductie over 24 uur bedroeg 9,1 mm Hg (95% BI 8,8 tot 9,3) voor de systolische en 5,5 mm Hg (95% BI 5,4 tot 5,7) voor de diastolische bloeddruk met een standaarddosis versus 7,1 mm Hg (95% BI 6,8 tot 7,5) systolisch en 4,4 mm Hg (95% BI 4,2 tot 4,6) diastolisch met de helft van de standaarddosis. De mate van bloeddrukdaling was afhankelijk van de bloeddruk bij aanvang van de studie. Voor elke 10 mm Hg toename van de bloeddruk bij aanvang was de daling door antihypertensiva systolisch gemiddeld 1 mm Hg en diastolisch 1,1 mm Hg groter. Uit vijftig RCT's die het effect van combinaties van antihypertensiva onderzochten, blijkt de som van de bloeddrukdalingen van twee antihypertensiva uit een verschillende klasse ongeveer gelijk te zijn aan de bloeddrukdaling door een vaste combinatie van beide medicamenten.

De ongewenste effecten van thiaziden, β -blokkers en calciumantagonisten waren duidelijk dosisafhankelijk.



Bij een halvering van de standaarddosering verminderde de prevalentie van 10% naar 2% voor thiaziden ($p < 0,001$), van 7,5% naar 5,5% voor β -blokkers ($p = 0,04$) en van 8,3% naar 1,6% voor calciumantagonisten ($p < 0,001$). Hoest was vrijwel het enige ongewenste effect bij gebruik van ACE-inhibitoren (4%) en dit was niet dosisafhankelijk. De angiotensine-II-receptorantagonisten veroorzaakten niet significant meer ongewenste effecten dan placebo. Met de halve standaarddosering van thiaziden was de daling in kaliumconcentratie te gering om het risico van ritmestoornissen te doen toenemen. Door stijging van het urinezuur nam het aantal jichtaanvallen toe met minder dan 1 per 1 000 patiënten per jaar. De prevalentie van ongewenste effecten bij combinatietherapie (7,5%; 95% BI 5,8 tot 9,3) was significant lager ($p = 0,03$) dan de som van

de afzonderlijk toegediende antihypertensiva (2 maal 5,2%; 95% BI 3,6 tot 6,6).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat combinatietherapie van laaggedoseerde antihypertensiva de werkzaamheid verhoogt en gepaard gaat met minder ongewenste effecten.

Financiering

Geen aangegeven

Belangenvermenging

Twee auteurs van dit artikel hebben een patent ondertekend voor een (niet nader genoemd) nieuw combinatiepreparaat dat gelijktijdig vier cardiovasculaire risicofactoren zou reduceren.

BESPREKING

Richtlijn loopt voor op de 'evidence'

Bij patiënten met meer dan 20% kans op een cardiovasculaire gebeurtenis binnen de tien jaar kan de streefwaarde van de bloeddruk enkel worden bereikt door middel van een rigoureuze combinatietherapie van antihypertensieve medicatie. Dit is reeds bekend sinds het begin van het 'antihypertensieve tijdperk'¹ en dit is herhaaldelijk bevestigd. Het is ook al langer bekend dat laaggedoseerde combinatiepreparaten effectief zijn en ook vaak door de huisarts worden gebruikt². De meest recente Europese richtlijnen over de behandeling van hypertensie gaan echter nog een stap verder en suggereren om een antihypertensieve behandeling te starten met laaggedoseerde combinatiepreparaten: "*it appears reasonable to initiate therapy either with a low dose of a single agent or with a low dose combination of two agents*"³. Wat hierbij opvalt, is het volledig ontbreken van een verwijzing naar de literatuur, hetgeen merkwaardig is voor een publicatie waarvan men een hoog niveau van evidentie mag verwachten. Anderzijds was het onmogelijk om dit te onderbouwen, vermits de hier besproken studie de eerste degelijke meta-analyse is over de werkzaamheid van laaggedoseerde antihypertensiva in mono- en in combinatietherapie. Deze werd vrijwel tegelijk met de richtlijn (juni 2003) gepubliceerd. Alleen daarom al is dit dus een bijzonder waardevolle publicatie.

Voordelen en beperkingen van de meta-analyse

Deze meta-analyse includeert alleen placebogecontroleerde studies, die om ethische redenen nu niet meer worden uitgevoerd. Maar dit voordeel is tevens een beperking: de meeste publicaties dateren immers van vóór 2001. Op de website zijn details van de geïncludeerde studies te raadplegen⁴, maar (essentiële) gegevens over de beoordeling van heterogeniteit ontbreken. Wel is duidelijk dat er veel kleine ($n = 20$) interventiestudies opgenomen zijn en dat de mediane behandelingsduur slechts vier weken (van twee tot twaalf weken maximaal) bedraagt! Anderzijds omvat de bestudeerde

populatie enkel niet-gecompliceerde hypertensiepatiënten, een uitgesproken eerstelijns populatie dus. Dat deze meta-analyse het effect op intermediaire eindpunten bestudeert, namelijk daling van de bloeddruk (en het optreden van ongewenste effecten), zou op het eerste gezicht een andere beperking kunnen betekenen. Maar omdat het herhaaldelijk en overduidelijk is bewezen dat daling van de bloeddruk bij hypertensiepatiënten rechtstreeks en onafhankelijk gecorreleerd is met een significante verbetering van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit⁵, is dit niet echt een probleem. Om al deze redenen zijn de resultaten van deze meta-analyse toch boeiend.

Voordeel van lage dosis

Het is belangrijk om te weten wat men bedoelt met een 'standaarddosering' van een antihypertensief medicament. Wij citeren er enkele: chloortalidon 25 mg, indapamide 2,5 mg, atenolol 50 mg, propranolol 160 mg, captopril 50 mg en felodipine 5 mg. Als men spreekt van 'low dose' bedoelt men minstens de helft van deze standaarddosissen. Voor chloortalidon inderdaad slechts 12,5 mg, voor atenolol 25 mg enzovoort. Het is opmerkelijk dat de daling van de bloeddruk die met deze lage dosissen wordt bereikt slechts 20% lager is dan de bloeddrukdaling met de standaarddosering. Deze belangrijke bloeddrukdaling gaat gepaard met een aanzienlijke winst met betrekking tot het optreden van ongewenste effecten, tenminste in geval van thiaziden en calciumantagonisten. De ongewenste effecten van de andere categorieën van antihypertensiva zijn minder dosisafhankelijk.

Voordeel van combinatie?

Deze meta-analyse leert ons ook om het verschil in te schatten tussen het bloeddrukverlagende effect van een vaste combinatie versus de som van de werkzaamheid van twee laaggedoseerde antihypertensiva apart. Wanneer de resultaten op twee verschillende manieren grafisch worden weergegeven, zien we een lijn die praktisch gelijk is aan de identiteitslijn; er is dus bijna geen ver-

schil. Het verschil bedraagt gemiddeld slechts -0,5 mm Hg (95% BI -1,4 tot 0,4) voor het effect op de systolische bloeddruk en -0,1 mm Hg (95% BI -1,0 tot 0,8) voor het diastolische effect. Met andere woorden: er is geen significante meerwaarde op de bloeddrukdaling van een vast combinatiepreparaat ten opzichte van de som van beide antihypertensiva afzonderlijk. Ondanks de methodologische bezwaren draagt deze meta-analyse argumenten aan voor het beleid door de

huisarts bij een patiënt met lichte tot matige ongecompliceerde hypertensie, zoals dit wordt voorgesteld in de Belgische richtlijn. *"De behandeling start met een lage dosis (van een thiazide of een β -blokker) (...). Bij onvoldoende bloeddrukcontrole wordt de dosis voorzichtig opgedreven, of om nevenwerkingen te vermijden, is het dikwijls nog beter om snel een kleine dosis van een tweede product te associëren. Eventueel kan dan een combinatiepreparaat worden gebruikt."*⁶

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, laaggedoseerde antihypertensiva een belangrijke daling van de bloeddruk kunnen geven met een reductie van het aantal ongewenste effecten. Antihypertensiva in een vaste combinatie hebben geen meerwaarde ten opzichte van elk van beide producten afzonderlijk.

Bij het behandelen van een patiënt met ongecompliceerde essentiële hypertensie start de huisarts het best met een lage dosis van een eerstelijnsantihypertensivum (thiazide of β -blokker). Bij onvoldoende respons wordt een ander antihypertensivum in lage dosis toegevoegd.

De redactie

Literatuur

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
2. Chrysant SG. Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. *Arch Fam Med* 1998;7:370-6.
3. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
6. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Lage dosis ramipril bij diabetische nefropathie?

Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al, for the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-500.

Duiding: G.A. Verpooten

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis ramipril versus placebo op de mortaliteit en de cardiovasculaire en renale morbiditeit bij type-2-diabetespatiënten met microalbuminurie of proteinurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes type 2 hebben een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ziekten, vooral in aanwezigheid van albuminurie. De HOPE-studie toonde aan dat ramipril in een dosis van 10 mg per dag cardiovasculaire en renale incidenten kon voorkomen in een

vooraf geplande subgroep met diabetespatiënten¹⁻³. In pilootstudies zag men reeds met een lage dosis ramipril (1,25 mg per dag) een gunstig effect op surrogaatendpunten voor hart- en nierziekten bij type-2-diabetici^{4,5}.

Bestudeerde populatie

In zestien landen werden door 3 973 artsen 25 468 patiënten ouder dan 50 jaar met type-2-diabetes (dagelijkse inname van minstens één oraal antidiabeticum) gescreeend op aanwezigheid van albuminurie van minstens 20 mg/l. Exclusiecriteria waren: serumcreatinineconcentratie >1,7 mg/dl, behandeling met insuline,



schil. Het verschil bedraagt gemiddeld slechts -0,5 mm Hg (95% BI -1,4 tot 0,4) voor het effect op de systolische bloeddruk en -0,1 mm Hg (95% BI -1,0 tot 0,8) voor het diastolische effect. Met andere woorden: er is geen significante meerwaarde op de bloeddrukdaling van een vast combinatiepreparaat ten opzichte van de som van beide antihypertensiva afzonderlijk. Ondanks de methodologische bezwaren draagt deze meta-analyse argumenten aan voor het beleid door de

huisarts bij een patiënt met lichte tot matige ongecompliceerde hypertensie, zoals dit wordt voorgesteld in de Belgische richtlijn. *"De behandeling start met een lage dosis (van een thiazide of een β -blokker) (...). Bij onvoldoende bloeddrukcontrole wordt de dosis voorzichtig opgedreven, of om nevenwerkingen te vermijden, is het dikwijls nog beter om snel een kleine dosis van een tweede product te associëren. Eventueel kan dan een combinatiepreparaat worden gebruikt."*⁶

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, laaggedoseerde antihypertensiva een belangrijke daling van de bloeddruk kunnen geven met een reductie van het aantal ongewenste effecten. Antihypertensiva in een vaste combinatie hebben geen meerwaarde ten opzichte van elk van beide producten afzonderlijk.

Bij het behandelen van een patiënt met ongecompliceerde essentiële hypertensie start de huisarts het best met een lage dosis van een eerstelijnsantihypertensivum (thiazide of β -blokker). Bij onvoldoende respons wordt een ander antihypertensivum in lage dosis toegevoegd.

De redactie

Literatuur

1. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202:1028-34.
2. Chrysant SG. Fixed low-dose drug combination for the treatment of hypertension. *Arch Fam Med* 1998;7:370-6.
3. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol
5. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
6. De Cort P, Philips H, Govaerts F, Van Royen P. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie. *Huisarts Nu* 2003;32:387-411.

Lage dosis ramipril bij diabetische nefropathie?

Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al, for the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-500.

Duiding: G.A. Verpooten

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een lage dosis ramipril versus placebo op de mortaliteit en de cardiovasculaire en renale morbiditeit bij type-2-diabetespatiënten met microalbuminurie of proteinurie?

Achtergrond

Patiënten met diabetes type 2 hebben een verhoogd risico van cardiovasculaire en renale ziekten, vooral in aanwezigheid van albuminurie. De HOPE-studie toonde aan dat ramipril in een dosis van 10 mg per dag cardiovasculaire en renale incidenten kon voorkomen in een

vooraf geplande subgroep met diabetespatiënten¹⁻³. In pilootstudies zag men reeds met een lage dosis ramipril (1,25 mg per dag) een gunstig effect op surrogaatendpunten voor hart- en nierziekten bij type-2-diabetici^{4,5}.

Bestudeerde populatie

In zestien landen werden door 3 973 artsen 25 468 patiënten ouder dan 50 jaar met type-2-diabetes (dagelijkse inname van minstens één oraal antidiabeticum) gescreeend op aanwezigheid van albuminurie van minstens 20 mg/l. Exclusiecriteria waren: serumcreatinineconcentratie >1,7 mg/dl, behandeling met insuline,



ACE-inhibitor of een angiotensine-II-receptorantagonist, hartfalen, myocardinfarct in de voorafgaande drie maanden, urineweginfectie of intolerantie voor ACE-inhibitoren. Uiteindelijk werden 4 912 patiënten van gemiddeld 65 jaar (SD 8), van wie ongeveer 60% mannen, in de studie opgenomen. Ongeveer drie vierde had microalbuminurie (20-200 mg/l) en één vierde had proteïnurie (>200 mg/l). Meer dan de helft leed aan hypertensie (>140/90 mm Hg) of nam antihypertensiva.

Onderzoeksoepzet

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die naast hun gebruikelijke medicatie 1,25 mg ramipril per dag kreeg (n=2 443) en een groep die placebo kreeg (n=2 469). Men berekende dat 4 000 personen gedurende drie jaren moesten worden opgevolgd om bij een jaarlijkse incidentie van het primaire eindpunt van 6,7% een relatieve risicovermindering te detecteren van 20% met een power van 90%. De patiënten werden gedurende drie jaar om de zes maanden onderzocht.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de gecombineerde incidentie van cardiovasculaire dood (plotse dood inbegrepen), niet-fataal acuut myocardinfarct, CVA, hartfalen waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was en terminaal nierfalen (gedefinieerd als de noodzaak om niervangende therapie te starten). Secundaire eindpunten waren: fataal en niet-fataal myocardinfarct, hartfalen, CVA, terminaal nierfalen, globale mortaliteit, revascularisatie, TIA, hemianopsie en amputatie boven het metatarsofalangeaal gewricht. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

BESPREKING

Vergelijking met HOPE-studie

Er kunnen verschillende verklaringen worden aangehaald waarom de lage dosis ramipril in deze populatie geen effect had op cardiovasculaire en renale eindpunten. In de HOPE-studie¹⁻³, waarin men ramipril toediende in een dosis van 10 mg per dag, vond men immers wel een significant gunstig effect. In de eerste plaats zou er een verschil kunnen zijn in de ernst van de comorbiditeit van de bestudeerde populaties. De selectiecriteria voor de patiënten in de HOPE-studie suggereren dat deze patiënten een ernstiger cardiovasculair risicoprofiel hebben dan die van de DIABHYCAR-studie. Indien men echter kijkt naar de totale en de cardiovasculaire mortaliteit van de controlegroepen in beide studies, moet men besluiten dat de studiepopulaties op dat gebied weinig van elkaar verschillen. In de tweede plaats lijkt de DIABHYCAR-studie aan een bekend probleem van langdurige studies, namelijk dat een substantieel deel van de controlegroep in de loop van de studieperiode behandeld wordt met het studiegeneesmiddel of een gelijkaardig product. Bij de intention-to-treat analyse leidt dit tot een onderschatting van het effect. Ondanks deze opmerkingen kunnen wij de conclusie van deze studie niet ontcrachten:

Resultaten

De incidentie van het primaire eindpunt viel lager uit dan verwacht, zodat men besloot om de follow-up te verlengen tot zes jaar. De mediane opvolgingsduur was vier jaar. De studie-uitval bedroeg 17%. In beide studiegroepen nam ongeveer 60% de studiemedicatie tot het einde van de studie. Van de 2 469 controlepatiënten ontvingen er 543 een ACE-inhibitor. Ook in de ramiprilgroep kregen 477 patiënten niet-geblindeerd supplementair een ACE-inhibitor. Er werden 739 primaire eindpunten waargenomen: 362 (14,8%) in de ramiprilgroep en 377 (15,3%) in de controlegroep: **Hazard Ratio** 0,97 (95% BI 0,85 tot 1,11; niet significant). Ook voor de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt en voor de secundaire eindpunten werd geen significant verschil waargenomen. De totale mortaliteit bedroeg ongeveer 13% en de cardiovasculaire mortaliteit ongeveer 7%. Terminaal nierfalen kwam slechts voor bij 0,5% van de patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een lage dosis ramipril (1,25 mg per dag) geen effect heeft op cardiovasculaire en renale uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 en albuminurie.

Financiering

Aventis en het Franse Ministerie van Gezondheid

Belangenvermenging

Verscheidene auteurs vermelden fondsen te hebben gekregen van diverse farmaceutische bedrijven. Vijf van de onderzoekers zijn of waren tewerkgesteld door Aventis.

om bij patiënten met diabetes type 2 met albuminurie een gunstig effect op cardiovasculaire en renale uitkomsten te bereiken, heeft men een hoge dosis van een ACE-inhibitor nodig, met name ramipril 10 mg per dag.

Nierfalen ondergeschikt aan cardiovasculair risico

Deze studie heeft nog een ander resultaat voortgebracht, waarop de auteurs onvoldoende ingaan. De incidentie van terminaal nierfalen over de mediane opvolgingsduur van vier jaar was in deze populatie met diabetes type 2 en albuminurie slechts 0,5%. De cardiovasculaire mortaliteit was 15 maal hoger en de totale mortaliteit 26 maal hoger. Deze bevindingen komen overeen met andere studies⁶. Diabetes type 2 leidt vooral tot hart- en vaatziekten en niet tot terminaal nierlijden, zelfs bij patiënten met albuminurie. De producenten van de sartanen promoten deze producten voor patiënten met diabetes type 2 en nefropathie. Maar men heeft met de sartanen enkel een effect kunnen aantonen op de evolutie van de nierfunctie en niet op de reële problematiek van diabetes type 2, namelijk de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit⁷.

BESLUIT

Deze studie toont aan dat een lage dosis ramipril (1,25 mg per dag) geen effect heeft op de cardiovasculaire (en renale) uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 en albuminurie. Een hoge dosis ACE-inhibitor, met name ramipril 10 mg per dag, blijft de aangewezen behandeling voor deze patiënten.

Literatuur

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
3. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al., on behalf of the HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
4. Marre M, Hallab M, Billiard A, et al. Small doses of ramipril to reduce microalbuminuria in diabetic patients with incipient nephropathy independently of blood pressure changes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(Suppl 2):S165-8.
5. Lieve M, Gueret P, Gayet C, et al., on behalf of the HYCAR Study Group. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension* 1995;25:92-7.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al., on behalf of the UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
7. Verpoeten GA, Van Wilder P. Irbesartan versus amlodipine bij diabetische nefropathie. *Minerva* 2004;3(4): 66-7.

Veranderen van leefstijl verbetert erectiele functie bij obese mannen

Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.

Duiding: D. Avonts

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van vermagering en toename van lichaamsbeweging op de erectiele functie van obese mannen met potentiële stoornissen?

Achtergrond

Obese mannen (BMI >28,7) hebben 30% meer kans op erectiestoornissen dan mannen van dezelfde leeftijd met een normaal gewicht (BMI ≤25)¹. Omgekeerd zijn 79% van de mannen met erectieproblemen obees². Gewichtsverlies en toename van lichaamsbeweging zouden de erectiele functie kunnen verbeteren.

Bestudeerde populatie

Op de ambulante dieetafdeling van een universitair ziekenhuis in Napels rekruteerde men 140 obese mannen tussen 35 en 55 jaar met erectiele disfunctie (score ≤ 21 op de 'International Index of Erectile Function', IIEF-score). Diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte en hypertensie waren exclusiecriteria. Uiteindelijk werden 110 obese mannen van gemiddeld 43 jaar oud met een sedentaire leefstijl (minder dan een uur lichaamsbewe-

ging per week) geïnccludeerd. Hun gemiddelde BMI was 36,7 en hun gemiddelde erectiele functiescore bedroeg 13,7. Eén derde rookte.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde enkelblinde studie werden de deelnemers verdeeld over twee groepen. De deelnemers in de interventiegroep (n=55) kregen gepersonaliseerde instructies van een diëtist en een bewegingsconsulent. Ze hielden een dagboek bij en kwamen maandelijks samen in kleine groepen. Tevens werd psychologische begeleiding aangeboden. De controlegroep (n=55) ontving tweemaandelijks algemene informatie over gezonde voeding en beweging. De studie liep over twee jaar.

Uitkomstmeting

Men vergeleek de gemiddelde verandering in IIEF-score in beide groepen tussen het begin en het einde van de follow-up. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat. Daarnaast vergeleek men de veranderingen in bloeddruk en de concentraties van cytoki-



BESLUIT

Deze studie toont aan dat een lage dosis ramipril (1,25 mg per dag) geen effect heeft op de cardiovasculaire (en renale) uitkomsten bij patiënten met diabetes type 2 en albuminurie. Een hoge dosis ACE-inhibitor, met name ramipril 10 mg per dag, blijft de aangewezen behandeling voor deze patiënten.

Literatuur

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
3. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al., on behalf of the HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699-702.
4. Marre M, Hallab M, Billiard A, et al. Small doses of ramipril to reduce microalbuminuria in diabetic patients with incipient nephropathy independently of blood pressure changes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(Suppl 2):S165-8.
5. Lieve M, Gueret P, Gayet C, et al., on behalf of the HYCAR Study Group. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension* 1995;25:92-7.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al., on behalf of the UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.
7. Verpoeten GA, Van Wilder P. Irbesartan versus amlodipine bij diabetische nefropathie. *Minerva* 2004;3(4): 66-7.

Veranderen van leefstijl verbetert erectiele functie bij obese mannen

Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.

Duiding: D. Avonts

SAMENVATTING**Klinische vraag**

Wat is het effect van vermagering en toename van lichaamsbeweging op de erectiele functie van obese mannen met potentiële stoornissen?

Achtergrond

Obese mannen (BMI >28,7) hebben 30% meer kans op erectiestoornissen dan mannen van dezelfde leeftijd met een normaal gewicht (BMI ≤25)¹. Omgekeerd zijn 79% van de mannen met erectieproblemen obees². Gewichtsverlies en toename van lichaamsbeweging zouden de erectiele functie kunnen verbeteren.

Bestudeerde populatie

Op de ambulante dieetafdeling van een universitair ziekenhuis in Napels rekruteerde men 140 obese mannen tussen 35 en 55 jaar met erectiele disfunctie (score ≤ 21 op de 'International Index of Erectile Function', IIEF-score). Diabetes mellitus, cardiovasculaire ziekte en hypertensie waren exclusiecriteria. Uiteindelijk werden 110 obese mannen van gemiddeld 43 jaar oud met een sedentaire leefstijl (minder dan een uur lichaamsbewe-

ging per week) geïnccludeerd. Hun gemiddelde BMI was 36,7 en hun gemiddelde erectiele functiescore bedroeg 13,7. Eén derde rookte.

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde enkelblinde studie werden de deelnemers verdeeld over twee groepen. De deelnemers in de interventiegroep (n=55) kregen gepersonaliseerde instructies van een diëtist en een bewegingsconsulent. Ze hielden een dagboek bij en kwamen maandelijks samen in kleine groepen. Tevens werd psychologische begeleiding aangeboden. De controlegroep (n=55) ontving tweemaandelijks algemene informatie over gezonde voeding en beweging. De studie liep over twee jaar.

Uitkomstmeting

Men vergeleek de gemiddelde verandering in IIEF-score in beide groepen tussen het begin en het einde van de follow-up. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat. Daarnaast vergeleek men de veranderingen in bloeddruk en de concentraties van cytoki-



nes en CRP, cholesterol en triglyceriden, glucose en insuline in bloed.

Resultaten

In beide studiegroepen was er een uitval van drie mannen. Tijdens de follow-up gebruikten vier mannen in de interventiegroep en vijf in de controlegroep medicamenten voor erectiele disfunctie. Na twee jaar was de gemiddelde BMI gedaald van 36,9 tot 31,2 (verschil -5,7; $p < 0,001$) in de interventiegroep en van 36,4 tot 35,7 (verschil -0,7; $p = 0,19$) in de controlegroep. Ook de fysieke activiteit nam significant meer toe in de interventiegroep ($p < 0,001$). De gemiddelde IIEF-score steeg van 13,9 naar 17,0 ($p < 0,001$) in de interventiegroep en bleef ongewijzigd in de controlegroep. Zeventien mannen in de interventiegroep (31%) bereikten een IIEF-score van 22 of hoger, vergeleken

met drie (5%) in de controlegroep. Na multivariate analyse zag men dat gewichtsverlies, toename in fysieke activiteit en afname van CRP geassocieerd waren met een verbetering van de erectiele functie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat verandering van leefstijl geassocieerd is met een verbetering van de seksuele functie bij één derde van de obese mannen met erectiestoornissen.

Financiering

Second University of Naples

Belangenvermenging

Niet vermeld. De sponsor was niet betrokken bij de studieopzet, follow-up en interpretatie van de resultaten.

BESPREKING

Methodologische overwegingen

De kracht van dit onderzoek is de nauwgezette selectie van een homogene populatie obese mannen met erectiestoornissen en een goed uitgevoerde gerandomiseerde toewijzing in twee interventiearmen. De blinding van deze trial is echter niet optimaal. Aangezien de patiënten duidelijk wisten in welke interventiegroep ze terecht kwamen, kan van blinding van de proefpersonen geen sprake zijn. Dit geldt ook voor de stafleden die bij de interventie betrokken waren. Het technisch personeel (logistiek en laboratorium) was daarentegen wel geblindeerd. We kunnen dit onderzoek daarom beschouwen als geblindeerd voor de uitkomst lichaamsgewicht en de laboratoriumwaarden. De bepaling van de erectiescore gebeurde door een zelf in te vullen vragenlijst en ook de duur van de wekelijkse lichaamsbeweging is gebaseerd op dagboeken die de patiënt zelf invulde. Deze uitkomstmaten zijn dan ook niet geblindeerd. Welke impact heeft deze gedeeltelijke blinding op de betrouwbaarheid van de resultaten? Het is aannemelijk dat de zelfrapportering daardoor beïnvloed wordt. De verbetering van de erectiefunctie zou kunnen worden toegeschreven aan de (motiverende) sfeer van de groepssessies en minder aan de beoogde effecten (afvallen en meer bewegen). Indien men een placebogroepssessie (een samenkomst van de deelnemers zonder specifiek doel) in de controlegroep had ingelast, zou het mogelijk zijn om een onderscheid te maken tussen het effect van de groepsdynamica en de biologische veranderingen. Het is ook jammer dat de mannen in de interventiegroep, vergeleken met de controlegroep, vaker contact hadden met het centrum, namelijk gedurende het eerste jaar maandelijks versus tweemaandelijks gedurende de hele onderzoeksperiode. Deze structuur van de follow-up kan dus de interventie (een gepersonaliseerde begeleiding om een gezondere leefstijl te bekomen) bevoordelen. Uiteraard is totale blinding voor dergelijk interventieonderzoek niet mogelijk.

Selectieve groep

Vanuit een cardiovasculaire gezichtshoek zijn de uitkomstmaten prima gekozen en laten ze toe een degelijke analyse uit te voeren. Echter, een belangrijke biologische parameter is niet in kaart gebracht: het rookgedrag van de deelnemers en de evolutie ervan in de loop van de twee jaar. Daarnaast ontbreken een aantal sociologische parameters: de seksuele voorkeur, de tevredenheid over het seksueel welzijn en het al dan niet hebben van een seksuele relatie. Het is erg aannemelijk dat mannen met een grote tevredenheid op dit vlak hun penisprestaties gunstiger inschatten, dan zij die op seksueel gebied niet tevreden zijn. En seksueel welzijn is nauw geassocieerd met de tevredenheid over de huidige seksuele relatie, zelfs bij een groep met multiple partners³. Jammer genoeg zijn beide parameters (relatie en seksueel welzijn) niet gemeten of bevestigd, zodat we de impact ervan op de uitkomsten niet kunnen inschatten.

Ook is de onderzoeksgroep niet bepaald representatief voor obese mannen met erectiestoornissen in de huisartspraktijk. Veelal is er comorbiditeit en juist die mannen zijn geëxcludeerd. De motivatie van de mannen in dit onderzoek is extreem hoog, zoals blijkt uit een opmerkelijke follow-up: slechts drie uitvallers (5%) in elke groep. Zo'n inzet en engagement voor een gezondere levenswijze is niet vergelijkbaar met de doorsnee motivatie van obese mensen in een huisartspraktijk.

Gezonde leefstijl is curatief

Toch is dit onderzoek erg waardevol. Het toont ondubbelzinnig aan dat een gezonde leefstijl niet enkel preventief werkt, maar ook curatief. De 31% mannen die een bijna perfecte erectiefunctie bereiken in de interventiegroep zullen daardoor erg gemotiveerd zijn om hun nieuwe en gezondere levenswijze verder te zetten. De beschreven leefstijlinterventie heeft hoe dan ook een hoog rendement met een NNT van 4! Zeker een volwaardig alternatief voor de potentiëmiddelen die momenteel op de markt zijn. Toch zal een pilletje slik-

ken voor de meeste obese mannen een lagere drempel hebben dan het volgen van een intensief programma om hun levenswijze aan te passen. Dat is het zwakke punt van dit onderzoek. Hoe realistisch is het om obese mannen te motiveren voor zo'n persoonlijke begelei-

ding? Want een oppervlakkige aanpak (hetgeen de controlegroep kreeg) bleek geen resultaat te boeken, noch op biologisch vlak (gewichtsvmindering, afname van ontstekingsparameters), noch op de erectie-functie.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat bij één op drie obese mannen met erectiestoornissen die jonger zijn dan 50 jaar en geen comorbiditeit hebben, langdurige intensieve en persoonlijke begeleiding om te komen tot een gezondere levenswijze (met name gewichtsverlies en meer lichaamsbeweging) de potentie volledig kan herstellen. De invloed van andere potentiebevorderende factoren, zoals rookstop, zijn in deze studie echter niet onderzocht.

Literatuur

1. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med* 2003;139:161-8.
2. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Genit Specif Med* 2002;5:19-24.
3. Sensoa. De tevredenheid van seropositieve personen in Vlaanderen. Een enquête in 2002. www.sensoa.be.

Verhogen vliegtuigreizen de kans op veneuze trombo-embolie?

Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004;4:7.

Duiding: T. Poelman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) na vliegtuigreizen toegenomen?

Achtergrond

Homans was de eerste die een verband zag tussen vliegtuigreizen en veneuze trombo-embolieën¹. Met het toenemende aantal vliegtuigreizigers (geschat op wereldwijd twee miljard in 2005) zou een kleine toename in risico leiden tot een belangrijke toename van het absolute aantal veneuze trombo-embolieën.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Men zocht in MEDLINE, EMBASE, de Cochrane Library en het National Research Register. Gerefereerde studies en reviews werden nagekeken. Ook experts werden geraadpleegd.

Geselecteerde studies

Men includeerde twee soorten studies. Ten eerste 'incidentiestudies', namelijk alle studiedesigns, behalve case-reports die de incidentie van symptomatische of asymptomatische veneuze trombo-embolie, bevestigd door klinisch of diagnostisch onderzoek, onderzochten

bij personen die een vliegtuigreis hadden gemaakt. Daarnaast ook 'vergelijkende studies', alle studiedesigns die het risico van symptomatische of asymptomatische veneuze trombo-embolie, bevestigd door klinisch of diagnostisch onderzoek, bij reizigers versus niet-reizigers vergeleken. Er werden 254 referenties gevonden, waarvan zes incidentiestudies en vier vergelijkende studies voldeden aan de inclusiecriteria. Men maakte een onderscheid tussen studies die symptomatische en studies die asymptomatische diepe veneuze trombose rapporteerden.

Bestudeerde populatie

Alle personen die een vliegtuigreis hadden gemaakt, onafhankelijk van geslacht, leeftijd of risicostatus.

Uitkomstmeting

De resultaten van de risicostudies werden gepoold en uitgedrukt in **odds ratio**.

Resultaten

Incidentie van symptomatische DVT (2 studies)

De incidentie varieerde van 0% in één studie (vier weken follow-up van 83 gezonde congresgangers die ≥ 5 uur hadden gevlogen) tot 0,28% in een andere stu-



ken voor de meeste obese mannen een lagere drempel hebben dan het volgen van een intensief programma om hun levenswijze aan te passen. Dat is het zwakke punt van dit onderzoek. Hoe realistisch is het om obese mannen te motiveren voor zo'n persoonlijke begelei-

ding? Want een oppervlakkige aanpak (hetgeen de controlegroep kreeg) bleek geen resultaat te boeken, noch op biologisch vlak (gewichtsvmindering, afname van ontstekingsparameters), noch op de erectie-functie.

BESLUIT



Uit deze studie blijkt dat bij één op drie obese mannen met erectiestoornissen die jonger zijn dan 50 jaar en geen comorbiditeit hebben, langdurige intensieve en persoonlijke begeleiding om te komen tot een gezondere levenswijze (met name gewichtsverlies en meer lichaamsbeweging) de potentie volledig kan herstellen. De invloed van andere potentiebevorderende factoren, zoals rookstop, zijn in deze studie echter niet onderzocht.

Literatuur

1. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med* 2003;139:161-8.
2. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Genit Specif Med* 2002;5:19-24.
3. Sensoa. De tevredenheid van seropositieve personen in Vlaanderen. Een enquête in 2002. www.sensoa.be.

Verhogen vliegtuigreizen de kans op veneuze trombo-embolie?

Adi Y, Bayliss S, Rouse A, Taylor RS. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2004;4:7.

Duiding: T. Poelman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) na vliegtuigreizen toegenomen?

Achtergrond

Homans was de eerste die een verband zag tussen vliegtuigreizen en veneuze trombo-embolieën¹. Met het toenemende aantal vliegtuigreizigers (geschat op wereldwijd twee miljard in 2005) zou een kleine toename in risico leiden tot een belangrijke toename van het absolute aantal veneuze trombo-embolieën.

Methode

Geraadpleegde bronnen

Men zocht in MEDLINE, EMBASE, de Cochrane Library en het National Research Register. Gerefereerde studies en reviews werden nagekeken. Ook experts werden geraadpleegd.

Geselecteerde studies

Men includeerde twee soorten studies. Ten eerste 'incidentiestudies', namelijk alle studiedesigns, behalve case-reports die de incidentie van symptomatische of asymptomatische veneuze trombo-embolie, bevestigd door klinisch of diagnostisch onderzoek, onderzochten

bij personen die een vliegtuigreis hadden gemaakt. Daarnaast ook 'vergelijkende studies', alle studiedesigns die het risico van symptomatische of asymptomatische veneuze trombo-embolie, bevestigd door klinisch of diagnostisch onderzoek, bij reizigers versus niet-reizigers vergeleken. Er werden 254 referenties gevonden, waarvan zes incidentiestudies en vier vergelijkende studies voldeden aan de inclusiecriteria. Men maakte een onderscheid tussen studies die symptomatische en studies die asymptomatische diepe veneuze trombose rapporteerden.

Bestudeerde populatie

Alle personen die een vliegtuigreis hadden gemaakt, onafhankelijk van geslacht, leeftijd of risicostatus.

Uitkomstmeting

De resultaten van de risicostudies werden gepoold en uitgedrukt in **odds ratio**.

Resultaten

Incidentie van symptomatische DVT (2 studies)

De incidentie varieerde van 0% in één studie (vier weken follow-up van 83 gezonde congresgangers die ≥ 5 uur hadden gevlogen) tot 0,28% in een andere stu-



die (die 9 775 piloten volgde gedurende een periode van tien jaar).

Incidentie van asymptomatische DVT (4 studies)

De incidentie varieerde van 0% tot 10,34%.

Risico van symptomatische DVT (2 studies)

Twee gelijkaardige case-control studies vergeleken het aantal patiënten met bevestigde (compressie-echografie en D-dimeren) veneuze trombo-embolie en het aantal patiënten met vermoeden van veneuze trombo-embolie, maar niet bevestigd, die meer dan drie uur hadden gevlogen de voorbije vier weken. De odds ratio voor veneuze trombo-embolieën na lange vlieg-

tuigreizen was 1,11 (95% BI 0,64 tot 1,94).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen evidentie bestaat dat lange (>3 uur) vliegtuigreizen leiden tot een toename van het risico van diepe veneuze trombose. Vluchten langer dan acht uur zouden het risico wel verhogen indien bijkomende risicofactoren aanwezig zijn.

Financiering

National Health Service (V.K.)

Belangenvermenging

Geen aangegeven

BESPREKING

Is er een relatie tussen vliegen en VTE?

De resultaten van twee cohortstudies die in deze systematische review werden opgenomen, zijn weinig relevant om deze vraag te beantwoorden. Johnston berekende de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij 'gezonde' piloten, maar het is niet duidelijk hoe de diagnose van VTE werd gesteld². Arvidsson volgde 83 'gezonde' congresgangers gedurende een korte periode³. Merkwwaardigerwijs werd een andere retrospectieve cohortstudie van de luchthaven 'Charles de Gaulle' die voldeed aan de inclusiecriteria niet in deze review opgenomen. Men registreerde daar 0,4 gevallen van longembolie per miljoen aankomsten per jaar⁴, hetgeen later bevestigd is in een gelijkaardige studie in Madrid⁵. In al deze studies werd echter geen rekening gehouden met symptomen van een longembolie of DVT één tot meerdere dagen na aankomst, waardoor de incidentie waarschijnlijk onderschat is en vergelijking met cijfers van longembolie in de globale bevolking niet mogelijk is. Het feit dat de incidentie varieerde naargelang de vliegduur of afstand (0 bij vluchten <6 uur; 0,25 (95% BI 0 tot 0,75) bij vluchten tussen 6 en 8 uur; en 1,65 (95% BI 0,81 tot 2,49) bij >8 uur) is dan ook het enige wat we uit deze onderzoeken kunnen besluiten. In een ander cohortonderzoek (Nieuw-Zeeland) werden 878 passagiers vóór vertrek tot drie maanden na hun terugkeer gevolgd met klinisch onderzoek en seriële D-dimeertests⁶. Men vond een radiologisch bevestigde VTE bij negen (1%) passagiers die meer dan 24 uur hadden gevlogen in zes weken tijd (vier hadden een longembolie, drie een proximale en twee een distale DVT). Maar deze passagiers hadden gemiddeld in de zes weken 40 uren gevlogen, 17% van hen droeg compressiekousen en 31% nam aspirine, waardoor de resultaten opnieuw onbruikbaar zijn voor confrontatie met andere cijfers.

Het verband tussen vliegtuigreizen en VTE werd ook in case-control studies onderzocht. Twee gelijkaardige studies konden niet aantonen dat een groep met bevestigd DVT meer vliegtuigreizen had gemaakt dan een controlegroep met vermoeden van DVT^{7,8}. Dit is volgens de auteurs van de systematische review niet verwonderlijk. Ze berekenden dat meer dan een miljoen

vliegtuigreizigers (en evenveel controles) nodig zouden zijn om met 80% power aan te tonen dat de kans op VTE tweemaal (OR 2) hoger is na een vliegtuigreis. Dergelijk grootschalig onderzoek is nog niet uitgevoerd. Alhoewel de klinische relevantie niet vaststaat, rapporteren de reviewers de incidentie van asymptomatische veneuze trombo-embolieën. Ze komen tot uiteenlopende incidentiecijfers afhankelijk van het risicoprofiel van de onderzoekspopulatie en van de totale vliegduur. Het feit dat de incidentie in de laagrisicopopulatie van de LONFLIT-studie en de studie van Scurr sterk verschillen, doet vermoeden dat de interpretatie van compressie-echografie in deze studies kan verschillen^{9,10}. Bovendien werd geen vergelijking gemaakt met een controlegroep. In het onderzoek van Schwartz et al.¹¹ werd de compressie-echografie van 964 passagiers die meer dan acht uur hadden gevlogen wel vergeleken met deze van een controlegroep (1 213 patiënten). Men vond 27 gevallen (2,8%) van VTE bij de reizigers tegenover 12 (1%) bij de controlepersonen (RR 2,83; 95% BI 1,46 tot 5,49). In respectievelijk 20 (2,1%) en 10 (0,8%) gevallen ging het om een geïsoleerde trombose in de kuitspieren zonder symptomen. Omdat de 'patiënten' onmiddellijk werden behandeld (met LMWH) was een verband tussen deze bevinding en (symptomatische) DVT na vier weken niet meer te achterhalen. Een gemiste kans om de klinische relevantie van asymptomatische DVT aan te tonen. Indien er een relatie is tussen symptomatische en asymptomatische DVT, zouden later uit te voeren studies minder deelnemers moeten includeren.

Spelen andere risicofactoren een rol bij vliegtuigreizen?

In alle hierboven vermelde studies waren bij het merendeel van de patiënten met een VTE na vliegtuigreizen ook andere risicofactoren voor VTE aanwezig. Vooral een voorgeschiedenis van VTE en aanwezigheid van trombofilie waren belangrijk. Het case-control onderzoek van Martinelli¹² toonde aan dat in vergelijking met de groep die geen vliegtuigreis maakte en geen trombofilie had, het risico van VTE zesmaal groter was bij aanwezigheid van trombofilie, tweemaal groter na het maken van een vliegtuigreis en

zestienmaal groter wanneer beide risicofactoren aanwezig waren. In geval van orale contraceptie was het risico viermaal groter en wanneer dit was gecombineerd met een vliegtuigreis veertienmaal groter ¹².

Preventieve maatregelen?

De effectiviteit van hygiënische maatregelen, zoals het niet dragen van spannende kledij, om het uur rechtstaan en indien mogelijk rondwandelen, de voeten bewegen, voldoende vocht innemen, geen alcohol drinken en niet roken, is onvoldoende aangetoond. Maar aangezien dit niet ingrijpend is, verdienen ze het voordeel van de twijfel. Dat is anders met het gebruik van compressiekousen en zeker met het profylactisch toedienen van anticoagulantia. Hierover doen de auteurs van deze review geen uitspraak, ook al nemen ze toch interventieonderzoek op in hun analyse. Het voordeel

van compressiekousen werd aangetoond in de LONFLIT 2-studie. De incidentie van DVT bij 833 passagiers met hoog risico van VTE die gemiddeld twaalf uur vlogen, was 4,5% in de groep die geen kousen droeg tegenover 0,24% in de groep die dit wel deed ⁹. In de studie van Scurr met laagrisicopatiënten vond men geen DVT's in de groep die elastische kousen droeg ¹⁰, hetgeen in de LONFLIT 4-studie werd bevestigd ¹³. Het gaat hierbij telkens om niet-geblindeerd kleinschalig onderzoek naar echografisch vastgestelde DVT's zonder klinische symptomen. Om dezelfde reden kan men uit de LONFLIT 3-studie waarin 300 personen met een hoog risico van DVT gerandomiseerd werden in drie groepen (geen profylaxe of 400 mg aspirine per dag gedurende drie dagen of een dosis enoxaparine), geen besluiten trekken ¹⁴.

BESLUIT



Deze systematische review en bijkomende studies vinden geen evidentie dat vliegtuigreizen het risico van trombo-embolie verhogen. Verschillende studies geven wel argumenten om aan te nemen dat lange (>8 uur) vliegtuigreizen, vooral bij passagiers met bijkomende risicofactoren, het risico verhogen. Hygiënische maatregelen zouden vooral bij deze passagiers kunnen worden aangeraden. Het nut van elastische compressiekousen en profylactisch toedienen van anticoagulantia is nog onvoldoende aangetoond.

Literatuur:

De literatuurverwijzingen zijn te raadplegen op de website van Minerva (www.minerva-ebm.be)

Lokale NSAID's bij artrose

Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van lokale NSAID's in de behandeling van artrose?

Achtergrond

Artrose is de meest voorkomende gewrichtsaandoening bij ouderen en is voor hen de meest frequente oorzaak van activiteitsbeperking. Net zoals paracetamol zijn voor deze indicatie orale NSAID's effectief. Orale NSAID's brengen echter een belangrijk risico met zich mee van ongewenste effecten (gastro-intestinale of andere), vooral in deze leeftijdsklasse. Het lokaal aanbrengen van NSAID's zou dus te verkiezen zijn. Maar is dit effectief en veilig? Een eerdere systematische review kwam tot het besluit dat dit op korte termijn effectief is in de behandeling van chronische pijnen met inbegrip van artrose en tendinitis ¹. Een

effect op artrose na de onderzochte periode van twee weken was nog niet duidelijk.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs raadpleegden de gegevensbanken van Medline, Embase, Scientific Citation Index, CINAHL, de Cochrane Library en tevens de verslagen van recente internationale congressen in de periode 1966 tot oktober 2003.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies, die lokale NSAID's vergelijken met een placebo of een oraal NSAID uitsluitend voor de behandeling van artrose (exclusie van reumatoïde artritis, chirurgie en trauma) werden geselecteerd. De partiële gegevens van



zestienmaal groter wanneer beide risicofactoren aanwezig waren. In geval van orale contraceptie was het risico viermaal groter en wanneer dit was gecombineerd met een vliegtuigreis veertienmaal groter ¹².

Preventieve maatregelen?

De effectiviteit van hygiënische maatregelen, zoals het niet dragen van spannende kledij, om het uur rechtstaan en indien mogelijk rondwandelen, de voeten bewegen, voldoende vocht innemen, geen alcohol drinken en niet roken, is onvoldoende aangetoond. Maar aangezien dit niet ingrijpend is, verdienen ze het voordeel van de twijfel. Dat is anders met het gebruik van compressiekousen en zeker met het profylactisch toedienen van anticoagulantia. Hierover doen de auteurs van deze review geen uitspraak, ook al nemen ze toch interventieonderzoek op in hun analyse. Het voordeel

van compressiekousen werd aangetoond in de LONFLIT 2-studie. De incidentie van DVT bij 833 passagiers met hoog risico van VTE die gemiddeld twaalf uur vlogen, was 4,5% in de groep die geen kousen droeg tegenover 0,24% in de groep die dit wel deed ⁹. In de studie van Scurr met laagrisicopatiënten vond men geen DVT's in de groep die elastische kousen droeg ¹⁰, hetgeen in de LONFLIT 4-studie werd bevestigd ¹³. Het gaat hierbij telkens om niet-geblindeerd kleinschalig onderzoek naar echografisch vastgestelde DVT's zonder klinische symptomen. Om dezelfde reden kan men uit de LONFLIT 3-studie waarin 300 personen met een hoog risico van DVT gerandomiseerd werden in drie groepen (geen profylaxe of 400 mg aspirine per dag gedurende drie dagen of een dosis enoxaparine), geen besluiten trekken ¹⁴.

BESLUIT



Deze systematische review en bijkomende studies vinden geen evidentie dat vliegtuigreizen het risico van trombo-embolie verhogen. Verschillende studies geven wel argumenten om aan te nemen dat lange (>8 uur) vliegtuigreizen, vooral bij passagiers met bijkomende risicofactoren, het risico verhogen. Hygiënische maatregelen zouden vooral bij deze passagiers kunnen worden aangeraden. Het nut van elastische compressiekousen en profylactisch toedienen van anticoagulantia is nog onvoldoende aangetoond.

Literatuur:

De literatuurverwijzingen zijn te raadplegen op de website van Minerva (www.minerva-ebm.be)

Lokale NSAID's bij artrose

Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.

Duiding: P. Chevalier

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van lokale NSAID's in de behandeling van artrose?

Achtergrond

Artrose is de meest voorkomende gewrichtsaandoening bij ouderen en is voor hen de meest frequente oorzaak van activiteitsbeperking. Net zoals paracetamol zijn voor deze indicatie orale NSAID's effectief. Orale NSAID's brengen echter een belangrijk risico met zich mee van ongewenste effecten (gastro-intestinale of andere), vooral in deze leeftijdsklasse. Het lokaal aanbrengen van NSAID's zou dus te verkiezen zijn. Maar is dit effectief en veilig? Een eerdere systematische review kwam tot het besluit dat dit op korte termijn effectief is in de behandeling van chronische pijnen met inbegrip van artrose en tendinitis ¹. Een

effect op artrose na de onderzochte periode van twee weken was nog niet duidelijk.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs raadpleegden de gegevensbanken van Medline, Embase, Scientific Citation Index, CINAHL, de Cochrane Library en tevens de verslagen van recente internationale congressen in de periode 1966 tot oktober 2003.

Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies, die lokale NSAID's vergelijken met een placebo of een oraal NSAID uitsluitend voor de behandeling van artrose (exclusie van reumatoïde artritis, chirurgie en trauma) werden geselecteerd. De partiële gegevens van



enkele studies die het effect op verschillende aandoeningen evalueerden, werden toch geïncludeerd indien zij een identificeerbare subgroep hadden van personen die lijden aan artrose. Er waren geen taalrestricties. Dertien studies werden geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

De studies includeerden personen met klinisch of radiologisch bewezen artrose. De diagnostische criteria werden gevalideerd door twee reumatologen, die auteur waren van de meta-analyse. De totale populatie telde 1 983 patiënten (van gemiddeld 61 tot 67 jaar).

Uitkomstmeting

De uitkomstmaten waren reductie van de pijn (globaal of bij rust), verandering van functionele aspecten en stramheid en globale klinische respons (percentage patiënten die een uitstekende of meer dan 50%-reductie van de pijn of een verbetering van de symptomen rapporteerden). Er werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd. Het totale aantal ongewenste effecten en het aandeel daarvan dat aanleiding gaf tot staken van de behandeling, werden vermeld.

Resultaten

Naargelang van de studie staakte 1 tot 23% de studie voortijdig. De lokale NSAID's waren effectiever dan

placebo voor verlichting van artrosegebonden pijn, verbetering van functionele aspecten en stramheid, maar alleen tijdens de eerste twee weken van de behandeling (zie tabel). Een gunstige globale klinische respons werd vastgesteld na een week, maar niet na vier weken. De lokale NSAID's bleken minder effectief dan de orale NSAID's (zie tabel). Ze veroorzaakten niet meer ongewenste effecten dan placebo, maar wel meer ongewenste lokale effecten in vergelijking met orale NSAID's (huiduitslag, jeuk, branderig gevoel): **rate ratio** van 5,29 (95% BI 1,14 tot 24,51).

Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat RCT's met een follow-up van vier weken aantonen dat lokale NSAID's effectief zijn in een vermindering van artrosepijn. Echter na twee weken was er geen verbetering ten opzichte van placebo. Geen enkele studie onderbouwt een effect van gebruik over langere termijn.

Financiering

UK Arthritis Research Campaign

Belangenvermenging

Geen aangegeven

Tabel: (Gepoolde) effectgrootte van lokale NSAID's (95% BI) versus placebo en versus orale NSAID's (95% BI); uitkomsten na vier weken behandeling.

Versus placebo	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk
Pijn	0,41 (0,16 tot 0,66)*	0,40 (0,50 tot 0,65)*	0,05 (-0,11 tot 0,22)	0,04 (-0,11 tot 0,19)
Functionele effecten	0,37 (0,20 tot 0,53)*	0,35 (0,19 tot 0,53)*	0,10 (-0,18 tot 0,38)	0,26 (-0,02 tot 0,54)
Stramheid	0,64 (0,19 tot 1,09)*	0,33 (-0,13 tot 0,79)	nb	nb
Versus orale NSAID's				
Pijn	-0,38 (-0,66 tot -0,10)	-0,40 (-0,47 tot 0,09)	-0,05 (-0,68 tot 0,16)	-0,04 (-0,37 tot 0,18)
Functionele effecten	-0,37 (-0,60 tot -0,04)	-0,35 (-0,52 tot 0,04)	-0,10 (-0,28 tot 0,06)	-0,26 (-0,38 tot 0,70)
Stramheid	nb	nb	nb	nb

* $p \leq 0,05$ nb = niet beschikbaar

BESPREKING

Methodologische beperkingen

Deze meta-analyse heeft een goede methodologische kwaliteit. De auteurs onderzochten de heterogeniteit tussen de studies en hielden daar door gebruik van het **random effects model** rekening mee. Zij weerden nauwgezet dubbelpublicaties (frequent) en maakten tevens een **funnel plot** (die in het artikel is gepubliceerd, hetgeen tamelijk uitzonderlijk is) om een publicatiebias te onderzoeken. Deze toonde een duidelijke asymmetrie in de elf studies die lokale NSAID's vergelijken met placebo, in het voordeel van de studies met een positief resultaat. Volgens de sensitiviteitsanalyse was er een verschil in effectiviteit naargelang van het gebruikte lokale NSAID. Het is dus moeilijk om het vastgestelde effect (op korte termijn) te extrapoleren naar alle NSAID's. Omwille van deze twee redenen moeten we de gunstige resultaten van deze meta-analyse met grote voorzichtig-

heid interpreteren. Er was ook geen enkele vergelijking met paracetamol, de referentiebehandeling voor artrose.

Andere studies

Een eerdere meta-analyse¹ onderzocht bij patiënten met chronische aandoeningen (artrose en ten-dinitis) het effect van lokale NSAID's op korte termijn (twee weken) in vergelijking met placebo, of met een lokaal NSAID, of met een oraal NSAID. De uitkomstmaat was voornamelijk zelfevaluatie van de patiënt (uitstekend, goed). Lokale NSAID's zouden significant beter scoren in vergelijking met placebo in zeven van de twaalf studies (1 097 patiënten). Er werd echter geen onderscheid gemaakt tussen studies over tendinitis en over artrose. Door het geringe aantal studies was het evenmin mogelijk om een vergelijking te maken tussen de verschillende lokale NSAID's voor chronische aandoeningen.

Een systematische review evalueerde het effect van lokale inwrijfmiddelen die salicylaten bevatten ². Men stelde ongeveer 50% reductie in pijn vast bij onder andere 429 patiënten met chronische pijn (artritis, musculoskeletale problemen). Het ging dus niet over een populatie met specifiek artrosepatiënten. Bij patiënten met chronische pijn vond men een respons van gemiddeld 54% (uitval van 35 tot 80% naargelang de studie) voor de salicylaten, versus 36% (uitval van 20 tot 53%) voor placebo.

Een andere systematische review onderzocht het effect van lokaal toegediend capsaiïne in de behandeling van chronische pijn (neuropatisch of musculoskeetaal) ³. Uit drie studies bleek dat bij 368 patiënten met musculoskeletale aandoeningen en chronische pijn, capsaiïne of een gipsspalk versus placebo een betere respons gaf (reductie van de pijn van ongeveer 50%): RR 1,5 (95% BI 1,1 tot 2,6). Men rapporteerde echter geen resultaten met enkel capsaiïne, noch voor alleen artrosepatiënten. In Clinical Evidence ⁴ vermeldt men de meta-analyse van Moore ¹ en een RCT die kopersalicylaat vergelijkt

met placebo en geen enkel verschil tussen de twee aantoonde. Een literatuuroverzicht van 1999 ⁵ concludeert dat er geen harde evidentie is voor de effectiviteit van NSAID's in de behandeling van chronische artrotische pijn en dat vergelijkingen met paracetamol ontbreken. Clinical Evidence besluit dat deze behandeling dus niet gerechtvaardigd is.

Ongewenste effecten

Alhoewel men in deze meta-analyse geen verschil zag in het optreden van ongewenste effecten tussen lokale NSAID's en placebo, werden er toch ten opzichte van orale NSAID's meer gerapporteerd. Let wel dat lokale NSAID's ernstige systemische ongewenste effecten kunnen uitlokken, zelfs al lijken deze zeer zeldzaam: dermatosen die zich ontwikkelen op een afstand van de applicatiezone, astma, gastro-intestinale bloeding, acute nierinsufficiëntie door een immuno-allergisch mechanisme of verergering van een chronische nierinsufficiëntie ⁶.

BESLUIT



Deze meta-analyse stelt vast dat lokale NSAID's vergeleken met placebo werkzaam zijn in de behandeling van artrosegerelateerde symptomen gedurende de eerste twee weken van de behandeling, maar niet meer na vier weken. Er was geen enkel verschil in effect in vergelijking met orale NSAID's. Door een duidelijke oververtegenwoordiging van studies met een positief effect (publicatiebias) kan deze conclusie in twijfel worden getrokken. Ongewenste effecten, zowel lokaal als systemisch, zijn ook voor lokale NSAID's beschreven.

Literatuur

1. Moore R, Tramer M, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Mason L, Moore R, Edwards J, et al. Systematic review of efficacy of topical rubefaciants containing salicylates for the treatment of acute and chronic pain. *BMJ* 2004; 328:995-8.
3. Mason L, Moore A, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
4. Gøtzsche P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Evid* 2004;12:1702-10.
5. Anonymous. Topical NSAIDS for joint disease. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1999;37:87-8.
6. Anonymous. Insuffisance rénale due aux AINS topiques. *Rev Prescrire* 2001;21:676.

Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux

Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-intestinal reflux: Bristol *Helicobacter* project. *BMJ* 2004;328:1417-20.

Duiding: L. Ferrant

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de prevalentie van pyrosis (zuurbranden) en gastro-oesofageale reflux bij *Helicobacter pylori*-positieve versus *Helicobacter pylori*-negatieve personen? En wat is na twee jaar het effect van *Helicobacter pylori*-eradicatie op deze klachten?

Achtergrond

Een infectie met *Helicobacter pylori* (*Hp*) veroorzaakt meestal antrumgastritis met verhoogde maagzuursecretie. We kunnen daarom verwachten dat eradicatie van *H. pylori* een effect zal hebben op pyrosis en gastro-oesofageale reflux.



Een systematische review evalueerde het effect van lokale inwrijfmiddelen die salicylaten bevatten ². Men stelde ongeveer 50% reductie in pijn vast bij onder andere 429 patiënten met chronische pijn (artritis, musculoskeletale problemen). Het ging dus niet over een populatie met specifiek artrosepatiënten. Bij patiënten met chronische pijn vond men een respons van gemiddeld 54% (uitval van 35 tot 80% naargelang de studie) voor de salicylaten, versus 36% (uitval van 20 tot 53%) voor placebo.

Een andere systematische review onderzocht het effect van lokaal toegediend capsäicine in de behandeling van chronische pijn (neuropatisch of musculoskeetaal) ³. Uit drie studies bleek dat bij 368 patiënten met musculoskeletale aandoeningen en chronische pijn, capsäicine of een gipsspalk versus placebo een betere respons gaf (reductie van de pijn van ongeveer 50%): RR 1,5 (95% BI 1,1 tot 2,6). Men rapporteerde echter geen resultaten met enkel capsäicine, noch voor alleen artrosepatiënten. In Clinical Evidence ⁴ vermeldt men de meta-analyse van Moore ¹ en een RCT die kopersalicylaat vergelijkt

met placebo en geen enkel verschil tussen de twee aantoonde. Een literatuuroverzicht van 1999 ⁵ concludeert dat er geen harde evidentie is voor de effectiviteit van NSAID's in de behandeling van chronische artrotische pijn en dat vergelijkingen met paracetamol ontbreken. Clinical Evidence besluit dat deze behandeling dus niet gerechtvaardigd is.

Ongewenste effecten

Alhoewel men in deze meta-analyse geen verschil zag in het optreden van ongewenste effecten tussen lokale NSAID's en placebo, werden er toch ten opzichte van orale NSAID's meer gerapporteerd. Let wel dat lokale NSAID's ernstige systemische ongewenste effecten kunnen uitlokken, zelfs al lijken deze zeer zeldzaam: dermatosen die zich ontwikkelen op een afstand van de applicatiezone, astma, gastro-intestinale bloeding, acute nierinsufficiëntie door een immuno-allergisch mechanisme of verergering van een chronische nierinsufficiëntie ⁶.

BESLUIT



Deze meta-analyse stelt vast dat lokale NSAID's vergeleken met placebo werkzaam zijn in de behandeling van artrosegerelateerde symptomen gedurende de eerste twee weken van de behandeling, maar niet meer na vier weken. Er was geen enkel verschil in effect in vergelijking met orale NSAID's. Door een duidelijke oververtegenwoordiging van studies met een positief effect (publicatiebias) kan deze conclusie in twijfel worden getrokken. Ongewenste effecten, zowel lokaal als systemisch, zijn ook voor lokale NSAID's beschreven.

Literatuur

1. Moore R, Tramer M, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Mason L, Moore R, Edwards J, et al. Systematic review of efficacy of topical rubefaciants containing salicylates for the treatment of acute and chronic pain. *BMJ* 2004; 328:995-8.
3. Mason L, Moore A, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
4. Gøtzsche P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Evid* 2004;12:1702-10.
5. Anonymous. Topical NSAIDS for joint disease. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1999;37:87-8.
6. Anonymous. Insuffisance rénale due aux AINS topiques. *Rev Prescrire* 2001;21:676.

Effect van *H. pylori*-eradicatie op pyrosis en reflux

Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-intestinal reflux: Bristol *Helicobacter* project. *BMJ* 2004;328:1417-20.

Duiding: L. Ferrant

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is de prevalentie van pyrosis (zuurbranden) en gastro-oesofageale reflux bij *Helicobacter pylori*-positieve versus *Helicobacter pylori*-negatieve personen? En wat is na twee jaar het effect van *Helicobacter pylori*-eradicatie op deze klachten?

Achtergrond

Een infectie met *Helicobacter pylori* (*Hp*) veroorzaakt meestal antrumgastritis met verhoogde maagzuursecretie. We kunnen daarom verwachten dat eradicatie van *H. pylori* een effect zal hebben op pyrosis en gastro-oesofageale reflux.



Bestudeerde populatie

Uit zeven huisartspraktijken in Bristol (Verenigd Koninkrijk) reageerden 10 537 personen van 20 tot 59 jaar positief op de uitnodiging om deel te nemen aan de studie. Personen met allergie voor macroliden, H₂-antihistaminica of bismut werden uitgesloten. Bijna 60% van de geïncludeerde patiënten was tussen de 40 en de 55 jaar oud. Ongeveer een kwart rookte, nam NSAID's de afgelopen drie maanden en/of had een BMI >30.

Onderzoeksoepzet

Alle 10 537 personen ondergingen een ureumademtest en vulden een gevalideerde vragenlijst in over de frequentie en ernst van epigastrische pijn, pyrosis en gastro-oesofageale reflux. In een **dwarsdoorsnedeonderzoek** vergeleek men de symptomen van alle *Hp*-positieve personen (n=1 634) met deze van een aselecte groep van *Hp*-negatieve personen (n=3 268). Uiteindelijk werden 1 558 patiënten met een positieve ademtest aselect opgenomen in een klinische trial (RCT) en verdeeld in een groep die gedurende twee weken 500 mg claritromycine en 400 mg ranitidine bismutcitraat tweemaal per dag innam (n=787) en een groep die placebo kreeg (n=771). Zonder het resultaat bekend te maken werd de ademtest zes maanden later opnieuw uitgevoerd. Gedurende een follow-up van twee jaar ging men na hoe vaak dyspepsie in de medische dossiers van de patiënten voorkwam.

Uitkomstmeting

Men vergeleek in eerste instantie de prevalentie van pyrosis en gastro-oesofageale reflux tussen de *Hp*-positieve en de *Hp*-negatieve groep. In de prospectieve klinische studie vergeleek men na twee jaar opnieuw de prevalentie van deze klachten in de eradiciatiegroep en de placebogroep.

BESPREKING

Belang van deze studie

De laatste jaren waren er tegenstrijdige berichten over de rol van *Helicobacter pylori* bij dyspeptische symptomen en over het effect van een eradicietherapie hierop¹. In deze studie was de prevalentie van *H. pylori* bij een heterogene groep patiënten 15,5%. In België zijn geen recente cijfers beschikbaar, maar het is bekend dat bij volwassenen de prevalentie gemiddeld 28% bedraagt, dat deze stijgt met de leeftijd en in sommige bevolkingsgroepen (Noord-Afrikanen) zelfs kan stijgen tot meer dan 50%. De eerste vraag die we ons in dit verband stellen is daarom 'moet ik weten of mijn patiënt *H. pylori* positief is? Indien, zoals deze studie lijkt uit te wijzen, er geen duidelijke verbetering noch verergering is van de symptomen na een eradiciatie van *H. pylori*, is deze vraag weinig relevant, tenzij er een risico zou bestaan voor een maag- of duodenumulcus. Daarbij is de ademtest weliswaar geen ingrijpend onderzoek, maar wel duur.

Methodologische bedenkingen

Door de onderzoeksgroep te beperken tot personen jonger dan 60 jaar wordt de groep van ouderen die

Resultaten

In het dwarsdoorsnedeonderzoek vond men een licht, maar significant verband tussen *Hp*-infectie en aanwezigheid van pyrosis (OR 1,14; 95% BI 1,05-1,23). Er was geen verband met reflux (OR 1,05; 95% BI 0,97-1,14). Pyrosis was significant geassocieerd met epigastrische pijn, reflux, zwaarlijvigheid, regelmatige inname van NSAID's of PPI's, roken en inspanningsgebonden thoracale pijn. Leeftijd, geslacht, alcoholinname en sociaal-economische factoren waren geen risicofactoren voor pyrosis.

De RCT kon geen effect aantonen van eradicietherapie op de prevalentie van pyrosis (OR 0,99; 95% BI 0,88-1,12) of reflux (OR 1,04; BI 0,91-1,19) gedurende de twee jaar na behandeling. Deze therapie bracht evenmin verbetering van reeds bestaande klachten van pyrosis en reflux. Na zes maanden was de ademtest negatief bij 91% van de behandelde patiënten versus 14% van de niet-behandelde patiënten.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat pyrosis meer voorkomt bij personen geïnfecteerd met *H. pylori*, maar dat dit niet geldt voor reflux. Eradicietherapie heeft geen invloed op klachten van pyrosis of reflux.

Financiering

'NHS South and West Regional Research and Development Directorate' en de firma GlaxoSmithKline UK

Belangenvermenging

De twee eerste auteurs werden gesponsord door GlaxoSmithKline voor deelname aan het AGA symposium in 2000.

het meeste risico lopen en vaak ernstiger reflux hebben, niet in de studie betrokken². Een tweede zwak punt van de studie, dat de auteurs ook zelf erkennen, is het feit dat er geen informatie is (bijvoorbeeld door endoscopie) over de onderliggende pathologie van de proefpersonen. De auteurs vermelden dat deze publicatie een onderdeel is van een grotere RCT, waarin ook de gevolgen van eradiciatie op dyspepsie werden onderzocht³. Hiervoor gebruikten zij een gevalideerde vragenlijst die peilde naar de frequentie en de ernst van pyrosis en reflux, maar ook van epigastrische last. Deze laatste klacht wordt door de auteurs bij de categorie van dyspepsie ondergebracht, maar wordt niet behandeld.

Begripsverwarring

Hoewel het in dit artikel gaat over de invloed van een *H. pylori*-eradiciatie op de klachten pyrosis en reflux, kan dit niet los worden gezien van de vraag wat het effect is op dyspepsie in het algemeen. Dyspepsie wordt in principe niet als een aandoening gedefinieerd, maar als een verzamelnaam voor een groep symptomen die gerelateerd zijn aan chronische of

recurrente epigastrische pijn of ongemak. Een aantal studies wijzen uit dat de absolute voordelen van eradicatie van *H. pylori*, met betrekking tot onderdrukking van de zuurproductie alleen, beperkt (6-7%) zijn bij patiënten met non-ulcer (functionele) dyspepsie en niet-onderzochte dyspepsie². Sommige RCT's vinden geen verschil in verbetering van de functionele dyspepsie tussen de behandelde groep en de placebo-groep^{4,5}. Eén van de problemen van deze studie (en van vele publicaties) is de definiëring van pyrosis en reflux. Hierop wordt in het artikel geen duidelijk antwoord gegeven. In het juryrapport van de consensusvergadering van het RIZIV over het doelmatige gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofageale reflux en dyspepsie⁶ definieert men pyrosis ('heartburn') of zuurbranden als een opstijgend, branderig gevoel vanuit de maagstreek naar het borstbeen en de keel. Refluxklachten worden hier gedefinieerd als ernstige pyrosis. Zowel pyrosis als refluxklachten moeten aanwezig zijn gedurende meer dan twee dagen per week en dit reeds gedurende zes maanden⁷. In deze studie moesten deze klachten minstens éénmaal per maand voorkomen, waardoor een veel 'bredere' groep patiënten is opgenomen. In het juryrapport maakt men een onderscheid binnen de groep niet-onderzochte dyspepsie tussen verschillende subgroepen: 'ulcer-like', 'reflux-like' en 'dysmotility-like dyspepsia'. Deze laatste twee types van dyspepsie worden dan weer in de internationale literatuur als 'non-ulcer' of functionele dyspepsie beschreven. Als er dan nog een belangrijke overlap aanwezig is tussen de verschillende subgroepen, wordt duidelijk dat het niet eenvoudig moet zijn om in een onderzoeksdesign, waarbij enkel de anam-

nese ter beschikking stond, zogenaamde 'echte pyrosispatiënten' te selecteren.

Vergelijking met eerder onderzoek

Het belangrijkste besluit uit deze studie is dat de eradicatie van *H. pylori* geen duidelijke verbetering oplevert voor patiënten met pyrosis of reflux. Het bevestigt ook de besluiten van recente onderzoeken: een *H. pylori*-eradicatie verergert in ieder geval de pyrosis en de reflux niet. Volgens de NHG-Standaard is er dan ook geen plaats voor een eradicatietherapie bij patiënten met refluxklachten⁴. Deze studie levert een indirect bewijs dat de 'test-and-treat'-strategie bij patiënten met klachten van dyspepsie in de huisartspraktijk niet zal leiden tot een toename van pyrosis en reflux.

Praktische besluiten voor onze praktijk

In tegenstelling tot de dagelijkse praktijk is de onderzoeksgroep zeer heterogeen. Ze werd immers niet geselecteerd op de aanwezigheid van klachten. We kunnen daarom uit deze studie niet besluiten of eradicatie al dan niet werkt bij een beter afgelijnde populatie. Wel moeten we ons de vraag stellen wanneer een 'test-and-treat'-strategie verantwoord is, rekening houdende met de tegenstrijdige gegevens uit de literatuur^{5,8,9}. De verbetering zal enkel optreden in de groep met 'ulcer-like dyspepsia' en het is nog niet duidelijk of een *H. pylori*-eradicatie hier inderdaad een meer constant positief effect zal vertonen dan zuurremming alleen. Daarnaast zal ook de kosten-batenanalyse van deze strategie beoordeeld moeten worden: een ademtest is nog relatief duur. Daar staat echter tegenover dat *H. pylori*-eradicatie minder duur zal uitvallen dan een 'on demand' behandeling met PPI's.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat bij een heterogene populatie *H. pylori*-eradicatie geen invloed heeft op de klachten pyrosis en reflux. Eerdere studies bij patiënten met functionele dyspepsie (zonder ulcus) geven tegenstrijdige resultaten, zodat we moeten besluiten dat er geen onderbouwing is voor eradicatietherapie bij dergelijke patiënten.

Literatuur

1. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621-6.
2. Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1053-7.
3. Lane JA, Harvey RF, Murray LJ, et al. A placebo-controlled randomized trial of eradication of Helicobacter pylori in the general population: study design and response rates of the Bristol Helicobacter Project. *Control Clin Trials* 2002;23:321-32.
4. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHG-Standaard Maagklachten. *Huisarts Wet* 2003;46:690-700.
5. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, et al. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
6. RIZIV-comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake geneesmiddelen. Doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. Juryrapport. Brussel: RIZIV, 2003.
7. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval workshop report. *Gut* 1999;44(Suppl 2):S1-16.
8. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, et al. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of Helicobacter pylori positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1963-9.
9. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, et al. FROSCHE Study Group. Treatment of Helicobacter pylori in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with six months follow up. *Gut* 2003;52:40-6.

Cox-regressieanalyse

Een statistisch model (Cox, 1972) om een overlevingscurve te berekenen dat rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk even lang aan het onderzoek heeft deelgenomen. De kans op een uitkomst noemt men een 'hazard' en de 'hazard ratio' is de verhouding van hazard in de groep met co-variabelen en de groep zonder co-variabelen. Dit is gelijk aan het relatieve risico van een uitkomst op elk tijdstip. (Zie ook Hazard Ratio)

Dwarsdoorsnedeonderzoek

Dit is een vorm van observationeel epidemiologisch onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld (Synoniem: cross-sectioneel, transversaal, prevalentieonderzoek). Voorbeelden zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Funnel plot

Een funnel plot is een grafische methode om publicatiebias op te sporen bij het uitvoeren van een meta-analyse. Hiertoe wordt voor elke studie het gevonden effect uitgezet tegen het aantal onderzochte personen (steekproefgrootte). De verdeling van de punten in deze grafiek dient een trechtervorm te vertonen (Engels: funnel), waarbij de spreiding groter wordt naarmate de steekproefgrootte afneemt. Een asymmetrie in de vorm van de trechter duidt erop dat studies ontbreken (bijvoorbeeld omdat deze niet zijn gepubliceerd of door de zoekstrategie niet zijn opgespoord).

Hazard Ratio (HR)

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

International Index of Erectile Function (IIEF)

Aan de hand van het antwoord op vijf vragen betreffende de kwaliteit van de erectie tijdens seksuele activiteit wordt een index met maximale score van 25 opgesteld. Een score minder dan 21 wordt beschouwd als erectiele disfunctie.

Number Needed to Treat (NNT)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. $NNT = 1/ARR(\%) \times 100$.

Odds ratio

De odds is een kansverhouding, namelijk 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. In een case-control onderzoek is de odds ratio een inschatting van het relatieve risico. Indien de prevalentie van de onderzochte aandoening laag is, kan de odds ratio worden geïnterpreteerd als een relatief risico.

Publicatiebias

Indien publicatie van studies afhangt van de grootte, de richting of de statistische significantie van de studieresultaten, is er sprake van publicatiebias. Deze vorm van vertekening is belangrijk bij meta-analyses. Men kan onderzoeken of er sprake is van publicatiebias door bijvoorbeeld het maken van een funnel plot.

Random effects model

Indien wordt aangetoond dat er statistische heterogeniteit bestaat tussen de studies in een meta-analyse, kan men ofwel niet poolen, ofwel bij analyse gebruikmaken van het random effects model. Bij dit model neemt men aan dat de verschillende effecten die in studies worden gevonden, berusten op toevalsvariatie, maar ook op werkelijke variatie tussen 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.

Rate Ratio

Dit is de verhouding tussen twee proporties. In de epidemiologie is dit gelijk aan de incidentie in de blootgestelde groep gedeeld door de incidentie in de niet-blootgestelde groep (relatief risico).