

### Wetenschappelijke evidentie en terugbetaling van medicatie

Maandelijks publiceert Minerva duidingen van studies die vooral medicamenteuze behandelingen onderzoeken voor aandoeningen waarmee de huisarts wordt geconfronteerd. Uitgangspunt is hierbij dat ons handelen berust op de beste beschikbare wetenschappelijke evidentie, met als enig doel aan onze patiënten de beste zorgen te verlenen. In dit kader zou, gezien het beperkte budget voor medicatie en de toegenomen kosten van de gezondheidszorg, ook de terugbetaling van geneesmiddelen moeten berusten op de meest solide evidentie.

In 1997 keurde het Ministerie van Sociale Zaken voor het eerst de terugbetaling goed van een orale vorm van acetylcysteïne voor patiënten met chronische bronchitis die beantwoorden aan enkele vastgelegde klinische en spirometrische criteria. De 'Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé' (G.R.A.S.) had destijds de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor in vraag gesteld<sup>1</sup>. De tot dan toe gepubliceerde literatuur leverde immers geen enkel overtuigend argument om een dergelijke terugbetaling te rechtvaardigen (kleine studies van korte duur). In 2001 concludeerde een systematische review van de Cochrane Collaboration dat mucolytica het aantal exacerbaties van COPD konden verminderen<sup>2</sup>. Maar nauwkeurige analyse van deze review toont vele methodologische tekortkomingen en de klinische relevantie van de conclusie van de auteurs ontbreekt. Vertegenwoordigers van de 'International Society of Drug Bulletins' in België, de Geneesmiddelenbrief en de 'Lettre du GRAS', gevolgd door Minerva, publiceerden talrijke argumenten die de conclusies van deze meta-analyse in twijfel trekken<sup>3-5</sup>. De belangrijkste opmerkingen over de methodologie gingen over het feit dat men niet-dubbelblinde studies (in tegenstelling tot wat werd aangekondigd in het protocol) includeerde. Er was ook belangrijke heterogeniteit tussen de studies (van 21 tot 744 geïncludeerde patiënten, studieduur variërend van twee tot 24 maanden en beperkt tot

zes maanden voor de meeste studies) en er waren zeer verschillende niet-gedefinieerde uitkomstmaten. Daarnaast waren de inclusiecriteria niet goed afgelijnd (meestal 'chronische bronchitis' en niet 'COPD') en gebruikte men vele soorten mucolytica. De klinische relevantie van de uitkomst is twijfelachtig: 0,07 episodes per wintermaand minder (een reductie van 29%), maar in de studies op lange termijn (>3 maanden) was deze reductie zelfs kleiner zonder verbetering van de longfunctie.

De besluiten van bovengenoemde commentaren waren duidelijk: "de methodologische tekortkomingen van deze meta-analyse in acht genomen, kunnen we stellen dat er onvoldoende bewijzen zijn om orale mucolytica een plaats te geven in de behandeling en preventie van de exacerbaties bij chronische bronchitis of COPD"<sup>5</sup>. Andere groepen waren minder kritisch in hun beoordeling en gebruikten deze meta-analyse zelfs als referentie voor hun aanbeveling om acetylcysteïne voor te schrijven bij patiënten met COPD en frequente exacerbaties, terwijl zij toch benadrukten dat de bewijskracht zwak was<sup>6</sup>. In 2005 verscheen de BRONCUS-studie, een nieuwe RCT die het effect van acetylcysteïne bij COPD-patiënten bestudeerde<sup>7</sup>. Deze toont in vergelijking met placebo geen effect op de achteruitgang van de longfunctie en de frequentie van exacerbaties (primaire uitkomsten) en de levenskwaliteit van patiënten (secundaire uitkomsten)<sup>8</sup>. Voorschrijvers hebben recht op betere informatie over de werkelijke meerwaarde die van dergelijke behandeling kan worden verwacht. Ook de terugbetaling van deze producten zou moeten worden herzien. Het bedrag dat hiervoor wordt gebruikt zou veel nuttiger besteed kunnen worden aan behandelingen met bewezen effectiviteit. Voor patiënten met COPD is dit bijvoorbeeld rookstop. Evidence-based medicine moet blijkbaar de weg naar 'decision makers' op het gebied van gezondheid nog vinden.

P. Chevalier en JP. Sturtewagen

#### Literatuur

1. GRAS. Action n° 37 Lysomucil®. *La lettre du GRAS* n°16, décembre 1997.
2. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-6.
3. Werkgroep Huisartsenformularium OCMW Gent. Orale mucolytica en chronische luchtwegaandoeningen: een storm in een glas mucus? *Geneesmiddelenbrief* 2002;8(3):15-9.
4. Chevalier P. Mucolytiques et BPCO. *La Lettre du GRAS* 2002; 33:5.
5. Sturtewagen JP. Orale mucolytica in de behandeling van COPD. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(3):144-8.
6. Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C, et al. NHG-Standaard COPD. Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;39:81-5.
7. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
8. Sturtewagen JP. N-acetylcysteïne bij COPD. *Minerva* 2006; 5(2):19-20.

## N-acetylcysteïne bij COPD

Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.

Duiding: JP. Sturtewagen

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van N-acetylcysteïne versus placebo op de longfunctie en het aantal exacerbaties bij patiënten met COPD?

#### Achtergrond

Oxidatieve stress speelt een rol in de pathogenese van COPD<sup>1</sup> en N-acetylcysteïne vertoont anti-oxidatieve eigenschappen<sup>2</sup>. Enkele meta-analyses toonden aan dat N-acetylcysteïne het aantal exacerbaties met 20 tot 30% terugdringt bij patiënten met COPD en (vooral met) chronische bronchitis. In een retrospectieve studie daalde het aantal rehospitalisaties met N-acetylcysteïne bij patiënten met COPD<sup>3</sup>. Het langetermijneffect op het aantal COPD-exacerbaties en de longfunctie is nog niet onderzocht in een grootschalige prospectieve studie.

#### Bestudeerde populatie

In tien Europese landen, waaronder België, rekruteerde men (ex-)rokers tussen 40 en 70 jaar oud met milde of matige COPD (stadium II en III volgens de GOLD-criteria<sup>4</sup>), die in de voorbije twee jaar minstens twee exacerbaties doormaakten. Exclusiecriteria waren onder meer: continu gebruik van orale corticosteroiden, voorgeschiedenis van astma, allergische rhinitis en/of allergisch eczeem, aanwezigheid van andere longaandoeningen, hartfalen vanaf NYHA-klasse II en noodzaak tot zuurstoftherapie in de nabije toekomst. In totaal werden 523 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar (SD 8) onder wie 79% mannen in de studie opgenomen. De gemiddelde FEV<sub>1</sub> (éénsecondewaarde) en voorspelde FEV<sub>1</sub> bedroegen respectievelijk 1,65 l (SD 0,38) en 57% (SD 9). Van de deelnemers gebruikte 70% inhalatiecorticosteroiden, 70% kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten, 30% kortwerkende anticholinergica en 60% langwerkende  $\beta_2$ -agonisten.

#### Onderzoekopzet

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studie werden de patiënten gedurende drie jaar behandeld met hetzij 600 mg N-acetylcysteïne per dag (n=256), hetzij placebo (n=267). Bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroiden mochten verder worden gebruikt, maar de dosering mocht niet veranderen tijdens de studie. Om de drie maanden werden de patiënten teruggezien en werd een longfunctieonderzoek uitgevoerd.

#### Uitkomstmeting

De primaire eindpunten waren de jaarlijkse achteruitgang in longfunctie (gemeten met FEV<sub>1</sub>) en het aantal exacerbaties. Een exacerbatie definieerde men als een episode van minstens drie dagen met toegenomen dyspnoe en/of hoest en kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in sputumproductie waarvoor bijkomende medische hulp werd gezocht. Verandering in levenskwaliteit werd beschouwd als secundair eindpunt en om de zes maanden opgevolgd via de **St. George's Respiratory Questionnaire** en de **Euroqol-5D-vragenlijst**. De resultaten werden geanalyseerd volgens intention-to-treat en subgroepanalyses werden uitgevoerd voor gebruikers versus geen gebruikers van inhalatiecorticosteroiden, en voor patiënten in GOLD-stadium II versus stadium III.

#### Resultaten

In totaal beëindigden 169 patiënten de studie niet. De uitval was significant hoger in de placebogroep (37%) dan in de N-acetylcysteïne-groep (27%). De jaarlijkse achteruitgang in FEV<sub>1</sub> bedroeg 54 ml (SD 6) in de N-acetylcysteïne-groep versus 47 ml (SD 6) in de placebogroep. Dit kwam neer op een gemiddeld verschil in daling van -8 ml (95% BI -25 tot 10). Men zag evenmin significante verschillen in aantal exacerbaties tussen beide groepen: 1,25 dagen (SD 1,35) in de N-acetylcysteïne-groep versus 1,31 (SD 1,39) in de placebogroep; HR 0,99 (95% BI 0,89 tot 1,10; p=0,85). Bij patiënten die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten, waren er wel significant minder exacerbaties in de N-acetylcysteïne-groep dan in de placebogroep. De levenskwaliteit evolueerde voor beide groepen op een vergelijkbare manier; in het eerste jaar zag men bij allen een significante verbetering. Ongewenste effecten kwamen in beide groepen evenveel voor en werden niet aan medicatiegebruik toegeschreven.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat N-acetylcysteïne niet effectief is ter preventie van exacerbaties of achteruitgang van longfunctie bij COPD-patiënten.

#### Financiering

Zambon Group, producent van N-acetylcysteïne

#### Belangenvermenging

Alle auteurs zijn consultant of medewerker van de Zambon Group.



## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Dit is de eerste goed uitgevoerde, prospectieve langetermijnstudie over het klinische nut van N-acetylcysteïne in de behandeling van COPD. De resultaten voor de primaire eindpunten zijn betrouwbaar en kunnen als leidraad dienen. De levenskwaliteit, het secundaire eindpunt, werd op een methodologisch minder betrouwbare manier geëvalueerd, vermits niet alle ingesloten patiënten op een uniforme manier zijn ondervraagd. Daardoor is het moeilijk om hierover een uitspraak te doen. De uitval is vrij hoog, zowel in de behandelde als de placebogroep. Alle geïncludeerde personen zijn rokers of ex-rokers, hetgeen goed overeenkomt met het profiel van de doorsnee COPD-patiënt.

### Verwachtingen over werkzaamheid

Sinds het verschijnen van een meta-analyse over orale mucolytica, vooral N-acetylcysteïne, bij exacerbaties van COPD, wordt aan deze producten wat meer aandacht besteed<sup>5</sup>. De auteurs hiervan meenden te kunnen aantonen dat het gebruik van orale mucolytica te verantwoorden is bij personen met chronische bronchitis en COPD, met recidiverende, langdurige of ernstige exacerbaties. Dit zou met name een vermindering van het aantal en de ernst van exacerbaties tot gevolg hebben. De winst is echter bescheiden en mogelijk niet kosteneffectief. De heterogeniteit van de in deze meta-analyse opgenomen studies en de gebrekkige kwaliteit van sommige ervan, zijn elders beschreven<sup>6</sup>, met gevolg dat er twijfel bestaat over de waarde van de meta-analyse. Daarnaast waren hoofdzakelijk studies met patiënten met chronische bronchitis opgenomen, hetgeen niet altijd hetzelfde is als wat onder COPD wordt verstaan. 'COPD' omvat een groep longaandoeningen die te maken hebben met een gedaalde luchtstroom en in min of meerdere mate een vergroting van de longblaasjes, luchtwegontsteking en vernietiging van longweefsel. Emfyseem en chronische bronchitis zijn de meest voorkomende vormen van COPD. 'Chronische bronchitis' wordt gedefinieerd als een ontsteking van de bronchi, gekarakteriseerd door

overvloedige mucusvorming en een productieve hoest gedurende ten minste drie maanden van minstens twee opeenvolgende jaren.

In de BRONCUS-studie gebruikt men een dosering van 600 mg per dag, dezelfde als in de twee meta-analyses<sup>5,7</sup>, die werkzaamheid zouden aantonen. In de meta-analyse van Grandjean<sup>7</sup> werd 83,6% van de patiënten behandeld met 600 mg N-acetylcysteïne per dag. Men includeerde patiënten met een 'chronische bronchopulmonaire aandoening', hetgeen beantwoordt aan de definitie van 'chronische bronchitis', dus gezinszins synoniem van COPD. Overigens was één van de auteurs van deze meta-analyse beroepshalve verbonden aan de producent van N-acetylcysteïne.

Ondanks deze twijfelachtige evidentie wordt in enkele guidelines het advies gegeven om een proefbehandeling met N-acetylcysteïne op te starten bij COPD-patiënten met 'frequente exacerbaties'<sup>8</sup> of 'chronische productieve hoest'<sup>9</sup>. Ook de terugbetalingsvoorwaarden die momenteel in België gelden, zijn op dit zwakke bewijs gebaseerd. De GOLD-richtlijn houdt zich op de vlakte: 'routinematig gebruik van N-acetylcysteïne kan niet worden aangeraden in afwachting van de resultaten van lopende studies'<sup>4</sup>.

### Niet bewezen werkzaamheid

De BRONCUS-studie geeft op zijn minst een aanwijzing voor de plaats van N-acetylcysteïne in de behandeling van COPD. Het is onduidelijk waarom N-acetylcysteïne niet werkzaam is op de onderzochte eindpunten. Volgens de auteurs speelt het gegeven dat de overgrote meerderheid van de geïncludeerde patiënten, dus ook deze uit de placebogroep, reeds een behandeling (waaronder langwerkende  $\beta_2$ -mimetica en inhalatiecorticosteroiden) kreeg, mogelijk een rol. Zij stellen dat de dosis van N-acetylcysteïne, 600 mg per dag, misschien onvoldoende was. Alhoewel de twee meta-analyses<sup>5,7</sup> deze dosis als de meest werkzame beschouwen, pleiten Decramer et al toch voor verder onderzoek met hogere dosissen.

## BESLUIT



Deze goed onderbouwde studie toont aan dat bij COPD-patiënten die een basisbehandeling krijgen, N-acetylcysteïne (600 mg/dag) de achteruitgang van de longfunctie niet kan afremmen en het aantal exacerbaties niet kan reduceren. Tot op heden werd in geen enkele methodologisch correcte studie enig effect van een dergelijke behandeling aangetoond.

## Literatuur

1. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341-57.
2. Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:629-36.
3. Gerrits CMJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Lammers JWJ. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:795-8.
4. <http://www.goldcopd.com>
5. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271-4.
6. Orale mucolytica en chronische luchtwegaandoeningen: een storm in een glas mucus? *Geneesmiddelenbrief* 2001;3: 15-9.

7. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-21.
8. Geijer RMM, van Schayck CP, van Weel C, et al. NHG-Standaard: COPD Behandeling. *Huisarts Wet* 1997;40:430-42. Update 2001: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M27a/start.htm>
9. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl 1):1-232.

### Productnamen

N-acetylcysteïne: Acetylcysteine®, Acetyphar®, Docacetyl®, Lysomucil®, Lysox®, Mucovics®, Nactop®

## Is sanering thuis effectief voor kinderen met astma?

Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.

Duiding: F. De Baets

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van multifactoriële woonsaneringsmaatregelen bij stadskinderen met astma?

#### Achtergrond

Kinderen met allergisch astma worden binnenshuis vaak blootgesteld aan allergenen en tabaksrook. In meerdere studies werd aangetoond dat maatregelen die blootstelling aan één enkel allergeen (bijvoorbeeld huisstofmijt) vermijden, vaak moeilijk haalbaar zijn en zelden leiden tot vermindering van morbiditeit.

#### Bestudeerde populatie

In zeven Noord-Amerikaanse steden werden 1 059 kinderen tussen vijf en elf jaar met matig tot ernstig astma uit sociaal achtergestelde buurten gerekruteerd. Bijkomende inclusiecriteria waren: minstens één hospitalisatie wegens astma in het voorbije halfjaar en een positieve huidtest op ten minste één binnenhuisallergeen. Hospitalisatie voor astma in de voorbije drie weken en aanwezigheid van een andere chronische ziekte waren exclusiecriteria. Uiteindelijk werden 937 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 7,7 (van vijf tot elf) jaar opgenomen in de studie. Gedurende twee weken voor randomisatie hadden zij gemiddeld zes dagen symptomen, een gemiddelde FEV<sub>1</sub> (éénsecondewaarde) van 88% en gebruikte 85%  $\beta_2$ -mimetica en 64% anti-inflammatoire middelen. Huidtests waren bij ongeveer 68% positief voor kakkerlak, bij 63% voor huisstofmijt en bij 50% voor schimmel. Er werden allergenen van kakkerlak en huisstofmijt vastgesteld in respectievelijk 68% en 84% van de slaapkamers. In ongeveer de helft van de onderzochte gezinnen was er minstens één roker in huis.

#### Onderzoekopzet

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de kinderen verdeeld in een interventiegroep (n=469) en een controlegroep (n=468). De gezinnen in de interventiegroep werden gedurende een jaar vijf- tot

zevenmaal bezocht door twee onderzoekers. Tijdens deze bezoeken werden de ouders ingelicht over het verband tussen astma en allergenen of tabaksrook, en werden hen aangeleerd hoe ze de leefomgeving van het kind konden optimaliseren. Naargelang het resultaat van de huidtest en de analyse van omgevingsfactoren werd aandacht besteed aan de blootstelling aan huisstofmijt, passief roken, kakkerlakken, huisdieren, knaagdieren en schimmels. Indien nodig kregen zij anti-allergische hoeslakken en kussenslopen, stofzuigers en luchtfilters met filters voor fijne partikels, chemische reiniging van kakkerlakken. Om de zes maanden werd in beide groepen de aanwezigheid van allergenen geëvalueerd. Via een telefonisch interview om de twee maanden werden astmasymptomen en het gebruik van medicatie en andere medische zorgen geëvalueerd. Spirometrie werd verricht na twaalf maanden en piekstroommetingen werden tweemaal per dag uitgevoerd gedurende twee weken vóór de start van de studie en verder om de zes maanden.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het aantal dagen met astmasymptomen (wheezing, druk op de borst en/of hoesten), het aantal nachten met verstoorde slaap door astma en het aantal dagen verminderde activiteit door astma tijdens de twee weken vóór het telefonisch interview. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Tijdens het eerste jaar werden in de interventiegroep minder dagen met astmasymptomen gerapporteerd: 3,39 versus 4,20 dagen of een verschil van 0,82 dagen;  $p < 0,001$ . Dit verschil bleef bestaan in het daaropvolgende jaar (2,62 versus 3,21 dagen of een verschil van 0,60 dagen;  $p < 0,001$ ). Er waren ook significant minder dagen met verstoring van de activiteiten van de ouders, minder dagen met een gestoorde nachtrust bij ouders en kinderen en minder dagen schoolverzuim. Enkel tijdens



7. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209-21.
8. Geijer RMM, van Schayck CP, van Weel C, et al. NHG-Standaard: COPD Behandeling. *Huisarts Wet* 1997;40:430-42. Update 2001: <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M27a/start.htm>
9. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59(Suppl 1):1-232.

### Productnamen

N-acetylcysteïne: Acetylcysteine®, Acetyphar®, Docacetyl®, Lysomucil®, Lysox®, Mucovics®, Nactop®

## Is sanering thuis effectief voor kinderen met astma?

Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.

Duiding: F. De Baets

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is het effect van multifactoriële woonsaneringsmaatregelen bij stadskinderen met astma?

#### Achtergrond

Kinderen met allergisch astma worden binnenshuis vaak blootgesteld aan allergenen en tabaksrook. In meerdere studies werd aangetoond dat maatregelen die blootstelling aan één enkel allergeen (bijvoorbeeld huisstofmijt) vermijden, vaak moeilijk haalbaar zijn en zelden leiden tot vermindering van morbiditeit.

#### Bestudeerde populatie

In zeven Noord-Amerikaanse steden werden 1 059 kinderen tussen vijf en elf jaar met matig tot ernstig astma uit sociaal achtergestelde buurten gerekruteerd. Bijkomende inclusiecriteria waren: minstens één hospitalisatie wegens astma in het voorbije halfjaar en een positieve huidtest op ten minste één binnenhuisallergeen. Hospitalisatie voor astma in de voorbije drie weken en aanwezigheid van een andere chronische ziekte waren exclusiecriteria. Uiteindelijk werden 937 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 7,7 (van vijf tot elf) jaar opgenomen in de studie. Gedurende twee weken voor randomisatie hadden zij gemiddeld zes dagen symptomen, een gemiddelde FEV<sub>1</sub> (éénsecondewaarde) van 88% en gebruikte 85%  $\beta_2$ -mimetica en 64% anti-inflammatoire middelen. Huidtests waren bij ongeveer 68% positief voor kakkerlak, bij 63% voor huisstofmijt en bij 50% voor schimmel. Er werden allergenen van kakkerlak en huisstofmijt vastgesteld in respectievelijk 68% en 84% van de slaapkamers. In ongeveer de helft van de onderzochte gezinnen was er minstens één roker in huis.

#### Onderzoekopzet

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de kinderen verdeeld in een interventiegroep (n=469) en een controlegroep (n=468). De gezinnen in de interventiegroep werden gedurende een jaar vijf- tot

zevenmaal bezocht door twee onderzoekers. Tijdens deze bezoeken werden de ouders ingelicht over het verband tussen astma en allergenen of tabaksrook, en werden hen aangeleerd hoe ze de leefomgeving van het kind konden optimaliseren. Naargelang het resultaat van de huidtest en de analyse van omgevingsfactoren werd aandacht besteed aan de blootstelling aan huisstofmijt, passief roken, kakkerlakken, huisdieren, knaagdieren en schimmels. Indien nodig kregen zij anti-allergische hoeslakken en kussenslopen, stofzuigers en luchtfilters met filters voor fijne partikels, chemische reiniging van kakkerlakken. Om de zes maanden werd in beide groepen de aanwezigheid van allergenen geëvalueerd. Via een telefonisch interview om de twee maanden werden astmasymptomen en het gebruik van medicatie en andere medische zorgen geëvalueerd. Spirometrie werd verricht na twaalf maanden en piekstroommetingen werden tweemaal per dag uitgevoerd gedurende twee weken vóór de start van de studie en verder om de zes maanden.

#### Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was het aantal dagen met astmasymptomen (wheezing, druk op de borst en/of hoesten), het aantal nachten met verstoorde slaap door astma en het aantal dagen verminderde activiteit door astma tijdens de twee weken vóór het telefonisch interview. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

Tijdens het eerste jaar werden in de interventiegroep minder dagen met astmasymptomen gerapporteerd: 3,39 versus 4,20 dagen of een verschil van 0,82 dagen;  $p < 0,001$ . Dit verschil bleef bestaan in het daaropvolgende jaar (2,62 versus 3,21 dagen of een verschil van 0,60 dagen;  $p < 0,001$ ). Er waren ook significant minder dagen met verstoring van de activiteiten van de ouders, minder dagen met een gestoorde nachtrust bij ouders en kinderen en minder dagen schoolverzuim. Enkel tijdens



het interventiejaar waren er minder ongeplande bezoeken aan het ziekenhuis. Er was geen verschil in longfunctie en piekstroom tussen beide groepen. In de interventiegroep vond men na een jaar significant minder huisstofmijtallergeen in bed ( $p < 0,001$ ) en minder huisstofmijtallergeen ( $p < 0,004$ ) en kakkerlakallergeen ( $p < 0,001$ ) op de grond van de slaapkamer. Er was geen verschil in afname van allergenen in huizen met of zonder tapijten. Tussen beide groepen waren er na twee jaar geen significante verschillen in aantal rokers en huisdieren. Er was een significante correlatie tussen de afname van kakkerlak- en huisstofmijtallergeen op de grond van de slaapkamer en de frequentie van astmacomplicaties ( $p < 0,001$ ).

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij kinderen met astma die in

de stad wonen multifactoriële woonsaneringsmaatregelen de blootstelling aan binnenhuisallergenen reduceren en resulteren in een vermindering van met astma geassocieerde morbiditeit.

### Financiering

'National Institute of Allergy and Infectious Diseases', 'National Institute of Environmental Health Sciences', 'National Institutes of Health' en 'National Center for Research Resources' (V.S.)

### Belangenvermenging

De eerste auteur ontving als consultant vergoedingen van Genentech, GlaxoSmithKline, AstraZeneca en Merck. Andere auteurs vermelden banden met GlaxoSmithKline, AstraZeneca en Schering-Plough.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Alhoewel dit een zeer uitgebreid en nauwgezet uitgevoerd onderzoek is, is er toch een belangrijke bias ingeslopen. Deelnemende gezinnen in de controlegroep werden niet zo vaak bezocht als gezinnen in de interventiegroep. Door dit veelvuldige contact zouden de ouders meer aandacht kunnen hebben voor het astmaprobleem van hun kind en daardoor de volledige astmabehandeling (ook medicatietoediening) nauwgezet volgen. Argumenten voor deze kritiek vinden we in de observatie dat alle subjectieve geregistreerde gegevens (symptomen, inspanningslast, nachtelijke symptomen...) significant minder voorkomen in de interventiegroep, terwijl dit niet of nauwelijks het geval is voor de objectieve gegevens, zoals hospitalisatiedagen en onvoorziene poliklinische controles. Ouders in de interventiegroep die zich 'uitsloven' om een goede allergeensanering van de woning te bekomen, zullen meer geneigd zijn om de subjectieve symptomen van hun kind te zien afnemen. De auteurs merken dit euvel zelf in hun bespreking op, maar weerleggen de kritiek met de opmerking dat de medewerkers in de interventiegroep niet met de ouders spraken over het astma van hun kind en dat er bovendien een correlatie bestond tussen de afname van de allergenen en de reductie van symptomen. Dit zijn echter eerder zwakke argumenten.

### 'Multifactoriële' sanering

Het idee om niet alleen allergeensanering op de vloer en in het bed door te voeren, maar ook luchtzuivering te voorzien voor sigarettenrook, volatiele katten-, honden- en schimmelallergeen lijkt origineel, want zo wordt een meer globale secundaire preventie bereikt. Warner et al. toonden echter reeds lang geleden aan dat kinderen met astma tijdens een verblijf op grote hoogte (allergeen-arm, rook- en pollutievrije lucht) minder symptomen en minder nood aan medicatie hebben en dat de specifieke bronchiale hyperreactiviteit afneemt<sup>1</sup>. In vele studies beperkte men zich tot geïsoleerde sanering voor één

oorzakelijk allergeen, hetgeen soms tot controversiële resultaten leidde, vooral bij patiënten die allergisch zijn aan meerdere allergenen<sup>2,3</sup>. Wanneer de patiëntengroep goed gekozen is, bijvoorbeeld kinderen met astma en een geïsoleerde allergie voor huisstofmijt, dan resulteren huisstofmijtsaneringsmaatregelen in een betere controle van de symptomen<sup>4,5</sup>. De gemiddelde dagelijkse piekstroomvariabiliteit (20%) en de gemiddelde éénsecondewaarde (88%) suggereren dat de bestudeerde groepen matig ernstig astma hadden. Het is verwonderlijk dat in de interventiegroep geen verbetering van deze objectieve metingen werd opgemerkt, temeer omdat slechts 47% van de kinderen in de interventiegroep inhalatiecorticosteroiden gebruikte.

### In de praktijk

De belangrijkste conclusie uit dit onderzoek is dat we als behandelende artsen bij kinderen met astma moeten blijven ijveren voor secundaire preventie. Deze stap wordt door de beschikbaarheid van krachtige medicatie vaak overgeslagen en er wordt geen energie besteed aan de tijdovende bespreking van de preventieve maatregelen zoals stofsanering, dieren uit huis bannen en vermijden van passief roken. Het aanbevelen van HEPA-luchtfilters lijkt toch een stap te ver; het blijft logischer en goedkoper om binnenshuis roken en houden van huisdieren te verbieden. De vraag blijft natuurlijk in hoeverre ouders in staat zijn om voldoende discipline op te brengen om deze tijdovende saneringsmaatregelen dag in dag uit te blijven implementeren, om nog maar te zwijgen over de financiële implicaties. De auteurs maken een berekening en merken op dat de kostprijs van dergelijke preventieve maatregelen de kostprijs van een klassieke behandeling met een inhalatiecorticosteroid en een  $\beta_2$ -mimeticum evenaren. Ze vergeten hier echter bij te vertellen dat preventieve maatregelen alleen niet volstaan en dat medicatie nodig blijft. Bovendien worden in ons land alleen de geneesmiddelen en niet de preventieve maatregelen terugbetaald.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij kinderen met matig ernstig astma een multifactoriële sanering thuis, bestaande uit voorlichting en maatregelen die blootstelling aan allergenen (huisstofmijt, huisdieren enzovoort) en luchtverontreiniging binnenshuis (passief roken) verminderen, astmasymptomen kunnen reduceren. De haalbaarheid op lange termijn en de kosteneffectiviteit van een dergelijke aanpak is echter nog niet aangetoond. Deze studie wijst nochtans duidelijk op het belang van preventieve maatregelen. De aanpak van matig ernstig allergisch astma op de kinderleeftijd bestaat dus uit een individueel aangepaste onderhoudstherapie met inhalatiecorticosteroïden gecombineerd met preventieve maatregelen, zoals sanering voor specifieke allergenen en vermijden van aspecifieke prikkels zoals sigarettenrook.

*De redactie*

Literatuur zie p. 31

## Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'

Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.

Duiding: J. Wens

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de prevalentie van het metabool syndroom? Wat is het effect van metformine of intense leefstijlaanpassingen versus placebo op de incidentie van het metabool syndroom?

### Achtergrond

Het metabool syndroom wordt gedefinieerd als een combinatie van risicofactoren, geassocieerd met insulineresistentie en een verhoogd risico op cardiovasculair lijden en diabetes. Het verband met gestoorde glucosetolerantie of gestoorde nuchtere glykemie blijft echter onduidelijk. Evenmin is bekend in welke mate preventie of behandeling van metabool syndroom door leefstijlaanpassingen of door medicatie het cardiovasculaire risico van patiënten met een gestoorde glucosetolerantie kan reduceren.

### Bestudeerde populatie

Via screening in de bevolking rekruteerde men personen met een verhoogd risico op diabetes. Personen ouder dan 25 jaar met een nuchtere glykemie tussen 95 en 125 mg/dl, een gestoorde glucosetolerantie (glykemie twee uur na orale inname van 75 g glucose) tussen 140 en 199 mg/dl en BMI >24 kg/m<sup>2</sup> werden geïncludeerd. Exclusiecriteria waren: recent myocardinfarct, coronair lijden, ernstige ziekte, diabetes, medicatie die de glucosetolerantie vermindert en triglyceriden >600 mg/dl. Van de 3 234 deelnemers voldeed 53% aan de definitie van 'metabool syndroom'; dit percentage was constant in de verschillende leeftijdsgroepen en beide geslachten. De prevalentie van de risicofactoren was verschillend per geslacht en leeftijdsgroep (zie tabel 1), maar niet in de behandelgroepen. De ernst van het metabool syndroom, uitgedrukt als het aantal aanwezige risicofactoren, was gemiddeld 2,6.

### Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden alle deelnemers verdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg intense leefstijlaanpassingen (n=1 079), de tweede groep werd behandeld met tweemaal daags 850 mg metformine (n=1 073) en de controlegroep kreeg standaardaanbevelingen in verband met leefstijl (n=1 082). De intense leefstijlaanpassingen bestonden uit een laagcalorische vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week. Het doel was om minstens 7% van het lichaamsgewicht te verliezen en dit vol te houden tot het einde van de studie. Om de drie maanden werd bij alle deelnemers de bloeddruk gemeten, elk halfjaar werd een nuchtere glykemie bepaald en elk jaar werden triglyceriden en buikomtrek gemeten.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de incidentie van metabool syndroom. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Gemiddeld werden de deelnemers gedurende 3,2 jaar (range 0,04 tot 5,0) gevolgd. Na drie jaar waren er nog 1 921 patiënten (59,4%) in de studie en steeg de prevalentie van metabool syndroom van 55% naar 61% in de placebogroep (p=0,003), van 54% naar 55% in de metforminegroep (p>0,2) en daalde deze van 51% naar 43% in de leefstijlgroep (n<0,001).

### Patiënten zonder metabool syndroom bij aanvang

Na drie jaar hadden in de groep met intense leefstijlaanpassingen versus de metformine- en de placebogroep



## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij kinderen met matig ernstig astma een multifactoriële sanering thuis, bestaande uit voorlichting en maatregelen die blootstelling aan allergenen (huisstofmijt, huisdieren enzovoort) en luchtverontreiniging binnenshuis (passief roken) verminderen, astmasymptomen kunnen reduceren. De haalbaarheid op lange termijn en de kosteneffectiviteit van een dergelijke aanpak is echter nog niet aangetoond. Deze studie wijst nochtans duidelijk op het belang van preventieve maatregelen. De aanpak van matig ernstig allergisch astma op de kinderleeftijd bestaat dus uit een individueel aangepaste onderhoudstherapie met inhalatiecorticosteroiden gecombineerd met preventieve maatregelen, zoals sanering voor specifieke allergenen en vermijden van aspecifieke prikkels zoals sigarettenrook.

*De redactie*

Literatuur zie p. 31

## Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'

Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.

Duiding: J. Wens

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de prevalentie van het metabool syndroom? Wat is het effect van metformine of intense leefstijlaanpassingen versus placebo op de incidentie van het metabool syndroom?

### Achtergrond

Het metabool syndroom wordt gedefinieerd als een combinatie van risicofactoren, geassocieerd met insulineresistentie en een verhoogd risico op cardiovasculair lijden en diabetes. Het verband met gestoorde glucosetolerantie of gestoorde nuchtere glykemie blijft echter onduidelijk. Evenmin is bekend in welke mate preventie of behandeling van metabool syndroom door leefstijlaanpassingen of door medicatie het cardiovasculaire risico van patiënten met een gestoorde glucosetolerantie kan reduceren.

### Bestudeerde populatie

Via screening in de bevolking rekruteerde men personen met een verhoogd risico op diabetes. Personen ouder dan 25 jaar met een nuchtere glykemie tussen 95 en 125 mg/dl, een gestoorde glucosetolerantie (glykemie twee uur na orale inname van 75 g glucose) tussen 140 en 199 mg/dl en BMI >24 kg/m<sup>2</sup> werden geïncludeerd. Exclusiecriteria waren: recent myocardinfarct, coronair lijden, ernstige ziekte, diabetes, medicatie die de glucosetolerantie vermindert en triglyceriden >600 mg/dl. Van de 3 234 deelnemers voldeed 53% aan de definitie van 'metabool syndroom'; dit percentage was constant in de verschillende leeftijdsgroepen en beide geslachten. De prevalentie van de risicofactoren was verschillend per geslacht en leeftijdsgroep (zie tabel 1), maar niet in de behandelgroepen. De ernst van het metabool syndroom, uitgedrukt als het aantal aanwezige risicofactoren, was gemiddeld 2,6.

### Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden alle deelnemers verdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg intense leefstijlaanpassingen (n=1 079), de tweede groep werd behandeld met tweemaal daags 850 mg metformine (n=1 073) en de controlegroep kreeg standaardaanbevelingen in verband met leefstijl (n=1 082). De intense leefstijlaanpassingen bestonden uit een laagcalorische vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week. Het doel was om minstens 7% van het lichaamsgewicht te verliezen en dit vol te houden tot het einde van de studie. Om de drie maanden werd bij alle deelnemers de bloeddruk gemeten, elk halfjaar werd een nuchtere glykemie bepaald en elk jaar werden triglyceriden en buikomtrek gemeten.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de incidentie van metabool syndroom. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Gemiddeld werden de deelnemers gedurende 3,2 jaar (range 0,04 tot 5,0) gevolgd. Na drie jaar waren er nog 1 921 patiënten (59,4%) in de studie en steeg de prevalentie van metabool syndroom van 55% naar 61% in de placebogroep (p=0,003), van 54% naar 55% in de metforminegroep (p>0,2) en daalde deze van 51% naar 43% in de leefstijlgroep (n<0,001).

### Patiënten zonder metabool syndroom bij aanvang

Na drie jaar hadden in de groep met intense leefstijlaanpassingen versus de metformine- en de placebogroep





minder personen metabool syndroom ontwikkeld (zie tabel 2). Door het aanpassen van de leefstijl verminderde de incidentie van alle risicofactoren van het metabool syndroom, behalve de lage HDL-cholesterol. Met metformine verminderde enkel de buikomtrek en de nuchtere glykemie. Er werden geen belangrijke bijwerkingen genoteerd. Gastro-intestinale bezwaren kwamen frequenter voor in de metforminegroep, terwijl in de leefstijlgroep meer musculoskeletale problemen werden gerapporteerd.

#### Patiënten met metabool syndroom bij aanvang

Na drie jaar beantwoordde in de placebogroep 18% niet meer aan de criteria voor het metabool syndroom, in de metforminegroep 23% en in de leefstijlgroep 38% ( $p < 0,001$ ). Enkel in de leefstijlgroep was er een significant groter effect versus placebo ( $p = 0,002$ ). Zowel metformine als leefstijlaanpassingen verminderden de prevalentie van lage HDL-cholesterol, buikomtrek en nuchtere glucose. Maar intensieve leefstijlaanpassingen reduceerden tevens de prevalentie van hoge bloeddruk en hoog triglyceridengehalte.

Tabel 1: Prevalentie (aantal en percentage) van het metabool syndroom en de verschillende risicofactoren bij aanvang van de studie.

	Totaal	Volgens leeftijd			Volgens geslacht	
		<45 jaar	45–59 jaar	≥60 jaar	Man	Vrouw
Aantal personen	3 234	1 000	1 586	648	1 043	2 191
Metabool syndroom (%)	1 711 (53)	521 (52)	868 (55)	322 (50)	550 (53)	1 161 (53)
Buikomtrek (%) <sup>#</sup>	2 532 (78)	818 (82)	1 240 (78)	474 (73)	656 (63)	1 876 (86)
HDL (%) <sup>*</sup>	1 838 (57)	698 (70)	883 (56)	257 (40)	529 (51)	1 309 (60)
Triglyceriden (%)	1 472 (46)	423 (42)	764 (48)	285 (44)	522 (50)	950 (43)
GNG (%) <sup>*</sup>	1 060 (33)	307 (31)	526 (33)	227 (35)	435 (42)	625 (28)
Bloeddruk (%) <sup>*</sup>	1 460 (45)	310 (31)	740 (47)	410 (63)	569 (55)	891 (41)

\*  $p < 0,05$  voor de vergelijking tussen alle leeftijdsgroepen  
GNG: gestoorde nuchtere glykemie

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat ongeveer de helft van alle deelnemers in deze studie een metabool syndroom had. Bij de overige deelnemers konden zowel leefstijlaanpassingen als metformine de ontwikkeling van een metabool syndroom afremmen.

#### Financiering

'National Institutes of Health', 'National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases', 'Indian Health Service', 'Centres for Disease Control and Prevention', 'American Diabetes Association' en de firma's Bristol-Myers Squibb en Parke-Davis

#### Belangenvermenging

Verantwoordelijken van de 'National Institutes of Health' en de 'Centres for Disease Control and Prevention' namen deel aan de ontwikkeling van de studie-opzet en de rapportering van de resultaten. De andere sponsors waren hier niet bij betrokken. De eerste auteur was consultant bij Sanofi-Aventis en een andere auteur ontving een beurs van Bristol-Myers Squibb.

Tabel 2: Incidentie van het metabool syndroom (MS) in de drie onderzoeksgroepen.

	placebo	metformine	leefstijl
Totaal aantal deelnemers	490	503	530
Aantal deelnemers dat MS ontwikkelt	260 (53%)	236 (47%)	201 (38%)
RRR versus placebo (95% BI)	-	17% (0 tot 31) <sup>#</sup>	41% (28 tot 52) <sup>*</sup>
RRR versus metformine (95% BI)	-	-	29% (13 tot 42) <sup>*</sup>

\*  $p < 0,001$     #  $p = 0,03$     RRR: relatieve risicoreductie

## BESPREKING

#### Methodologische overwegingen

Deze correct opgezette RCT toont het belang van leefstijlinterventies in zowel preventie als behandeling van het metabool syndroom. Maar er zijn enkele methodologische beperkingen. Na drie jaar follow-up is er een aanzienlijke uitval van 40,6%, die echter wel gelijk verdeeld is over de verschillende onderzoeksgroepen (39,28% in de placeboarm, 41,66% in de metforminearm en 40,87% in de intense leefstijlarm). Na één jaar is slechts 5,07% uit de studie gestapt en na twee jaar 6,59%. Waarom er in het derde jaar zo'n grote uitval was, is niet duidelijk. In het artikel is niet precies beschreven hoe de doelstellingen van het leefstijlprogramma werden

bereikt, noch welke inspanningen er noodzakelijk waren om de bereikte resultaten te behouden. Het is dan ook niet mogelijk om na te gaan of deze inspanning extrapolerebaar is naar andere settings. De auteurs geven een uitgebreide en gedetailleerde beschrijving van de verschillende componenten van het metabool syndroom die aanwezig zijn in de geïncludeerde hoogrisicopopulatie van patiënten met gestoorde glucosetolerantie. Er zijn belangrijke verschillen naargelang leeftijd en geslacht (zie tabel 1).

#### Bestaat metabool syndroom eigenlijk?

De prevalentie van metabool syndroom in deze studie bij volwassen Amerikanen met gestoorde glucosetole-

rantie is hoger dan in de 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III-studie', waarin bij 33% van de Amerikaanse vijftigplussers met gestoorde glucosetolerantie een metabool syndroom werd vastgesteld<sup>1</sup>. Ze is ook relatief constant in de verschillende leeftijdsgroepen, terwijl in de globale bevolking de prevalentie (22% bij Amerikaanse twintigplussers<sup>2</sup>) eerder leeftijdsafhankelijk blijkt te zijn met toenemende prevalentie in hogere leeftijdsgroepen: 12% bij dertigers; toenemend naar 20% bij veertigers, 35% bij vijftigers en 45% bij 60-plussers<sup>3</sup>. Deze prevalentieberekeningen zijn uiteraard sterk afhankelijk van de diagnostische criteria die men hanteert. Recent nog werden deze aangepast door de 'International Diabetes Federation' (IDF)<sup>4</sup>. Centrale obesitas, gedefinieerd als een buikomtrek  $\geq 94$  cm voor (Europese) mannen en  $\geq 80$  cm voor (Europese) vrouwen, geldt nu als een obligaat criterium. Voor een Amerikaanse populatie worden de waarden van 102 cm (voor mannen) en 88 cm (voor vrouwen) echter behouden. De 'American Diabetes Association' (ADA) heeft zijn diagnostische criteria voor 'prediabetes' eveneens verfijnd en gebruikt nu een nuchter plasmaglucose van  $>5,6$  mmol/l ( $>100$  mg/dl) in plaats van  $>6,2$  mmol/l ( $>110$  mg/dl)<sup>5</sup>. Dit zou in deze studie de prevalentie enigszins wijzigen, maar bij herberekening heeft het weinig impact op de incidentie van het metabool syndroom in de leefstijlinterventiegroep.

Maar de vraag is of metabool syndroom eigenlijk wel bestaat? Recent werd in een gemeenschappelijke verklaring van de 'American Diabetes Association' en de 'International Diabetes Federation' gesteld dat clustering van cardiovasculaire risicofactoren zeker mogelijk is, maar dat het metabool syndroom onnauwkeurig is gedefinieerd, er te weinig zekerheid is over de pathogenese en er nog aanzienlijke twijfel bestaat over de waarde ervan als marker voor cardiovasculair risico. Clinici moeten daarom de afzonderlijke risicofactoren voor cardiovasculair lijden evalueren en behandelen, zonder rekening te houden met een diagnose van 'metabool syndroom' als entiteit<sup>6</sup>.

#### Veelbelovende resultaten

In deze studie bedroeg het risico op het ontstaan van metabool syndroom bij personen met een gestoorde glucosetolerantie die placebo kregen (standaardzorg) na 3,2

jaar 53%, in de metforminegroep 47% en in de leefstijlgroep 37%. Omgerekend betekent dit dat er in vergelijking met placebo (slechts) zeven patiënten met een gestoorde glucosetolerantie gedurende 3,2 jaar moeten worden behandeld met intense leefstijlaanpassingen om één geval van metabool syndroom te voorkomen. Voor metformine is de NNT 16 per 3,2 jaar. Aan het einde van de studie voldeed 18% in de placebogroep, 23% in de metforminegroep en 38% in de leefstijlgroep niet meer aan de criteria voor metabool syndroom. Omgerekend betekent dit dat er in vergelijking met placebo (slechts) vijf patiënten met een metabool syndroom gedurende 3,2 jaar moeten worden behandeld met intense leefstijlaanpassingen om één persoon te 'genezen' van metabool syndroom. Twintig van dergelijke patiënten behandelen met metformine leidt tot hetzelfde resultaat. Uit deze studie valt echter niet af te leiden of de uitgevoerde interventies daadwerkelijk resulteerden in minder diabetes en minder cardiovasculair lijden.

#### Dan toch beter leefstijl aanpassen?

Eerder onderzoek toonde aan dat metformine de insulinegevoeligheid kan verbeteren<sup>7</sup>, maar om de insulineresistentie bij obesitas te behandelen is metformine enkel geïndiceerd als het glucosemetabolisme veranderd is of bij een positieve familiale anamnese voor diabetes<sup>8</sup>. Een multifactoriële benadering van het metabool syndroom, waarbij de verschillende componenten medicamenteus worden aangepakt lijkt eveneens mogelijk<sup>9</sup>, maar kosten noch effect hiervan zijn bekend.

In de 'Diabetes Prevention Study'<sup>10</sup> nam het risico op het ontstaan van diabetes bij 522 obese patiënten (gemiddelde BMI 31 kg/m<sup>2</sup>) van middelbare leeftijd (gemiddeld 55 jaar) in de leefstijlgroep over vier jaar af met 58% ( $p < 0,001$ ). Deze reductie was volledig toe te schrijven aan de leefstijlveranderingen. Ook in het 'Diabetes Prevention Program'<sup>11</sup>, waarbinnen deze studie werd uitgevoerd, verminderde een leefstijlinterventie de incidentie van diabetes in een hoogrisicopopulatie. Een recente Cochrane review evalueerde het effect van leefstijlinterventies bij prediabetes<sup>12</sup>. Een kwantitatieve analyse van de 5 168 geïncludeerde patiënten uit negen studies bleef echter beperkt door heterogeniteit van de populaties, settings en interventies.

## BESLUIT



Deze studie van het 'Diabetes Preventie Program' stelt vast dat bij ongeveer de helft van de populatie met gestoorde glucosetolerantie, een metabool syndroom aanwezig is. Door middel van een intensief programma van leefstijlaanpassingen (laagcalorische vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week) was na drie jaar zowel het aantal nieuwe gevallen van metabool syndroom als het aantal bestaande gevallen gereduceerd. Metformine tweemaal daags 850 mg had een zelfde effect, maar minder sterk dan de leefstijlaanpassingen. Er bestaat echter nog onduidelijkheid over de waarde van het metabool syndroom als marker voor cardiovasculair risico. De cardiovasculaire risicofactoren die deel uitmaken van de criteria voor metabool syndroom dienen als zodanig te worden aangepakt, en leefstijlaanpassingen spelen hierin een belangrijke rol. Het diagnosticeren van een 'metabool syndroom' heeft momenteel weinig gevolgen voor de klinische praktijk.

## Literatuur

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S11-4.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18:578-83.
- Iannello S, Camuto M, Cavaleri A, et al. Effects of short-term metformin treatment on insulin sensitivity of blood glucose and free fatty acids. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:8-15.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Elisaf M. Multitargeted treatment for metabolic syndrome. *Annals Online* 2005. <http://www.annals.org/cgi/eletters/142/8/611#1606>.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, Issue 2.

## De rol van vitamine D in fractuurpreventie

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.

Duiding: P. Chevalier



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine D-supplementen in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen bij bejaarden?

### Achtergrond

In hun negende decade hebben één vrouw op drie en één man op zes een heupfractuur doorgemaakt. In 50% van de gevallen gaat zo'n fractuur gepaard met blijvende functionele beperkingen en in 10 tot 20% overlijdt het slachtoffer binnen het jaar na de fractuur. De financiële kosten zijn aanzienlijk. Preventie van osteoporotische heup- en andere fracturen is daarom belangrijk. Een systematische review van studies over het effect van vitamine D-supplementen ter preventie van heup- of niet-vertebrale fracturen is nog niet uitgevoerd. Er is op basis van een systematische review beperkt bewijs dat calcitriol vertebrale fracturen bij menopauzale vrouwen voorkomt<sup>1</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en de Cochrane Controlled Trials Register (zonder taalrestrictie). Bijkomende studies werden opgespoord via referentielijsten en abstracts bestemd voor de 'American Society for Bone and Mineral Research' en via contacten met experts.

### Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde dubbelblinde studies die het effect onderzochten van vitamine D-supplementen (colecalfiferol, ergocalciferol) met of zonder calciumsupplement versus enkel calcium of placebo in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen. Enkel studies met een follow-up van ten minste één jaar die minstens één fractuur rapporteerden, werden geselecteerd.

### Bestudeerde populatie

In de geselecteerde studies werden personen opgenomen met een leeftijd  $\geq 60$  jaar. De zeven RCT's die werden geselecteerd in de primaire analyse, includeerden 9 820 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar, van wie 68% vrouwen die al dan niet waren geïnstitutionaliseerd. Exclusiecriteria waren: afwezigheid van controlearm, orgaantransplantatie of CVA in de voorgeschiedenis, corticosteroidtherapie, ziekte van Parkinson, instabiele gezondheidstoestand en na dringende hospitalisatie.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat is het relatieve risico van een eerste heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. De kwaliteit van de studies werd geëvalueerd voor de voornaamste potentiële bias. Een sensibiliteitsanalyse werd uitgevoerd met inclusie van de drie studies die omwille

## Literatuur

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S11-4.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18:578-83.
- Iannello S, Camuto M, Cavaleri A, et al. Effects of short-term metformin treatment on insulin sensitivity of blood glucose and free fatty acids. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:8-15.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Elisaf M. Multitargeted treatment for metabolic syndrome. *Annals Online* 2005. <http://www.annals.org/cgi/eletters/142/8/611#1606>.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, Issue 2.

## De rol van vitamine D in fractuurpreventie

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.

Duiding: P. Chevalier



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine D-supplementen in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen bij bejaarden?

### Achtergrond

In hun negende decade hebben één vrouw op drie en één man op zes een heupfractuur doorgemaakt. In 50% van de gevallen gaat zo'n fractuur gepaard met blijvende functionele beperkingen en in 10 tot 20% overlijdt het slachtoffer binnen het jaar na de fractuur. De financiële kosten zijn aanzienlijk. Preventie van osteoporotische heup- en andere fracturen is daarom belangrijk. Een systematische review van studies over het effect van vitamine D-supplementen ter preventie van heup- of niet-vertebrale fracturen is nog niet uitgevoerd. Er is op basis van een systematische review beperkt bewijs dat calcitriol vertebrale fracturen bij menopauzale vrouwen voorkomt<sup>1</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en de Cochrane Controlled Trials Register (zonder taalrestrictie). Bijkomende studies werden opgespoord via referentielijsten en abstracts bestemd voor de 'American Society for Bone and Mineral Research' en via contacten met experts.

### Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde dubbelblinde studies die het effect onderzochten van vitamine D-supplementen (colecalfiferol, ergocalciferol) met of zonder calciumsupplement versus enkel calcium of placebo in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen. Enkel studies met een follow-up van ten minste één jaar die minstens één fractuur rapporteerden, werden geselecteerd.

### Bestudeerde populatie

In de geselecteerde studies werden personen opgenomen met een leeftijd  $\geq 60$  jaar. De zeven RCT's die werden geselecteerd in de primaire analyse, includeerden 9 820 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar, van wie 68% vrouwen die al dan niet waren geïnstitutionaliseerd. Exclusiecriteria waren: afwezigheid van controlearm, orgaantransplantatie of CVA in de voorgeschiedenis, corticosteroidtherapie, ziekte van Parkinson, instabiele gezondheidstoestand en na dringende hospitalisatie.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat is het relatieve risico van een eerste heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. De kwaliteit van de studies werd geëvalueerd voor de voornaamste potentiële bias. Een sensibiliteitsanalyse werd uitgevoerd met inclusie van de drie studies die omwille

van minder strikte inclusiecriteria uit de primaire analyse van zeven RCT's waren geweerd. Heterogeniteit werd bestudeerd en een **meta-regressieanalyse** werd uitgevoerd voor verschillende doseringen van vitamine D.

### Resultaten

De toegediende dosis van vitamine D varieerde van 400 IU tot 800 IU/dag en de calciumname (door voeding en/of supplementen) van 450 tot 1 200 mg/dag. Het relatieve risico (RR) voor heupfractuur bedroeg 0,88 (95% BI 0,69 tot 1,13), maar de studies waren heterogeen. Als de analyse werd uitgevoerd volgens de toegediende dosis waren ze wel homogeen: in de drie studies met een dosis van 700 tot 800 IU/dag (n=5 572) bedroeg het gepoolde RR 0,74 (95% BI 0,61 tot 0,88), hetgeen overeenkomt met een fractuurreductie van 26% of een NNT van 45 (95% BI 28 tot 114). Bij een dosis van 400 IU/dag was het RR niet significant (RR 1,15; 95% BI 0,88 tot 1,50). Het RR van alle niet-vertebrale fracturen bedroeg 0,83 (95% BI 0,70 tot 0,98), maar de studies waren heterogeen. Ook hier waren ze homogeen wanneer men analyseerde volgens de dagelijkse dosis vitamine D: RR 0,77 (95% BI 0,68 tot 0,87) bij een dosis van 700-800 IU/dag (vijf studies, n=6 098), overeenkomend

met een fractuurreductie van 23% of een NNT 27 (95% BI 19 tot 49). Bij een dosis van 400 IU/dag werd ook een niet-significant resultaat gevonden (RR 1,03; 95% BI 0,86 tot 1,24). Voor de twee hogervermelde uitkomstmaten bereikte men een grotere fractuurreductie wanneer een hogere serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D werd bereikt. Analyse met ook de drie minder nauwkeurige studies verdubbelde de populatie (n=17 736) en bevestigde deze resultaten.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat orale vitamine D-supplementen aan een dosis van 700 tot 800 IU per dag het risico van een heupfractuur of gelijk welke andere niet-vertebrale fractuur lijken te reduceren bij al dan niet geïnstitutionaliseerde bejaarden. Een orale dosis van 400 IU per dag is onvoldoende ter preventie van fracturen.

### Financiering

'Medical Foundation' en 'James Knox Memorial Foundation'

### Belangenvermenging

Geen aangegeven. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is gebaseerd op een nauwkeurige zoekstrategie, evaluatie en analyse van studies. De auteurs doen sensitiviteitanalyses die toelaten om belangrijke conclusies te trekken voor de praktijk. Zij vermelden zelf verschillende tekortkomingen van de studie. De eerste is de studie-uitval: deze is gelijk in beide groepen, maar laag bij patiënten die in de 'community' leven (7%) en zeer hoog bij patiënten die geïnstitutionaliseerd zijn (67%). De resultaten zijn dus minder toepasbaar voor populaties in instellingen. De studies includeren minder mannen dan vrouwen. Een subanalyse bij alleen *mannen* toont geen significant effect voor preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen. De methodologisch meest sterke studies beperken zich tot het toedienen van vitamine D in de vorm van colecalfiferol, zodat de conclusies vooral van toepassing zijn voor deze molecuule. De uitkomstmaat is preventie van een eerste heupfractuur of elke andere niet-vertebrale fractuur. Of een vertebrale fractuur wel of niet aanwezig was vóór inclusie is niet onderzocht. Het is dus niet mogelijk om aparte conclusies te trekken voor primaire (afwezigheid van elke fractuur) of secundaire (vertebrale fractuur in de anamnese) preventie.

### Interpretatie van de resultaten

Uit deze studie kunnen we geen duidelijke conclusie trekken over een eventuele additieve waarde van het toevoegen van een calciumsupplement aan vitamine D. In alle studies met een hogere dosis vitamine D (behalve de studie van Trivedi<sup>2</sup> met de grootste populatie) worden immers calciumsupplementen toegevoegd. In deze studie was de gemiddelde dagelijkse calciumname via de voeding 742 mg. Alleen calcium toedienen is niet effectief ter preventie van vertebrale of niet-vertebrale fracturen bij

menopauzale vrouwen<sup>3</sup>. Toedienen van een vitamine D-supplement bleek botverlies te verminderen, spierkracht te verhogen<sup>4</sup>, evenwicht te verbeteren<sup>5</sup> en vallen te voorkomen<sup>6</sup> (maar men kon in deze laatste meta-analyse niet aantonen dat dit tot minder letsels leidde). Het grootste preventieve effect wordt waargenomen bij patiënten met een belangrijke toename van de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D. De dosis vitamine D-supplement zou dus afhankelijk kunnen zijn van andere factoren, zoals het verblijven in een instelling, het klimaat of de voeding, die de initiële serumconcentratie van vitamine D bepalen. Of het zinvol is om het vitamine D-gehalte van het bloed systematisch te bepalen, blijft ook na deze studie nog de vraag.

De veiligheid van vitamine D (met of zonder calcium) wordt in deze meta-analyse niet onderzocht. Mogelijke toxiciteit is gesignaleerd<sup>7</sup>, in het bijzonder bij bestaande hypercalciëmie, overdosering en bij personen die een hoge dosis vitamine D-analogen krijgen als behandeling van een hyperparathyreoïdie secundair aan renale insufficiëntie.

### Andere studies

In een recente RCT kon men geen effect aantonen van het toedienen van 800 IU vitamine D3 (colecalfiferol) en calciumcarbonaat (1 000 mg) in de *secundaire preventie* van een nieuwe fractuur [zoals bijvoorbeeld heupfracturen (26% van de fracturen), aantal vallen of kwaliteit van leven] bij bejaarde patiënten van gemiddeld 77 jaar die na hun eerste fractuur niet geïmmobiliseerd waren<sup>8</sup>. De uitval in deze studie was hoog, 35,8% van de patiënten van wie gegevens beschikbaar waren na 24 maanden. Een andere recente RCT evalueert het preventieve (primair of secundair) effect van toediening van 800 IU vitamine

D3 en calciumcarbonaat (1 000 mg) bij bejaarde vrouwen ouder dan 70 jaar (gemiddeld 77 jaar), die minstens één risicofactor voor heupfracturen hadden (lichaamsgewicht <58 kg, fractuur in de voorgeschiedenis, moeder met heupfractuur, roken, matige tot slechte gezondheidstoestand) <sup>9</sup>. In deze open studie kon men geen enkele winst vaststellen voor de preventie van fracturen (alle fracturen,

of heupfractuur, of fracturen van heup of pols), noch voor de preventie van valincidenten. Maar de auteurs erkennen dat de incidentie van fracturen in hun studie klein is, de betrouwbaarheidsintervallen breed zijn en er waarschijnlijk te weinig power is om een klein effect aan te tonen. Daarnaast is er een slechte therapietrouw (63% na twaalf maanden; 58,6% na achttien maanden).

## BESLUIT



Deze meta-analyse is van goede kwaliteit en toont dat dagelijks toedienen van een vitamine D-supplement in de vorm van colecalfiferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al dan niet geïnstitutionaliseerde bejaarde vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. Een dagelijkse dosis van 700 of 800 IU lijkt noodzakelijk, maar de optimale dosis is waarschijnlijk afhankelijk van de initiële serumconcentratie van vitamine D. Er is geen onderbouwing voor een effect bij mannen.

## Literatuur

1. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-74.
3. Shea BJ, Adachi JD, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
4. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
5. Pfeiffer M, Bergerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
7. Vitamin D substances. Martindale The complete drug Reference 33th edition 2002:1391.
8. RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
9. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-8.

## Productnamen

Colecalciferol: D-cure®      Calcitriol: Rocaltrol®

## Radiotherapie na borstsparende heekunde

Duiding: V. Cocquyt



Het risico op recidief borstkanker na borstsparende heekunde kan worden gereduceerd door postoperatieve radiotherapie en/of hormonale behandeling en chemotherapie. Radiotherapie is duur en heeft een negatieve invloed op de levenskwaliteit. Daarnaast is het risico van een lokaal recidief gering bij postmenopauzale vrouwen met kleine tumoren en negatieve okselklieren. Of postoperatieve radiotherapie in deze populatie een meerwaarde biedt boven een behandeling met tamoxifen alleen, is onderzocht in de twee studies die hier worden besproken.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van radiotherapie gecombineerd met tamoxifen versus tamoxifen alleen op ziektevrije overleving en lokaal recidief bij vrouwen van 50 jaar of ouder

na borstsparende heekunde van een T1- of T2-borstcarcinoom met negatieve klieren?

### Bestudeerde populatie

Vrouwen van vijftig jaar of ouder die voor een inva-

D3 en calciumcarbonaat (1 000 mg) bij bejaarde vrouwen ouder dan 70 jaar (gemiddeld 77 jaar), die minstens één risicofactor voor heupfracturen hadden (lichaamsgewicht <58 kg, fractuur in de voorgeschiedenis, moeder met heupfractuur, roken, matige tot slechte gezondheidstoestand) <sup>9</sup>. In deze open studie kon men geen enkele winst vaststellen voor de preventie van fracturen (alle fracturen,

of heupfractuur, of fracturen van heup of pols), noch voor de preventie van valincidenten. Maar de auteurs erkennen dat de incidentie van fracturen in hun studie klein is, de betrouwbaarheidsintervallen breed zijn en er waarschijnlijk te weinig power is om een klein effect aan te tonen. Daarnaast is er een slechte therapietrouw (63% na twaalf maanden; 58,6% na achttien maanden).

## BESLUIT



Deze meta-analyse is van goede kwaliteit en toont dat dagelijks toedienen van een vitamine D-supplement in de vorm van colecalfiferol (in de meeste studies samen met calcium) bij al dan niet geïnstitutionaliseerde bejaarde vrouwen effectief is ter preventie van een primaire heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. Een dagelijkse dosis van 700 of 800 IU lijkt noodzakelijk, maar de optimale dosis is waarschijnlijk afhankelijk van de initiële serumconcentratie van vitamine D. Er is geen onderbouwing voor een effect bij mannen.

## Literatuur

1. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
2. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-74.
3. Shea BJ, Adachi JD, Cranney A, et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
4. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
5. Pfeiffer M, Bergerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
7. Vitamin D substances. Martindale The complete drug Reference 33th edition 2002:1391.
8. RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
9. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-8.

## Productnamen

Colecalciferol: D-cure®      Calcitriol: Rocaltrol®

## Radiotherapie na borstsparende heekunde

Duiding: V. Cocquyt



Het risico op recidief borstkanker na borstsparende heekunde kan worden gereduceerd door postoperatieve radiotherapie en/of hormonale behandeling en chemotherapie. Radiotherapie is duur en heeft een negatieve invloed op de levenskwaliteit. Daarnaast is het risico van een lokaal recidief gering bij postmenopauzale vrouwen met kleine tumoren en negatieve okselklieren. Of postoperatieve radiotherapie in deze populatie een meerwaarde biedt boven een behandeling met tamoxifen alleen, is onderzocht in de twee studies die hier worden besproken.

Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van radiotherapie gecombineerd met tamoxifen versus tamoxifen alleen op ziektevrije overleving en lokaal recidief bij vrouwen van 50 jaar of ouder

na borstsparende heekunde van een T1- of T2-borstcarcinoom met negatieve klieren?

### Bestudeerde populatie

Vrouwen van vijftig jaar of ouder die voor een inva-

sief adenocarcinoom <5 cm diameter (stadium T1-T2) borstsparende heekunde ondergingen, met negatieve snijranden en negatieve okselklieren, kwamen in aanmerking voor inclusie. Exclusicriteria waren onder meer: voorgeschiedenis van kanker met minder dan vijf jaar ziektevrije overleving, bilaterale of multifocale borstkanker en metastasen. In totaal werden 769 vrouwen geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 68 jaar, een gemiddelde tumorgrootte van 1,4 cm en 80% hormoonreceptorpositieve tumoren.

### Onderzoeksopzet

In dit prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep die radiotherapie kreeg, gevolgd door gedurende vijf jaar dagelijks 20 mg tamoxifen (n=386) en een groep die enkel tamoxifen kreeg (n=383). In de eerste drie jaar werden de patiënten om de drie maanden opgevolgd, daarna zesmaandelijks. Mammografie werd jaarlijks uitgevoerd.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving, gedefinieerd als tijd tot therapiefalen (in de ipsilaterale borst, de okselklieren of op afstand) of overlijden (indien geen recidief). Secundaire eindpunten waren: recidief in de ipsilaterale borst of oksel en globale overleving. Volgens het non-inferioriteitprotocol beschouwde men beide behandelingen als gelijkwaardig wanneer na vijf jaar het verschil in ziektevrije overleving tussen beide groepen niet groter was dan 7%. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Na vijf jaar was de ziektevrije overleving 84% in de tamoxifengroep versus 91% in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Dit kwam neer op een verschil van 7%, maar de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor dit verschil was 11,9%. Dit betekent dat de ziektevrije overleving significant beter was in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Ook de incidentie van ipsilateraal recidief in borst- en okselklier was lager in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Tussen beide groepen werd geen verschil vastgesteld in metastasen op afstand en globale overleving (zie tabel 1). In de radiotherapie plus tamoxifengroep hadden 30 vrouwen last van warmteopwellingen versus 23 in de tamoxifengroep. In de radiotherapiegroep rapporteerden vier vrouwen moeheid en vier huiderytheem versus niemand in de tamoxifengroep.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs concluderen dat een behandeling met de combinatie van tamoxifen met radiotherapie in vergelijking met tamoxifen alleen bij vrouwen met een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom zonder aangetaste okselklieren het risico op lokaal recidief na borstsparende heekunde significant meer reduceert.

### Financiering

'Ministry of Health and Long-Term Care (Ontario)', 'Canadian Breast Cancer Foundation British Columbia and Yukon Chapter' en 'Princess Margaret Hospital Foundation'

### Belangenvermenging

Niet vermeld

Tabel 1: Verschil na vijf jaar in ziektevrije overleving, lokaal recidief, metastasen op afstand en globale overleving tussen de radiotherapie plus tamoxifengroep versus de tamoxifengroep.

	Radiotherapie plus tamoxifen (n=386)	Tamoxifen (n=383)	p-waarde
Ziektevrije overleving	91%	84%	0,004
Recidief in ipsilaterale borst	0,6%	7,7%	<0,001
Recidief in ipsilaterale okselklier	0,5%	2,5%	0,049
Metastasen op afstand	4,5%	4,0%	0,69
Globale overleving	92,8%	93,2%	0,83

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van radiotherapie gecombineerd met tamoxifen versus tamoxifen alleen op ziektevrije overleving, lokaal recidief en overleving bij vrouwen van 70 jaar of ouder na borstsparende heekunde van een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom (T1N0M0)?

### Bestudeerde populatie

Vrouwen van 70 jaar of ouder die omwille van een invasief adenocarcinoom  $\leq 2$  cm diameter (stadium T1) borstsparende heekunde ondergingen, met negatieve snijranden en negatieve okselklierstatus kwamen in aanmerking

voor inclusie. Vrouwen met een voorgeschiedenis van kanker met minder dan vijf jaar ziektevrije overleving werden geëxcludeerd. In totaal werden 636 vrouwen, van wie gemiddeld 55% ouder was dan 75 jaar, geïncludeerd. Gemiddeld had 98% een tumorgrootte <2 cm en 78% van de tumoren was hormoonreceptorpositief.

### Onderzoeksopzet

In dit prospectief, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden de deelnemers verdeeld in een groep radiotherapie kreeg, gevolgd door die gedurende vijf jaar dagelijks 20 mg tamoxifen (n=317) en een groep die



enkel tamoxifen kreeg (n=319). De vrouwen werden om de vier maanden opgevolgd.

### Uitkomstmeting

Primaire eindpunten waren het optreden van een locoregionaal recidief (supra- en infraclaviculaire lymfeklieren, okselklieren en ipsilaterale borst), de frequentie van mastectomie voor recidief, de borstkankerspecifieke overleving, metastasen op afstand en globale overleving. Secundaire eindpunten waren nevenwerkingen en cosmetiek van de behandelde borst, beoordeeld door zowel de behandelende arts als de patiënt.

### Resultaten

Locoregionaal herhal na vijf jaar bedroeg 1% in de radiotherapie plus tamoxifengroep versus 4% in de tamoxifengroep. Dit kwam neer op een overleving zonder locoregionaal recidief van ongeveer 96% in de tamoxifengroep versus 99% in de radiotherapie plus tamoxifengroep. Frequentie van mastectomie, ontstaan van metastasen op afstand en globale overleving was niet

verschillend tussen beide groepen (zie tabel 2). Tijdens de eerste twee jaar follow-up vermeldden de artsen significant meer nevenwerkingen en een slechtere cosmetiek van de behandelde borst bij patiënten die tamoxifen plus radiotherapie kregen. Dit verschil verdween na vier jaar. De patiënten in de radiotherapie plus tamoxifengroep rapporteerden meer borstpijn gedurende het hele verloop van de studie.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat borstsparende heilkunde gevolgd door enkel een behandeling met tamoxifen een verantwoorde keuze is bij vrouwen van 70 jaar of ouder met een klein hormoonreceptorpositief borstcarcinoom.

### Financiering

National Cancer Institute (V.S.)

### Belangenvermenging

De auteurs hielden geen rekening met het officiële standpunt van het 'National Cancer Institute'.

Tabel 2: Aantal vrouwen met locoregionaal recidief, metastasen, totale mortaliteit en mortaliteit door borstkanker in de radiotherapie plus tamoxifengroep en in de tamoxifengroep.

	Tamoxifen + radiotherapie (n=317)	Tamoxifen (n=319)	Totaal (n=636)
Locoregionaal recidief	2	16	18
In okselklier	0	2	2
In ipsilaterale borst	2	13	15
In ipsilaterale borst + metastasen	0	1	1
Metastasen	7	6	13
Totale mortaliteit	54	53	107
Mortaliteit door borstkanker	3	3	6

## BESPREKING

### Achtergrond van de studies

Borstsparende heilkunde gevolgd door radiotherapie is de standaardbehandeling voor vrouwen met kleine borstcarcinomen. Met deze aanpak wordt een goede lokale controle bekomen, zonder nadelig effect op de overleving. In verschillende studies is aangetoond dat radiotherapie een belangrijke reductie geeft van de kans op lokaal recidief, maar geen invloed heeft op de globale overleving. In de belangrijkste van deze studies, de NSABP B-06, trad na een follow-up van twintig jaar een lokaal recidief op bij 39% van de patiënten die behandeld werden met chirurgie alleen, vergeleken met 14% van de patiënten die postoperatief ook radiotherapie kregen<sup>1</sup>. De laatste jaren zijn radiologische en chirurgische technieken sterk verbeterd, en bovendien is het gebruik van tamoxifen of aromatase-inhibitoren bij hormoongevoelige tumoren standaard. Deze factoren verminderen het risico op lokaal recidief en verbeteren de overleving<sup>2</sup>. Tegen deze achtergrond moeten deze twee studies worden geëvalueerd.

### Onderzochte vrouwen

De resultaten van de studie van Fyles et al. bij vrouwen van 50 jaar of ouder met een beperkt borstcarcinoom, komen, ondanks het gebruik van tamoxifen en de aandacht voor tumorvrije snijranden, overeen met deze

van vroeger gerapporteerde studies. Vrouwen die niet behandeld worden met radiotherapie hebben een significant hoger risico van lokaal recidief, echter zonder invloed op het ontstaan van metastasen of overleving. Een discussiepunt in deze studie kan zijn dat vrouwen met grote tumoren tot 5 cm werden ingesloten. Bovendien was een positieve hormoonreceptorstatus geen criterium voor inclusie. Slechts 80% van de vrouwen had een positieve hormoonreceptorstatus, bij 20% was de status onbekend of negatief. Desondanks toont een geplande subgroepanalyse bij vrouwen met hormoongevoelige tumoren <2 cm toch een significante en klinisch relevante reductie van lokaal recidief na radiotherapie. Dit is in overeenstemming met de resultaten van de NSABP B-21-studie, waarin radiotherapie ook bij hormoongevoelige tumoren <1 cm het risico van lokaal recidief reduceert<sup>3</sup>.

De studie van Hughes et al. heeft meer restrictieve inclusiecriteria. Enkel vrouwen van 70 jaar of ouder met hormoonreceptorpositieve tumoren  $\leq 2$  cm werden in de studie toegelaten. Deze vrouwen vertegenwoordigen een zeer grote groep patiënten (jaarlijks 40 000 vrouwen in de Verenigde Staten) en resultaten van deze studie kunnen een belangrijke impact hebben op de kosten van de gezondheidszorg. Paradoxaal genoeg zijn vrouwen boven

70 jaar in de meeste studies uitgesloten. Men vindt in deze studie ook een reductie van het risico op locoregio-naal herval na radiotherapie, maar het absolute verschil na vijf jaar is amper 3% (4% versus 1%). Bovendien was er geen verschil voor de noodzaak tot mastectomie, het risico van metastasen of overleving.

#### Klinische relevantie

Is het verschil van 3% voor lokaal recidief klinisch belangrijk, als dit niet gepaard gaat met een betere overleving, en zelfs niet met minder noodzaak tot mastectomie? Het is evident dat radiotherapie ook een aantal nevenwerkingen met zich meebrengt, zoals borstpijn, fibrose, oedeem, slecht cosmetisch uitzicht en bovendien een verhoogd risico op overlijden door cardiovasculair lijden. Dit laatste negatieveert uiteindelijk de langetermijnverbetering van de overleving van borstkanker. Nieuwere radiotherapeutische technieken zouden de nadelige effecten op cardiovasculair gebied verminderen, maar dit moet in langetermijnstudies nog worden bewezen <sup>4</sup>.

Een lokaal recidief van borstkanker kan zeer laattijdig optreden. Negentien procent van de lokale recidieven treedt op tussen vijf en tien jaar na de behandeling, en nog eens zo'n 9% na tien jaar <sup>1</sup>. De mediane follow-up in deze twee studies bedraagt ongeveer vijf jaar, waardoor het verschil tussen beide groepen misschien wel onderschat kan zijn. Voor vrouwen boven de 70 jaar is dit misschien minder belangrijk, gezien het minder agressieve gedrag van borstkanker op die leeftijd, een lager risico op lokaal recidief en de toch beperktere levensverwachting <sup>5</sup>. De nieuwere aromatase-inhibitoren verminderen eveneens de kans op lokaal recidief, de kans op metastasen en verbeteren de ziektevrije overleving <sup>6-8</sup>. Het is niet uitgesloten dat aromatase-inhibitoren bij oudere vrouwen met zeer beperkte tumoren, de kans op herval onderdrukken in afwezigheid van radiotherapie. Het probleem is dat niet op voorhand kan worden voorspeld welke patiënte nut zal hebben van de behandeling. Misschien kunnen moleculaire merkers, genexpressieprofilering of andere moleculaire prognostische indicatoren in de toekomst wel een betere individuele adjuvante therapie mogelijk maken.

## BESLUIT



Deze twee studies tonen aan dat het toevoegen van radiotherapie aan een behandeling met tamoxifen na borstsparende heekunde voor hormoongevoelige tumoren, de kans op lokaal recidief vermindert, echter zonder impact op de overleving. De absolute reductie van lokaal recidief (3%) is bij vrouwen boven de 70 jaar met T1N0-hormoongevoelig borstcarcinoom misschien klinisch minder belangrijk, gezien de aan radiotherapie verbonden morbiditeit en kosten. Uit onderzoek zouden subgroepen moeten worden gedefinieerd bij wie radiotherapie noodzakelijk is en bij wie dit kan worden weggelaten.

## Literatuur

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
2. Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2240-6.
3. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for the prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002;20:4141-9.
4. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. Early Breast Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1757-70.
5. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
6. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
7. Renard V, Cocquyt V. De rol van exemestan in de behandeling van borstkanker. *Minerva* 2005;4(4):53-5.
8. Goss PE, Ingle JE, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.

## Productnamen

Tamoxifen: Doctamoxifene<sup>®</sup>, Nolvadex<sup>®</sup>, Tamizam<sup>®</sup>, Tamoplex<sup>®</sup>, Tamoxifen<sup>®</sup>

## Literatuur bij 'Is sanering thuis effectief voor kinderen met astma?' p. 23

1. Warner JO, Bonner AL. Allergy and childhood asthma. *Clin Immunol All* 1988;5:217-9.
2. Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349:225-36.
3. De Baets F. Voor huisstofmijtallergeen ondoorlaatbare hoedlakens: zinvol? *Minerva* 2005;4(1):11-3.
4. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:732-7.
5. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, et al. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:55-60.

## Opioïden of NSAID's bij nierkolieken?

Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401-4.

Duiding: P. Chevalier



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van NSAID's versus opioïden in de behandeling van acute nierkolieken bij volwassenen?

#### Achtergrond

Nierkolieken komen niet zo vaak voor in de huisartspraktijk (2,4 per 1 000 patiënten per jaar <sup>1</sup>), maar eisen wel een dringende interventie om de pijn te verzachten. Niet-steroidale antiflogistica en opioïden worden voor deze indicatie gebruikt. Hun voor- en nadelen bij deze indicatie werden nog niet bestudeerd in een systematische review.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Renal Group's Register, Cochrane Central Register 2003, Medline en PreMedline, Embase, referentielijsten uit tekstboeken, reviews en relevante studies en abstracts van congressen

#### Geselecteerde studies

De auteurs zochten naar gerandomiseerde gecontroleerde studies die bij volwassenen met nierkolieken NSAID's vergeleken met opioïden (langs gelijk welke weg toegediend) en minstens één van de vooraf gedefinieerde uitkomstmaten rapporteerden. De validiteit van de studies werd geëvalueerd met een checklist opgesteld door de 'Cochrane Renal Group'. Van de 74 potentieel relevante studies werden er twintig behouden.

#### Bestudeerde populatie

In de twintig studies werden in totaal 1 613 volwassen deelnemers (leeftijd niet gepreciseerd) opgenomen, bij wie in het merendeel van de studies de aanwezigheid van een niersteen bevestigd was.

#### Uitkomstmeting

De uitkomstmaten waren: pijn door de patiënt gescoord op een gevalideerde pijnschaal, tijd tot verlichting van pijn, toevlucht tot andere analgetica, hervalfrequentie van pijn, aantal patiënten met één of meerdere ongewenste effecten. De resultaten werden gepoold volgens het random-effectsmodel en het fixed-effectsmodel. Dichotome resultaten werden uitgedrukt als relatief risico en continue uitkomsten als **gewogen gemiddeld verschil**.

#### Resultaten

Vijf NSAID's en zeven opioïden, grotendeels via parenterale weg toegediend (uitgezonderd in drie studies), werden onderzocht.

#### Pijnverlichting

Van de dertien studies die deze uitkomstmaat rapporteerden, toonden er tien een voordeel voor NSAID's, twee studies toonden geen verschil en één studie toonde een voordeel voor opioïden. Vier studies rapporteerden uitkomstmaten die niet gepoold konden worden. Met uitzondering van één studie vonden ze allemaal een grotere effectiviteit van NSAID's (cijfers worden niet gegeven) op pijnverlichting. Negen studies rapporteerden resultaten op een 100 mm visuele analoge schaal (VAS) met een heterogeniteit voor studies met ketorolac. Na uitsluiting van deze drie studies was er een homogeen resultaat in het voordeel van NSAID's: in vergelijking met opioïden was de pijn op de VAS 4,6 mm (95% BI 1,7 tot 7,5) minder met NSAID's. Er was geen significant verschil voor het percentage patiënten met pijnverlichting na 30 en 60 minuten (RR 0,87; 95% BI 0,74 tot 1,03).

#### Toevlucht tot andere analgetica

In tien studies (negen met pethidine) namen minder patiënten die een NSAID namen hun toevlucht tot andere analgetica: RR 0,75; 95% BI 0,61 tot 0,93; NNT 16.

#### Ongewenste effecten

Zestien studies rapporteerden meer ongewenste effecten bij patiënten behandeld met opioïden, maar er was significante heterogeniteit tussen de studies. Voor braken was de RR 0,35 (95% BI 0,23 tot 0,53) of NNH 7 in het voordeel van NSAID's. Een subgroepanalyse van opioïden toonde meer nevenwerkingen bij gebruik van pethidine.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met een nierkoliek die NSAID's krijgen, op korte termijn minder pijn ondervinden en minder andere analgetica nodig hebben dan patiënten die worden behandeld met opioïden. Opioïden, in het bijzonder pethidine, geven meer aanleiding tot braken.

#### Financiering

Cochrane Renal Group (Sydney, Australia)

#### Belangenvermenging

Geen aangegeven

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

De auteurs geven een goede beschrijving van hun zoekstrategie, beoordeling van de kwaliteit van de studies en analyse van de resultaten en doen de meta-analyse op een nauwkeurige en correcte wijze. Zij wijzen op de beperkingen van de oorspronkelijke studies. Men is er echter niet in geslaagd om de individuele patiëntgegevens uit de verschillende studies te verzamelen. De meta-analyse is daarom niet volledig. Het merendeel van de studies excludeert patiënten bij wie de aanwezigheid van een niersteen niet met behulp van beeldvorming is bevestigd. Het tijdsinterval tot verlichting van de pijn is in geen enkele studie gerapporteerd, maar een aantal studies vermeldt wel het percentage patiënten met pijnverlichting na een bepaalde tijd. Deze laatste uitkomstmaat werd daarom als alternatief genomen voor de oorspronkelijk vooropgestelde uitkomstmaat van de meta-analyse. Geen enkele studie rapporteert hoe vaak de pijn terugkeert, noch welke ernstige ongewenste effecten optreden. De follow-up van de studies is zeer kort (24 uur). Geen enkele studie voldoet aan alle kwaliteitscriteria die door de onderzoeksgroep werden opgelegd, vooral omdat de benodigde gegevens niet zijn gerapporteerd. De context van de verschillende studies is niet vermeld, noch de leeftijd van de betrokken patiënten ('volwassenen'). Fouten in de referenties bij het artikel maken het lezen en beoordelen ervan lastig. Maar deze fouten zijn gecorrigeerd in een elektronische versie van het artikel op de website van BMJ, waarin ook andere resultaten en tabellen zijn opgenomen, waardoor de meta-analyse beter te begrijpen is.

### Effectiviteit

In deze meta-analyse zijn NSAID's superieur ten opzichte van opioïden voor drie criteria: een grotere pijnreductie, minder toevlucht tot andere analgetica en minder ongewenste effecten. Men kan echter geen verschil aantonen voor het aantal patiënten dat op korte termijn (30 tot 60 minuten) pijnverlichting ondervindt.

En uit deze studie kunnen we geen conclusies trekken over de duur tot effect optreedt of het effect op terugkeer van de pijn. Het verschil dat men meet op de visuele analoge schaal (VAS) is 4,6 mm in de homogene studies met NSAID's versus opioïden. Zoals de auteurs in hun discussie vermelden, is dit verschil klinisch niet relevant (moet minstens 9 tot 13 mm zijn). De verschillende NSAID's die langs niet-intraveneuze weg worden toegediend zijn diclofenac (zelden oraal of rectaal, in de meeste gevallen intramusculair) en indometacine (rectaal). De opioïden worden hoofdzakelijk intraveneus of intramusculair in vaste dosis gebruikt, vooral pethidine. De resultaten zijn dus niet extrapoleerbaar naar alle opioïden, noch naar titraties van opioïden.

### Ongewenste effecten

Ernstige ongewenste effecten worden niet vermeld in de studies, hetgeen samen met de zeer korte observatieduur (24 uur) een belangrijke beperking is. Het enige ongewenste effect waarvoor de resultaten kunnen worden gepoold is 'braken', dat vaker voorkomt met pethidine dan met de gebruikte NSAID's. Deze vaststelling kan echter niet worden veralgemeend naar alle opioïden of het getriteerd toedienen van morfine, een veelgebruikte techniek op de spoedgevallendienst.

### Andere publicaties

Een eerdere meta-analyse<sup>2</sup> includeerde negentien publicaties (met twintig RCT's) die NSAID's (meestal diclofenac of indometacine langs parenterale weg) vergelijken met placebo (n=4) of met, vooral narcotische, analgetica (n=16). Men vond een statistisch significant effect voor de uitkomstmaat 'verlichting van pijn na 20 tot 30 minuten' met NSAID's, vergeleken met placebo en vergeleken met narcotische analgetica (zowel voor partiële als een volledige verlichting van de pijn). In tekstboeken worden NSAID's of opioïden aanbevolen<sup>3,4</sup> of alleen NSAID's<sup>5</sup>. Over dit onderwerp hebben we geen gevalideerde guideline gevonden (Sumsearch op 9 oktober 2005).

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze meta-analyse stelt vast dat bij volwassenen met nierkolieken veroorzaakt door nierstenen (met beeldvorming bevestigd), NSAID's effectiever zijn dan opioïden voor de pijnresolutie. Het statistisch significante verschil tussen NSAID's en opioïden is echter klinisch niet relevant. Wel stelt men minder braken vast met NSAID's vergeleken met de in de studies gebruikte opioïden (voornamelijk een vaste dosis pethidine). In de huisartspraktijk zijn daarom NSAID's de eerste-keuzebehandeling bij nierkolieken.

De redactie

### Literatuur

1. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
2. Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, et al. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:1381-7.
3. Nicholson F. Renal colic. In: Cameron P, Jellinek G, Kelly AM, et al, editors. Textbook of adult emergency medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000:372-4.
4. Moll J, Peacock WE. Urologic stone disease. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999:640-5.
5. Askenasi R, Lheureux P. Manuel de médecine d'urgence. Editions de l'Université de Bruxelles - Maloine 4th ed. 1997:195.

**Bias**

Wanneer bias of vertekening optreedt, wijken de resultaten of de interpretatie van een onderzoek af van de werkelijkheid door een systematische fout. Vertekening kan optreden als gevolg van een fout in elk van de stappen van een onderzoek, zoals bij de opzet van de studie, bij het verzamelen van de gegevens, het analyseren, het interpreteren van de resultaten en het publiceren. Publicatiebias is aanwezig wanneer alle studies met een 'positief' resultaat worden gepubliceerd.

**Euroqol-5D-vragenlijst**

Dit is een door de patiënt zelf ingevulde gestandaardiseerde vragenlijst, waarmee vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) worden gescoord (weinig, matig, veel problemen). Hieruit kan een gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQol is complementair aan andere 'quality of life'-meetinstrumenten (zoals SF-36).

**Fase III-studie**

In een fase III-studie zijn grotere groepen proefpersonen betrokken en worden de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling onderzocht. Dit gebeurt meestal in de vorm van een RCT, waarbij proefpersonen aselect worden ingedeeld in verschillende onderzoeksgroepen.

**Gewogen gemiddeld verschil**

De verschillende studies die bij een meta-analyse worden samengevoegd (gepooled) zijn vaak zeer uiteenlopend en rapporteren verschillende uitkomstmaten. De resultaten kunnen dus niet zonder meer worden samengevoegd. Om toch te kunnen poolen, gebruikt men een standaardisatietechniek. Continue uitkomsten (zoals scores op een schaal) worden meestal weergegeven als een gemiddelde. Van elke studie kan een gemiddeld verschil tussen de groepen worden berekend. Bij het standaardiseren wordt per studie een wegingsfactor toegepast. Dit is het gewogen gemiddelde verschil (WMD). De gepoolde (gecombineerde) schatting van het effect is de gewogen som van alle individuele WMD's.

**GOLD-criteria**

GOLD-klasse	Ernst van COPD	FEV <sub>1</sub> (% voorspelde waarde)
I	Milde COPD	FEV <sub>1</sub> >80% (en FEV <sub>1</sub> /FVC <70%)
II	Matig ernstige COPD	50% < FEV <sub>1</sub> <80% (en FEV <sub>1</sub> /FVC <70%)
III	Ernstige COPD	30% < FEV <sub>1</sub> <50% (en FEV <sub>1</sub> /FVC <70%)
IV	Zeernstige COPD	FEV <sub>1</sub> <30% (en FEV <sub>1</sub> /FVC <70%)

Bron: <http://goldcopd.com>

**Metabool syndroom**

Het 'National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III' definieert metabool syndroom als het samen voorkomen van drie of meer van de volgende criteria:

- Buikomtrek bij mannen >102 cm en bij vrouwen >88 cm,
- Serumtriglyceriden  $\geq$ 150 mg/dl of behandeling met fibraten,
- HDL-cholesterol bij mannen <40 mg/dl en bij vrouwen <50 mg/dl,
- Bloeddruk  $\geq$ 130/85 mm Hg of behandeling met antihypertensiva,
- Nuchtere glykemie >110 mg/dl.

NB: Deze criteria wijken af van de in de studie gehanteerde criteria.

**Meta-regressieanalyse**

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekenmerken en studieresultaten.

**St George's Respiratory Questionnaire (SQRQ)**

Deze vragenlijst bevat 50 vragen (76 items) en is ingedeeld in drie categorieën: symptomen (frequentie en ernst), activiteiten (beperkingen door dyspnoe) en impact op het dagelijkse leven van de zieke. De score varieert van 0 tot 100.