



## Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine

De belangstelling van farmaceutische firma's om erkend te worden als partners in continue navorming wordt door organisatoren van dergelijke initiatieven op zeer uiteenlopende wijze onthaald. Het verhaal van de promotie van gabapentine (Neurontin®) door de firma Warner-Lambert in de jaren 1990, dat onlangs als een 'narrative review' werd gepubliceerd in de *Annals of Internal Medicine*<sup>1</sup>, nodigt uit tot reflectie. Alle informatie komt uit de originele stukken van het juridische proces, een unieke bron voor dergelijke onthullingen.

In 2000 nam de firma Pfizer de activiteiten over van Warner-Lambert. In dat kader is Pfizer in 2004 veroordeeld voor het schenden van de regels bij hun promotie van gabapentine. Dit geneesmiddel was tot 2002 uitsluitend geregistreerd als adjuverende behandeling van epilepsie. Pfizer heeft echter moeten toegeven dat Warner-Lambert het ook had gepromoot voor andere indicaties: pijn, psychiatrische stoornissen, migraine en andere niet-onderbouwde indicaties. Het vonnis was een boete van 430 miljoen dollar. Overtredingen van de Amerikaanse of andere regelgeving bij de promotie van een geneesmiddel zijn schering en inslag<sup>2,3</sup>. Wat vooral interessant is aan deze zaak is de goed uitgewerkte strategie die ervoor gezorgd heeft dat gedurende verschillende jaren het oordeel en het voorschrijfgedrag van artsen beïnvloed werd. Voor de promotie van gabapentine heeft de firma adviescomités opgericht, bijeenkomsten van 'consultants' georganiseerd en navormingssessies opgezet met de hulp van hiervoor betaalde derden. De strategie steunde op lokale promotoren met de medewerking van 'opinion leaders' die gunstige berichten over gabapentine onder hun collega's moesten verspreiden. Onderzoek en studiebeurzen werden ingezet voor de marketing. Men moedigde een specifieke doelgroep van voorschrijvers aan om deel te nemen aan een onderzoek dat kaderde in een groter onderzoek naar bredere indicaties voor gabapentine. De uiteindelijke doelstelling was het veroveren van een belangrijk deel van de markt. Medische communicatiebedrijven werden benaderd om artikels over gabapentine te publiceren in hun tijdschriften, en vooral ook om de minder positieve studies te laten verdwijnen.

### Literatuur

1. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93.
2. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med* 2000;342:516-8.
3. De Meyere M. Verborgene manipulatie: Minerva niet kritisch

Dezelfde onthullingen zijn verontrustend. Hoe kon dit gebeuren? In de eerste plaats stellen we vast dat een geneesmiddel gedurende jaren gepromoot kon worden voor indicaties die niet officieel erkend waren (in dit geval door de FDA). Dit wekt verbazing en onbegrip, maar creëert ook een gevoel van onzekerheid. In België worden de indicaties voor een geneesmiddel zorgvuldig bepaald door de Geneesmiddelencommissie. Door een geneesmiddel voor niet-geregistreerde indicaties te promoten riskeert men, volgens de regels van het nieuwe 'Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten', zware boetes. De arts die een geneesmiddel buiten indicatie ('off label') voorschrijft doet dit op eigen risico.

Dit voorbeeld illustreert perfect de uitspraak "*medical education drives this market*": manipulatie van de continue navorming, die uitsluitend gestuurd wordt door economische motieven. Het belemmert een correcte evaluatie van de kwaliteit van de navorming. Net als de auteurs van deze 'narrative review' zijn ook wij hierover zeer bezorgd. Vele artsen en gezondheidswerkers vragen om onafhankelijke informatie. De aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering, het BCFI en Minerva zijn daar voorbeelden van. Onafhankelijke informatie is echter afhankelijk van gepubliceerde studies, die in de meeste gevallen gesponsord zijn<sup>2</sup>. Bovendien wordt onafhankelijke informatie gedwarsboemd door marketingstrategieën, waarin de grenzen tussen onderzoek, bijscholing en promotie volledig vervaagd zijn. Samen met alle gezondheidswerkers en allen die vragen om onafhankelijke informatie over geneesmiddelen, pleit Minerva voor het opstellen van strenge regels. De mogelijke belangenvermengingen van artsen, onderzoekers, auteurs, wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en de organisatoren en sprekers van nascholingen dienen transparant te zijn. Pas als aan deze voorwaarde is voldaan, kunnen gezondheidswerkers informatie naar waarde schatten.

Belangenvermenging is een internationaal probleem<sup>4</sup>. In België moeten we helaas vaststellen dat er weinig reactie kwam op de publicatie van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde over belangenverstrengeling<sup>5</sup>.

P. Chevalier en M. De Meyere

genoeg? *Minerva* 2004;3:18-9.

4. Brennan T, Rothman D, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest. *JAMA* 2006;295:429-33.
5. Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België. De relatie tussen artsen en de farmaceutische bedrijven. *Tijdschr Geneeskd* 2002;58:1617-9.

## β-blokkers bij hypertensiepatiënten jonger of ouder dan 60 jaar

Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.

Duiding: P. De Cort

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Is er bij de behandeling van essentiële hypertensie met β-blokkers een verschil in effect tussen patiënten jonger en ouder dan 60 jaar?

#### Achtergrond

In een recent gepubliceerde meta-analyse van Lindholm worden β-blokkers van tafel geveegd als eerstekeuzebehandeling van hypertensie, omdat ze in vergelijking met andere antihypertensiva het risico van CVA zouden verhogen<sup>1</sup>. Omdat er sprake was van klinische heterogeniteit, onderzoeken Khan et al. in hun meta-analyse afzonderlijke subgroepen op basis van leeftijd.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

PubMed (1950 tot 2006) en referentielijsten van eerdere meta-analyses uit MEDLINE en de Cochrane Library. Aanvullend werden Canadese hypertensiespecialisten geraadpleegd.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde klinische studies met β-blokkers als eerstekeuzebehandeling voor hypertensie, die het effect op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (CVA, MI, sterfte) onderzochten, evenals open-label, gerandomiseerde studies waarin de uitkomstmeting geblindeerd was. Studies waarin patiënten werden toegewezen aan combinatietherapie met 'oudere middelen' werden opgenomen als minstens 50% van de patiënten in deze arm een β-blokker kreeg. 21 studies met in totaal 145 811 patiënten zijn geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

Op basis van de inclusiecriteria van de verschillende studies en de gemiddelde leeftijd van de patiënten werden de studies ingedeeld in twee groepen: patiënten <60 jaar (50 612 'jonge' patiënten uit tien studies) en >60 jaar (95 199 'oudere' patiënten uit elf studies).

### BESPREKING

#### Methodologie

De auteurs van deze meta-analyse hebben een aantal van de tekortkomingen van de meta-analyse van Lindholm<sup>1</sup> opgevangen. Er zijn meer goede hypertensiestudies met β-blokkers opgenomen en door de studiepopulatie op te spitsen in leeftijdscategorieën zijn de groepen statistisch homogeen. Men heeft

#### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: een samengesteld cardiovasculair eindpunt (sterfte, niet-fataal hartinfarct of beroerte). Secundaire uitkomstmaten: hartfalen, dood, niet-fataal hartinfarct en beroerte. De resultaten van de intention-to-treat-analyse werden door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar geëxtraheerd. Men gebruikte het random effects model.

#### Resultaten

In *placebogecontroleerde RCT's* was het relatieve risico van een primair eindpunt significant lager met β-blokkers (RR 0,86; 95% BI 0,74 tot 0,99) bij patiënten <60 jaar, maar niet bij de 60-plussers (RR 0,89; 95% BI 0,75 tot 1,05). In *vergelijkend onderzoek* was er geen verschil tussen β-blokkers en andere antihypertensiva bij jongere patiënten (RR 0,97; 95% BI 0,88 tot 1,07). Bij 60-plussers resulteerde een behandeling met β-blokkers in een significante stijging van het primaire eindpunt (RR 1,06; 95% BI 1,01 tot 1,10) en een verhoogd risico van CVA (RR 1,18; 95% BI 1,07 tot 1,30).

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat β-blokkers niet in aanmerking komen als eerstekeuzebehandeling van essentiële hypertensie bij 60-plussers, behalve wanneer er een specifieke indicatie bestaat. Bij patiënten <60 jaar reduceren β-blokkers de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit.

#### Financiering

Canadian Health Research Foundation, St. Paul's Hospital Foundation Research New Investigator, Alberta Heritage Foundation for Medical Research en The University of Alberta/Merck Frosst/Aventis Chair in Patient Health Management

#### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

echter open, vergelijkende en placebogecontroleerde studies samengevoegd. Comorbiditeit en graad van hypertensie zijn niet gerapporteerd. Evenmin weten we welke β-blokkers gebruikt worden of hoe lang de studies duren. Klinische homogeniteit is daarom niet aanwezig en we kunnen alleen uitspraken doen over 'jongere' en 'oudere' hypertensiepatiënten. De



gekozen uitkomstmaten verschillen van die in andere studies. De auteurs verantwoorden hun keuze voor een samengesteld eindpunt door erop te wijzen dat zo een eventuele meerwaarde van een specifiek geneesmiddel niet wordt overschat. Bijvoorbeeld, indien een geneesmiddel specifiek zou beschermen tegen CVA, is de kans op een ander eindpunt bij de 'beschermde' mensen alleen maar groter. Deze geselecteerde patiënten zouden dan op langere termijn benadeeld zijn door dit geneesmiddel. Daarom is het eindpunt 'totale sterfte' en 'de som van de andere belangrijker eindpunten voor hypertensiepatiënten' (hartinfarct, beroerte) volgens de auteurs het belangrijkste. Dat klinkt plausibel.

#### Stratificatie per leeftijd

Op basis van de fysiopathologie en de resultaten van enkele meta-analyses<sup>2-6</sup> stelde men dat de medicatiekeuze bij hypertensie leeftijdsspecifiek is. Er zijn echter geen RCT's, waarin de deelnemers per leeftijdsgroep worden gestratificeerd, die dit ondersteunen<sup>7</sup>. Bij patiënten *jonger dan 60 jaar* zou een eerstelijnsbehandeling met  $\beta$ -blokkers gunstig zijn en is het effect niet slechter dan met een ander eerstelijnsantihypertensivum. Let wel dat er in deze meta-analyse vier studies (drie versus diuretica (n=488) en één versus calciumantagonisten of ACE-inhibitoren (n=1 094)) om onduidelijke reden niet betrokken zijn in de berekeningen.

Het plaatje voor *60-plussers* ziet er anders uit. Behandeling met een  $\beta$ -blokker reduceert in vergelijking met placebo significant de kans op CVA (RR 0,78; 95% BI 0,63 tot 0,98) en op hartfalen (RR 0,54; 95% BI 0,37 tot 0,81), maar niet op hartinfarct of totale sterfte. Vergeleken met andere antihypertensiva beschermen  $\beta$ -blokkers significant minder tegen CVA (RR 1,18; 95% BI 1,07 tot 1,30), maar dat is niet het geval voor hartinfarct, hartfalen of totale sterfte. Lindholm stelt eveneens vast dat er 19% meer kans is op CVA met een  $\beta$ -blokker dan met een ander antihypertensivum<sup>1</sup>. Een fundamentele vergelijking tussen de twee meta-analyses is echter niet mogelijk. Lindholm rapporteert

geen samengesteld eindpunt, vergelijkt atenolol met niet-atenolol  $\beta$ -blokkers en analyseert niet op basis van leeftijd. Alhoewel de meta-analyse van Khan et al. meer duidelijkheid schept over het effect van  $\beta$ -blokkers bij jongere patiënten, blijven er nog vragen over subgroepen van ouderen met gecompliceerde hypertensie. De vraag naar de eventuele meerwaarde van de lipofiele  $\beta$ -blokkers is evenmin opgelost<sup>8,9</sup>.

#### De context

In 1998 gooide Messerli<sup>10,11</sup> als eerste de knuppel in het hoenderhok door in een periode dat  $\beta$ -blokkers samen met de thiazidediuretica op de onbetwistbare eerste plaats stonden als startbehandeling voor primaire ongecompliceerde hypertensie, op basis van slechts twee studies<sup>12,13</sup> te stellen dat men bij oudere patiënten moet oppassen. De NHG-Standaard (2003) nam deze boodschap over<sup>14</sup> en in 2004 besloten Carlberg et al. na een meta-analyse van 24 496 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, dat atenolol zelfs geschrapt moest worden<sup>8,9</sup>. Dat besluit werd zonder onderbouwing veralgemeend naar alle leeftijden en patiënten! Lindholm deed er nog een schepje bovenop<sup>1</sup>. Hij besloot dat alle  $\beta$ -blokkers in elke situatie vermeden moeten worden, zonder dat hij hiervoor harde gegevens aandroeg over patiënten van middelbare leeftijd, specifieke patiënten of lipofiele  $\beta$ -blokkers. Het is verwonderlijk dat de NICE-guideline tot dezelfde 'evidente' uitspraken komt over een globale aanpak bij hypertensie<sup>15</sup>. NICE verwijst de  $\beta$ -blokkers naar de vierde stap! Nochtans toont hun (beperkte) literatuurstudie geen verschil in effect tussen  $\beta$ -blokkers en thiazidediuretica, noch in totale mortaliteit tussen  $\beta$ -blokkers en calciumantagonisten, maar wel een meerwaarde van ACE-inhibitoren en  $\beta$ -blokkers bij jongeren. NICE geeft toe dat de studies eigenlijk onvoldoende power hadden om evidence-based uitspraken te doen over jongere patiënten, specifieke groepen met gecompliceerde hypertensie of behandelingen met andere  $\beta$ -blokkers dan atenolol.

### BESLUIT



Deze meta-analyse besluit dat  $\beta$ -blokkers niet in aanmerking komen als eerstekeuzebehandeling van essentiële hypertensie bij 60-plussers. Bij patiënten <60 jaar reduceren  $\beta$ -blokkers de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit.

Op basis van de huidige evidentie kunnen we concluderen dat bij hypertensiepatiënten <60 jaar  $\beta$ -blokkers, naast andere antihypertensiva met dezelfde werkzaamheid en kosten-batenverhouding, eerste keuze blijven in de ambulante praktijk.

Bij 60-plussers met essentiële hypertensie zijn  $\beta$ -blokkers geen eerste keuze, behalve bij specifieke comorbiditeit (angor, post-myocardinfarct, hartfalen).

Er is onvoldoende onderbouwing voor een eventuele voorkeur voor lipofiele  $\beta$ -blokkers.

### Literatuur

1. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-43.
3. De Cort P. Diuretica blijven de eerste keus bij ongecompliceerde hypertensie. *Minerva* 2004;3(2):29-31.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular pre-

- vention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
5. De Cort P. Bloeddrukdaling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie. *Minerva* 2003;2(1):14-5.
  6. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
  7. Weiss R. Review: beta-blockers differ in their efficacy for preventing major cardiovascular events in younger and older patients. *Evid Based Med* 2006;11:168.
  8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
  9. De Cort P. De plaats van atenolol bij hypertensie. *Minerva* 2005;4(9):150-2.
  10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
  11. Celis H. Effectiviteit van bèta-blokkers bij oudere hypertensiepatiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:77-9.
  12. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
  13. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
  14. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
  15. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)

## Anticholinergica eerste keuze bij COPD?

Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Duiding: JP. Sturtewagen, P. Chevalier

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica in de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD)?

#### Achtergrond

Bij COPD wordt een bronchusverwijdende behandeling aanbevolen vanaf GOLD-classe II (matig ernstig)<sup>1</sup>. Men beschouwt anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica hierbij als gelijkwaardig. Het potentiële risico van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij astma heeft opnieuw de aandacht gevestigd op de veiligheid van  $\beta_2$ -mimetica<sup>2</sup>. Hierover is, evenals over de veiligheid van anticholinergica, nog geen meta-analyse uitgevoerd. Tevens is een kosten-batenbalans van deze geneesmiddelen nodig.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library van 1966 tot 2005, en referenties van publicaties uit de dossiers van de FDA

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij COPD-patiënten; minimale duur van 3 jaar; met vergelijking van het effect van anticholinergica of  $\beta_2$ -mimetica onderling of met placebo. De studies moesten ofwel minstens één exacerbatie rapporteren waarvoor stoppen van de medicatie of hospitalisatie nodig was, ofwel een overlijden door respiratoire oorzaak. Van de 88 geïdentificeerde publicaties voldeden er 22 aan de inclusiecriteria. De gemiddelde duur was 20 maanden

(3 tot 60). Studies die gegevens over astma- en COPD-patiënten samenvoegen, werden geëxcludeerd. De onderzochte anticholinergica zijn ipratropium en tiotropium; de  $\beta_2$ -mimetica zijn salbutamol, metaproterenol of de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica formoterol en salmeterol.

#### Bestudeerde populatie

In totaal werden 15 276 COPD-patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 59,6 tot 63,5 jaar naargelang de groep ( $\beta_2$ -mimetica, anticholinergica of placebo). 56 tot 58% van de patiënten gebruikte eveneens corticosteroiden.

#### Uitkomstmeting

De gerapporteerde uitkomsten zijn het aantal COPD-exacerbaties, die aanleiding gaven tot het staken van de behandeling of tot hospitalisatie en overlijden ten gevolge van een respiratoire aandoening (lage luchtwegen of cardiovasculair overlijden gerelateerd aan COPD).

#### Resultaten

De studie-uitval varieerde van 18,5 tot 24,8% naargelang de groep (minder uitval in de placebogroep, zie tabellen 1 en 2). Twaalf van de dertien studies die  $\beta_2$ -mimetica vergelijken met placebo gebruikten een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (LABA), maar de kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica werden bij 57% van de patiënten in beide groepen gecombineerd met corticosteroiden.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij COPD-patiënten geïncludeerde anticholinergica de frequentie van ernstige exacerbaties en overlijden ten gevolge van een respi-



- vention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
5. De Cort P. Bloeddrukdaling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie. *Minerva* 2003;2(1):14-5.
  6. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
  7. Weiss R. Review: beta-blockers differ in their efficacy for preventing major cardiovascular events in younger and older patients. *Evid Based Med* 2006;11:168.
  8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
  9. De Cort P. De plaats van atenolol bij hypertensie. *Minerva* 2005;4(9):150-2.
  10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998;279:1903-7.
  11. Celis H. Effectiviteit van bèta-blokkers bij oudere hypertensiepatiënten. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:77-9.
  12. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
  13. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
  14. Walma EP, Grundmeijer HGLM. NHG-Standaard Hypertensie (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.
  15. National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)

## Anticholinergica eerste keuze bij COPD?

Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.

Duiding: JP. Sturtewagen, P. Chevalier

### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en veiligheid van anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica in de behandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD)?

#### Achtergrond

Bij COPD wordt een bronchusverwijdende behandeling aanbevolen vanaf GOLD-classe II (matig ernstig)<sup>1</sup>. Men beschouwt anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica hierbij als gelijkwaardig. Het potentiële risico van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica bij astma heeft opnieuw de aandacht gevestigd op de veiligheid van  $\beta_2$ -mimetica<sup>2</sup>. Hierover is, evenals over de veiligheid van anticholinergica, nog geen meta-analyse uitgevoerd. Tevens is een kosten-batenbalans van deze geneesmiddelen nodig.

#### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library van 1966 tot 2005, en referenties van publicaties uit de dossiers van de FDA

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij COPD-patiënten; minimale duur van 3 jaar; met vergelijking van het effect van anticholinergica of  $\beta_2$ -mimetica onderling of met placebo. De studies moesten ofwel minstens één exacerbatie rapporteren waarvoor stoppen van de medicatie of hospitalisatie nodig was, ofwel een overlijden door respiratoire oorzaak. Van de 88 geïdentificeerde publicaties voldeden er 22 aan de inclusiecriteria. De gemiddelde duur was 20 maanden

(3 tot 60). Studies die gegevens over astma- en COPD-patiënten samenvoegen, werden geëxcludeerd. De onderzochte anticholinergica zijn ipratropium en tiotropium; de  $\beta_2$ -mimetica zijn salbutamol, metaproterenol of de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica formoterol en salmeterol.

#### Bestudeerde populatie

In totaal werden 15 276 COPD-patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 59,6 tot 63,5 jaar naargelang de groep ( $\beta_2$ -mimetica, anticholinergica of placebo). 56 tot 58% van de patiënten gebruikte eveneens corticosteroiden.

#### Uitkomstmeting

De gerapporteerde uitkomsten zijn het aantal COPD-exacerbaties, die aanleiding gaven tot het staken van de behandeling of tot hospitalisatie en overlijden ten gevolge van een respiratoire aandoening (lage luchtwegen of cardiovasculair overlijden gerelateerd aan COPD).

#### Resultaten

De studie-uitval varieerde van 18,5 tot 24,8% naargelang de groep (minder uitval in de placebogroep, zie tabellen 1 en 2). Twaalf van de dertien studies die  $\beta_2$ -mimetica vergelijken met placebo gebruikten een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (LABA), maar de kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica werden bij 57% van de patiënten in beide groepen gecombineerd met corticosteroiden.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij COPD-patiënten geïncludeerde anticholinergica de frequentie van ernstige exacerbaties en overlijden ten gevolge van een respi-



ratoire oorzaak significant reduceren. Inhaleren van  $\beta_2$ -mimetica verhoogt het risico van overlijden ten gevolge van een respiratoire oorzaak. Zij concluderen hieruit dat anticholinergica de eerste keuze bronchodilatatoren zijn bij COPD en dat gebruik van  $\beta_2$ -mimetica mogelijk gepaard gaat met een achteruitgang van de symptoomcontrole.

### Financiering

Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford (CA), USA

### Belangenvermenging

Geen belangenvermenging aangegeven

Tabel 1: Relatief risico (RR) met 95% BI van exacerbaties, die aanleiding gaven tot staken van de behandeling of hospitalisatie en NNT voor de uitkomst 'ernstige exacerbaties'.

Vergelijking	RR (95% BI) voor exacerbaties met studie-uitval als gevolg	RR (95% BI) voor exacerbaties met hospitalisatie als gevolg	NNT voor ernstige exacerbaties
anticholinergica versus placebo	0,60 (0,48 tot 0,75)	0,67 (0,53 tot 0,86)	25
$\beta_2$ -mimetica versus placebo	0,81 (0,68 tot 0,95)	1,08 (0,61 tot 1,95)	niet van toepassing
$\beta_2$ -mimetica versus anticholinergica	2,02 (1,39 tot 2,93)	1,95 (1,06 tot 3,59)	niet vermeld

Tabel 2: Aantal respiratoire overlijdens per totaal aantal patiënten in elke groep. Relatief risico (RR) met 95% BI voor overlijden, NNT voor positief effect ten opzichte van placebo en NNH voor negatief effect ten opzichte van placebo.

Vergelijking	Aantal overlijdens/ Aantal patiënten	Aantal overlijdens/ Aantal patiënten	RR (95% BI)	NNT/NNH
anticholinergica versus placebo	anticholinergica 2 / 4 036	placebo 12 / 3 845	0,27 (0,09 tot 0,81)	NNT: 278
$\beta_2$ -mimetica versus placebo	$\beta_2$ -mimetica 21 / 1 320	placebo 8 / 1 084	2,47 (1,12 tot 5,45)	NNH: 131
$\beta_2$ -mimetica versus anticholinergica	$\beta_2$ -mimetica 6 / 618	anticholinergica 0 / 611	6,91 (0,85 tot 55,97)	niet van toepassing

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

De auteurs deden veel moeite om alleen methodologisch waardevolle, gerandomiseerde, gecontroleerde studies in hun meta-analyse op te nemen. Aangezien zij zich vooral richtten op ongewenste effecten en uitval tijdens het studieverloop, was het belangrijk om elke studie volgens het intention-to-treat-principe te analyseren en de uitval steeds adequaat te beschrijven. Ter evaluatie van het effect koos men voor het eindpunt ernstige exacerbaties (met staken van de medicatie of hospitalisatie als gevolg) en niet, zoals in de meeste studies, voor het totale aantal exacerbaties. Het aspect 'comfort', zoals minder exacerbaties in het algemeen, wordt dus niet beoordeeld in deze meta-analyse. Voor het vergelijken van de respiratoire mortaliteit tussen langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (LABA) en placebo worden vier studies gepoold. De studie van Calverley, die hierbij het meeste gewicht in de schaal legt (wegingsfactor 60%), rapporteert deze uitkomst echter noch in de originele publicatie, noch elders<sup>3</sup>. Volgens de auteurs van de meta-analyse gaat het over vijf overlijdens in de groep behandeld met fluticason en salmeterol (254 patiënten), zes in de budesonidegroep (257 patiënten) en vijf in de placebogroep (256 patiënten). In de publicatie van Calverley wordt echter alleen fluticason en niet budesonide onderzocht (in tegenstelling tot wat in de meta-analyse wordt vermeld). Bovendien correspondeert geen enkel patiëntenaantal met de aantallen in de meta-analyse.

Overigens is de precieze doodsoorzaak in sommige opgenomen trials niet vermeld, zodat ze in de pooling van het aantal overlijdens niet zijn opgenomen. Soms kon een andere oorzaak dan overlijden wegens een respiratoire reden niet worden uitgesloten. Zo is het niet ondenkbaar dat een deel van de overlijdens in de  $\beta_2$ -mimetica-groep te wijten is aan een toename van het cardiovasculaire risico<sup>4</sup>. Opvallend is dat de overlijdens in de vergelijking tussen  $\beta_2$ -mimetica en anticholinergica gerapporteerd zijn in studies met langwerkende  $\beta_2$ -mimetica (LABA). Voor de vergelijking tussen  $\beta_2$ -mimetica en placebo gebruikten 12 van de 13 studies LABA met in beide groepen de mogelijkheid om kortwerkende  $\beta_2$ -mimetica toe te voegen. Het risico lijkt dus vooral te draaien rond de langwerkende  $\beta_2$ -mimetica. Een analyse van uitsluitend respiratoire mortaliteit moet daarom met grote omzichtigheid worden geïnterpreteerd.

### Interpretatie van de resultaten

De auteurs van deze meta-analyse wijzen op het ongunstige effect van  $\beta_2$ -mimetica op mortaliteit ten gevolge van een respiratoire oorzaak, in tegenstelling tot het gunstige effect van anticholinergica. Zoals vermeld laat het geringe aantal overlijdens niet toe om duidelijke conclusies te trekken. De resultaten over preventie van ernstige exacerbaties zijn minder vatbaar voor discussie. Anticholinergica, zonder onderscheid tussen kort- of langwerkende, zijn effectiever dan placebo en  $\beta_2$ -mimetica, die op hun beurt niet effectiever

zijn dan placebo. Belangrijk is echter dat ook hier de gegevens over hospitalisatie van  $\beta_2$ -mimeticagebruikers uit slechts twee studies komen (waarvan één studie met een klein aantal patiënten)<sup>5,6</sup>. In de grootste studie, die door de producent van tiotropium werd gesponsord, was er geen statistisch significant verschil tussen tiotropium (een langwerkend anticholinergicum) en salmeterol (een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum)<sup>5</sup>. In de tweede studie traden de twee ernstige exacerbaties op in de groep die naast een basisbehandeling met ipratropiumbromide, een placebo, en niet een  $\beta_2$ -mimeticum, kreeg toegediend<sup>6</sup>. Deze ernstige exacerbaties kunnen dus niet aan een  $\beta_2$ -mimeticum toegeschreven worden.

#### Voor de praktijk

De besluiten van deze meta-analyse zijn in tegenspraak met de GOLD-richtlijn<sup>1</sup> die geen onderscheid maakt tussen anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica. Deze geeft de voorkeur aan langwerkende middelen vanwege het gebruiksgemak (een aanvaardbaar argument) en de grotere werkzaamheid (een argument dat wordt betwist

in een andere review<sup>7</sup>). Een Cochrane review wijst op het zeer bescheiden effect van salmeterol (van formoterol wordt zelfs geen significante verbetering aangetoond) op de ESW vergeleken met placebo<sup>8</sup>. In een andere studie vermindert tiotropium, in vergelijking met placebo en ipratropium, het aantal COPD-exacerbaties en de aan COPD gerelateerde hospitalisaties<sup>9</sup>. Een Cochrane review<sup>10</sup> kadert deze bevindingen: een NNT van 14 patiënten die gedurende een jaar moeten worden behandeld met tiotropium (vergeleken met placebo en ipratropium) om één exacerbatie te vermijden en een NNT van 30 om één hospitalisatie te vermijden. Dit voordeel moet worden afgewogen tegen de kostprijs van tiotropium, die vijfmaal hoger is dan deze van ipratropium. Een bronchusverwijdende behandeling dient deel uit te maken van een globale aanpak van COPD, waarin ook corticosteroiden een plaats kunnen hebben. Op basis van de huidige meta-analyse kunnen we geen uitspraak doen over de plaats van corticosteroiden. In een volgend nummer van Minerva meer hierover, naar aanleiding van de bespreking van de TORCH-studie.

## BESLUIT



De auteurs van deze meta-analyse besluiten dat een bronchusverwijdende behandeling met anticholinergica bij patiënten met COPD de voorkeur geniet omwille van werkzaamheid en veiligheid. De werkzaamheid van anticholinergica en  $\beta_2$ -mimetica is echter niet onderzocht voor het geheel van klinische symptomen. Anticholinergica beschermen beter tegen ernstige exacerbaties. Andere studies wijzen op een gering voordeel van langwerkende anticholinergica, maar de kostprijs hiervan is veel hoger. De resultaten over respiratoire overlijdens zijn in deze meta-analyse onvoldoende betrouwbaar. De veiligheid van langdurig gebruik van langwerkende  $\beta_2$ -mimetica is nog onduidelijk.

## Literatuur

1. www.goldcopd.com
2. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12.
3. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
4. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125:405-14.
5. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404.
6. Cook D, Guyatt G, Wong, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:85-90.
7. Shukla VK, Chen S, Boucher M, et al. Long-acting  $\beta_2$ -agonists for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with reversible and nonreversible airflow obstruction: a systematic review of clinical effectiveness [Technology report no 65]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2006. www.ccohta.ca
8. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.
9. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, et al; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during one year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
10. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2.

## Drie vragen om urge- van stressincontinentie te onderscheiden

Brown JS, Bradley CS, Subak LL, et al; Diagnostic Aspects of Incontinence Study (DAISy) Research Group. The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. *Ann Intern Med* 2006;144:715-23.

Duiding: P. Chevalier



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Kan een eenvoudige vragenlijst onderscheid maken tussen urge- en stressincontinentie voor urine bij vrouwen?

#### Achtergrond

Urge- van stressincontinentie onderscheiden kan belangrijk zijn, omdat de therapeutische aanpak verschilt. Een eenvoudige vragenlijst om dit diagnostische verschil vast te stellen is vooral ook in de eerstelijns handig als alternatief voor een urogynaecologisch onderzoek met aanvullende onderzoeken (zoals test voor urineweginfectie of postmictie residu) of een volledige urodynamische opstelling voor enkelen, zoals wordt aanbevolen in recente guidelines<sup>1-3</sup>. De **sensitiviteit** en de **specificiteit** van zo'n vragenlijst en de gevolgen ervan voor de therapeutische aanpak moeten echter nog geëvalueerd worden.

#### Bestudeerde populatie

Via advertenties in dagbladen (94%) of urologische en gynaecologische raadplegingen (6%) rekruteerde men vrouwen >40 jaar met minstens drie episodes van urine-incontinentie per week. De klachten moesten gedurende >3 maanden aanwezig zijn, mochten niet gepaard gaan met een urineweginfectie en moesten voldoende hinderlijk zijn om een behandeling te rechtvaardigen. Vrouwen die in de voorbije drie maanden reeds een behandeling voor urine-incontinentie kregen, werden uitgesloten. Vrouwen met een 'complexe' urine-incontinentie waarvoor verwijzing naar een specialist nodig was, werden eveneens geëxcludeerd. Uiteindelijk participeerden 301 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van

56,4 jaar (SD 11,4; range 40 tot 94). De gemiddelde duur van de urine-incontinentie was 7 jaar (SD 7,2), de ernst was bij 95% matig tot zeer ernstig (**Sandvik Severity Scale**) en 34% had een hysterectomie ondergaan. Bij toenemende leeftijd nam de **pre-test odds** toe voor urge-incontinentie en af voor stressincontinentie.

#### Onderzoeksopzet

Deze prospectieve studie werd uitgevoerd in vijf academische centra in de Verenigde Staten. Alle vrouwen vulden de '3 Incontinence Questions (3IQ)' vragenlijst (*zie kader*) tweemaal in, met een interval van zeven tot tien dagen (om de reproduceerbaarheid te testen). Bij aanvang werd een urinetest (dipstick) afgenomen. Daarnaast scoorden alle vrouwen de ernst van de incontinentie en de invloed op levenskwaliteit en hielden zij gedurende drie dagen een mictiedagboek bij. Vervolgens werd door een urogynaecoloog, die geblindeerd was voor de uitkomsten van de 3IQ, een uitgebreide evaluatie uitgevoerd (anamnese en lichamelijk onderzoek, hoest- en stresstest, blaasresidu na mictie en evaluatie van mictiedagboek). Op basis van deze evaluatie werd de diagnose urge-, stress-, gemengde of andere vorm van incontinentie gesteld.

#### Uitkomstmeting

Met de 'uitgebreide evaluatie' als gouden standaard bepaalde men sensitiviteit, specificiteit en **positieve likelihood ratio** voor de 3IQ om de diagnose van urge- versus stressincontinentie te stellen. De impact van de incontinentie werd gemeten met behulp van de **Incontinence Impact Questionnaire Short Form IIQ-7**.

#### 3 Incontinence Questions (3IQ)

1. Heb je de voorbije drie maanden ongewild urineverlies gehad?
  - nee → hier stopt de vragenlijst
  - ja → ga verder...
2. Verloor je de voorbije drie maanden urine: (*alles aankruisen wat van toepassing is*)
  - a. bij fysieke activiteiten zoals hoesten, niezen, tillen, lichaams oefeningen?
  - b. wanneer je drang voelde om te plassen, maar het toilet niet op tijd bereikte?
  - c. zonder fysieke activiteit of drang?
3. Verloor je de voorbije drie maanden urine, meestal: (*slechts 1 item aankruisen*)
  - a. bij fysieke activiteiten zoals hoesten, niezen, tillen, lichaams oefeningen?
  - b. wanneer je drang voelde om te plassen, maar het toilet niet op tijd bereikte?
  - c. zonder fysieke activiteit of drang?
  - d. evenveel bij fysieke activiteit als bij drang?

#### Classificatie van urine-incontinentie, gebaseerd op de antwoorden op vraag 3

- a. alleen stress-incontinentie of hoofdzakelijk stress-componenten
- b. alleen urge-incontinentie of hoofdzakelijk urge-componenten
- c. alleen of in hoofdzaak een andere oorzaak
- d. gemengde vorm



Tabel: Sensitiviteit, specificiteit en positieve likelihood ratio (LR+) van de 3IQ test voor de diagnose van urge- of stressincontinentie.

	Sensitiviteit (95% BI)	Specificiteit (95% BI)	LR+
Urge-incontinentie	0,75 (0,68 tot 0,81)	0,77 (0,69 tot 0,84)	3,29 (2,39 tot 4,51)
Stressincontinentie	0,86 (0,79 tot 0,90)	0,60 (0,51 tot 0,68)	2,13 (1,71 tot 2,66)

## Resultaten

De 3IQ had een kappa-waarde voor reproduceerbaarheid van de test bij dezelfde persoon voor stressincontinentie van 0,65 (95% BI 0,56 tot 0,74) en voor urge-incontinentie van 0,69 (95% BI 0,61 tot 0,77) (zie tabel).

## Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de 3IQ een eenvoudige en snelle test is om met voldoende nauwkeurigheid urge- van stressincontinentie te onderscheiden. Hij is

bovendien goed toepasbaar in de eerstelijns. Er is nood aan studies met andere populaties en studies waarin men de uitkomsten gebaseerd op 3IQ vergelijkt met een uitgebreide evaluatie.

## Financiering

Astellas Pharma U.S.

## Belangenvermenging

Verskillende auteurs ontvingen honoraria of beurzen van farmaceutische firma's (Pfizer Inc, Astellas, Novartis, Yamanouchi, GlaxoSmithKline).

## BESPREKING

### Methodologische beschouwingen

Deze studie maakt gebruik van een goed uitgewerkt protocol, dat de diagnostische onzekerheden bij urine-incontinentie bij vrouwen illustreert. De studiepopulatie is een selecte groep en de studie werd niet uitgevoerd in de eerstelijns, maar in gespecialiseerde centra. Het lijkt echter mogelijk om de vragenlijst in de eerstelijns te gebruiken (behalve bij socioculturele belemmeringen) en de interpretatie ervan is goed gedefinieerd. De patiënten van deze studie werden allemaal onderzocht door een specialist (uroloog of urogynaecoloog). Bij 83 vrouwen (27%) was er tussen de specialist en een aselekt gekozen andere specialist geen consensus over het type incontinentie. Overigens vermeldt een praktijkrichtlijn<sup>2</sup> dat een urodynamisch onderzoek (cystometrie, debietmeter, urethradrukprofiel) een sensitiviteit heeft van 73% en een specificiteit van 55% bij urge-incontinentie (de auteurs geven geen referentie). We kunnen dus besluiten dat er geen gouden standaard bestaat voor de diagnose van urine-incontinentie bij vrouwen.

### Interpretatie van de resultaten

De reproduceerbaarheid van de test is 'matig' tot 'goed'. De precisie van de 3IQ-test is matig, maar de auteurs beoordelen dit als 'acceptabel'. De toename van de post-test probabiliteit met de leeftijd is niet indrukwekkend. Ongeveer 25% van de vrouwen met urge-incontinentie zal niet gediagnosticeerd worden en 23% met een ander type incontinentie zal onterecht behandeld worden voor urge-incontinentie. Evenzo zal ongeveer 14% van de vrouwen met een stressincontinentie niet gediagnosticeerd worden en zal 40% onterecht behandeld worden voor een stressincontinentie.

### Andere vergelijkbare studies

De auteurs vonden zes studies die de precisie van vragenlijsten voor het classificeren van urine-inconti-

entie bij vrouwen evalueren. Ze beschrijven vooral de vragenlijst van de Noorse huisarts Sandvik<sup>4</sup>, die zich voor zijn twee vragen inspireerde op een Nederlandse eerstelijnsstudie van Lagro-Janssen<sup>5</sup>. In 1994 had Jensen al. 19 publicaties over dit onderwerp gevonden met een sensitiviteit en specificiteit die vergelijkbaar waren met die van de 3IQ-test: voor urge-incontinentie sensitiviteit 75% en specificiteit 77% en voor stressincontinentie sensitiviteit 86% en specificiteit 60%<sup>6</sup>. In vergelijking is de 3IQ-test dus minder specifiek voor beide vormen van urine-incontinentie. Sandvik stelde als optimale strategie in de eerstelijns voor om vooral de diagnose van stressincontinentie vast te leggen, ongeacht de aanwezigheid van urge-componenten, en deze als zodanig te behandelen met bekkenbodempieroefeningen of een pressarium. Dit is de eerstekeuzebehandeling voor stressincontinentie, maar deze aanpak is ook nuttig gebleken ter behandeling van urge-incontinentie.

### Voor de praktijk

De auteurs van deze studie vermelden dat praktijkrichtlijnen voorstellen om alle vrouwen met urine-incontinentie te verwijzen. Ze baseren zich hierbij op oude richtlijnen (1996), want in recentere<sup>1-3,7</sup> stelt men voor om alleen te verwijzen bij falen van de bekkenbodempreëductie, uitgezonderd bij complexe incontinentie, bij onzekere diagnose of bij copathologie. De huisarts kan dit probleem dus zelf behandelen op basis van een algemene en een incontinentie-anamnese (aan de hand van de 3IQ of een andere vragenlijst). Eventueel wordt dit aangevuld met andere onderzoeken voordat bekkenbodempreëductie wordt voorgeschreven: mictiedagboek (drie dagen zelfobservatie van de omstandigheden en de frequentie waarin incontinentie optreedt), klinisch onderzoek, gynaecologisch en neurologisch onderzoek, of urine-onderzoek (nitrieten, witte en rode bloedcellen).

**BESLUIT**

Deze studie bevestigt het belang van een eenvoudige vragenlijst bij de diagnose van urgen- en stressincontinentie bij de vrouw. De test is echter niet erg nauwkeurig en is ongeschikt bij complexe incontinentie of incontinentie met comorbiditeit. Een volledig correcte diagnose is bij een eerste contact wellicht van minder belang, aangezien bekkenbodemeëducatie volgens de huidige richtlijnen de eerste stap is in de aanpak van zowel urge- als stressincontinentie. Wanneer deze eerste behandeling faalt of wanneer een meer invasieve (chirurgische), een meer risicovolle (medicamenteuze) of een duurdere (biofeedback) behandeling worden overwogen, is uro-gynaecologische oppuntstelling gewenst.

**Literatuur**

1. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, mai 2003. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
2. Bengtson J, Chapin MD, Kohli N, et al. Urinary incontinence: guide to diagnosis and management. Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, 2004.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline. SIGN, December 2004. [www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html)
4. Sandvik H. History as a diagnostic tool in female urinary incontinence. 1996. [www.uib.no/isf/people/doc/history.htm](http://www.uib.no/isf/people/doc/history.htm)
5. Lagro-Janssen AL, Debruyne FM, van Weel C. Value of the patient's case history in diagnosing urinary incontinence in general practice. *Br J Urol* 1991;67:569-72.
6. Jensen JK, Nielsen FR Jr, Ostergard DR. The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1994;83:904-10.
7. Lagro-Janssen ALM, Breedveldt Boer HP, Van Dongen JJ, et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine. *Huisarts Wet* 2006;49:501-10.

**Lithium ter preventie van suicide bij stemmingsstoornissen**

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005;162: 1805-19.

Duiding: G. Pieters

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is bij patiënten met een stemmingsstoornis het effect van lithium op suicidepreventie en globale mortaliteit, in vergelijking met placebo en andere actieve behandelingen?

**Achtergrond**

Een betere behandeling en hervalpreventie van stemmingsstoornissen lijkt een zinvolle strategie ter preventie van zelfmoord. Uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek blijkt dat farmacotherapie (onder andere met lithium) de kans op herval bij stemmingsstoornissen vermindert. Omdat individuele studies te weinig power hebben om uitspraken te doen over een relatief zeldzame uitkomst als suicide of globale mortaliteit, voeren de auteurs een meta-analyse uit.

**Methode**

Systematische review en meta-analyse

**Geraadpleegde bronnen**

Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO en CINAHL. Daarnaast werden andere relevante artikelen en tekstboeken over stemmingsstoornissen gescreend en werden auteurs, experts en producenten van lithium of vergelijkingsproducten gecontacteerd.

**Geselecteerde studies**

RCT's die het effect onderzochten van een langetermijnbehandeling ( $\geq 3$  maanden) met lithium in vergelijking met placebo of met een andere actieve medicatie op stemmingsstoornissen, waaronder unipolaire depressie, bipolaire stoornis, schizoaffectieve stoornis, dysthymie en 'rapid cycling' (patiënten die  $\geq 4$  keer per jaar van stemming veranderen), gediagnosticeerd volgens DSM en ICD-criteria. Van 727 referenties werden 32 RCT's geïncludeerd.

**Bestudeerde populatie**

In totaal werden 1 389 patiënten behandeld met lithium en 2 069 met placebo of een andere actieve medicatie. In drie studies werden de patiënten reeds een jaar behandeld met lithium. Twee studies includeerden enkel vrouwen, één studie enkel mannen en twee studies enkel ouderen.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: suicide, zelfbeschadiging (inclusief niet-fatale zelfmoordpogingen) en globale mortaliteit. A priori werd tevens een samengesteld eindpunt van suicide en zelfbeschadiging bepaald.

**Resultaten**

Zeven studies rapporteerden suicide. Twee patiënten

**BESLUIT**

Deze studie bevestigt het belang van een eenvoudige vragenlijst bij de diagnose van urgen- en stressincontinentie bij de vrouw. De test is echter niet erg nauwkeurig en is ongeschikt bij complexe incontinentie of incontinentie met comorbiditeit. Een volledig correcte diagnose is bij een eerste contact wellicht van minder belang, aangezien bekkenbodemeëducatie volgens de huidige richtlijnen de eerste stap is in de aanpak van zowel urge- als stressincontinentie. Wanneer deze eerste behandeling faalt of wanneer een meer invasieve (chirurgische), een meer risicovolle (medicamenteuze) of een duurdere (biofeedback) behandeling worden overwogen, is uro-gynaecologische oppuntstelling gewenst.

**Literatuur**

1. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES, mai 2003. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
2. Bengtson J, Chapin MD, Kohli N, et al. Urinary incontinence: guide to diagnosis and management. Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, 2004.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of urinary incontinence in primary care. A national clinical guideline. SIGN, December 2004. [www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html)
4. Sandvik H. History as a diagnostic tool in female urinary incontinence. 1996. [www.uib.no/isf/people/doc/history.htm](http://www.uib.no/isf/people/doc/history.htm)
5. Lagro-Janssen AL, Debruyne FM, van Weel C. Value of the patient's case history in diagnosing urinary incontinence in general practice. *Br J Urol* 1991;67:569-72.
6. Jensen JK, Nielsen FR Jr, Ostergard DR. The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1994;83:904-10.
7. Lagro-Janssen ALM, Breedveldt Boer HP, Van Dongen JJ, et al. NHG-Standaard Incontinentie voor urine. *Huisarts Wet* 2006;49:501-10.

**Lithium ter preventie van suicide bij stemmingsstoornissen**

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005;162: 1805-19.

Duiding: G. Pieters

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Wat is bij patiënten met een stemmingsstoornis het effect van lithium op suicidepreventie en globale mortaliteit, in vergelijking met placebo en andere actieve behandelingen?

**Achtergrond**

Een betere behandeling en hervalpreventie van stemmingsstoornissen lijkt een zinvolle strategie ter preventie van zelfmoord. Uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek blijkt dat farmacotherapie (onder andere met lithium) de kans op herval bij stemmingsstoornissen vermindert. Omdat individuele studies te weinig power hebben om uitspraken te doen over een relatief zeldzame uitkomst als suicide of globale mortaliteit, voeren de auteurs een meta-analyse uit.

**Methode**

Systematische review en meta-analyse

**Geraadpleegde bronnen**

Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO en CINAHL. Daarnaast werden andere relevante artikelen en tekstboeken over stemmingsstoornissen gescreend en werden auteurs, experts en producenten van lithium of vergelijkingsproducten gecontacteerd.

**Geselecteerde studies**

RCT's die het effect onderzochten van een langetermijnbehandeling ( $\geq 3$  maanden) met lithium in vergelijking met placebo of met een andere actieve medicatie op stemmingsstoornissen, waaronder unipolaire depressie, bipolaire stoornis, schizoaffectieve stoornis, dysthymie en 'rapid cycling' (patiënten die  $\geq 4$  keer per jaar van stemming veranderen), gediagnosticeerd volgens DSM en ICD-criteria. Van 727 referenties werden 32 RCT's geïncludeerd.

**Bestudeerde populatie**

In totaal werden 1 389 patiënten behandeld met lithium en 2 069 met placebo of een andere actieve medicatie. In drie studies werden de patiënten reeds een jaar behandeld met lithium. Twee studies includeerden enkel vrouwen, één studie enkel mannen en twee studies enkel ouderen.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaten: suicide, zelfbeschadiging (inclusief niet-fatale zelfmoordpogingen) en globale mortaliteit. A priori werd tevens een samengesteld eindpunt van suicide en zelfbeschadiging bepaald.

**Resultaten**

Zeven studies rapporteerden suicide. Twee patiënten

behandeld met lithium versus elf patiënten behandeld met placebo of een andere actieve medicatie (amitriptyline, carbamazepine, lamotrigine) pleegden zelfmoord (OR 0,26; 95% BI 0,09 tot 0,77;  $p=0,01$ ). Er werden zeven gevallen van zelfbeschadiging gerapporteerd. Het verschil tussen lithium en de controlegroep was daarbij niet significant. De samengestelde uitkomstmaat (suicide en zelfbeschadiging) kwam significant minder voor in de lithiumgroep (OR 0,21; 95% BI 0,08 tot 0,50;  $p=0,0005$ ). In elf studies waren er negen overlijdens in de lithiumgroep versus 22 in de controlegroep (OR 0,42; 95% BI 0,21 tot 0,87;  $p=0,02$ ). In een post-hoc analyse gaven studies die lithium vergelijken met placebo dezelfde resultaten als vergelijking met actieve

medicatie. Hetzelfde geldt voor studies die patiënten includeren met unipolaire en met bipolaire depressie.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat lithium effectief is als preventie van suicide, zelfbeschadiging en globale sterfte bij patiënten met stemmingsstoornissen.

### Financiering

Oxfordshire Mental Healthcare National Health Service Trust

### Belangenvermenging

Niet vermeld

## BESPREKING

### Methodologische overwegingen

Deze meta-analyse beperkt zich tot gegevens uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Hierdoor vermijden de auteurs enkele beperkingen van eerdere studies, waarin bijvoorbeeld patiënten die de lithiumbehandeling stopten, gebruikt werden als controle. Het is mogelijk dat patiënten die de discipline voor een behandeling met lithium niet konden opbrengen, een verhoogd suïciderisico hebben. De auteurs vermelden zelf een aantal beperkingen van hun meta-analyse. Zo zijn het aantal suïcides en (vooral) ook het aantal gerapporteerde zelfverwondingen erg klein. Dat is mogelijk te wijten aan het feit dat patiënten met een hoog risico van suicide niet gerekruteerd worden in RCT's en dat de opvolging van zelfbeschadiging in deze studies te weinig systematisch en dus te weinig zorgvuldig gebeurt. Ook zijn vele studies van (te) korte duur. Bovendien kan er sprake zijn van publicatiebias, namelijk dat studies die geen voordeel van lithium aantonen niet gepubliceerd zijn. Dat is niet waarschijnlijk, vooral omdat in recente door de farmaceutische industrie gesponsorde trials de publicatiebias eerder in het voordeel van de vergelijkende geneesmiddelen (hoofdzakelijk amitriptyline, carbamazepine en lamotrigine) zou uitvallen. De auteurs wijzen tevens op de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies, zowel qua diagnoses (uni- en bipolaire stoornissen tezamen) als qua gebruikte vergelijkingsmiddelen, maar daar houdt men wel rekening mee bij de statistische verwerking. De meta-analyse had onvoldoende power om interacties tussen variabelen (zoals diagnostische categorie of vergelijkingsproduct) en het effect van lithium aan te tonen. De auteurs wijzen op de consistentie van de bevindingen over de trials. Het levensbeschermende effect van lithium lijkt onafhankelijk van het geneesmiddel waarmee wordt vergeleken. De uitkomst 'mortaliteit door alle oorzaken' is duidelijk (geen discussie of een overlijden een suicide is) en is ook klinisch relevant, omdat een positief effect op suicide mogelijk wordt gecompenseerd door verhoogde mortaliteit ten gevolge van toxiciteit. Deze studie bespreekt het effect van lithium op één bepaalde soort uitkomst: suicide, zelfbeschadiging en totale mortaliteit. Andere belangrijke

uitkomsten, zoals preventie van symptomatisch herstel of levenskwaliteit, worden hier niet onderzocht<sup>1-3</sup>.

### Voordelen van een behandeling met lithium

Dit is de eerste meta-analyse, gebaseerd op RCT's, die aantoonde dat een bepaalde behandeling het suïciderisico, en met name de mortaliteit ten gevolge van een psychiatrische stoornis, kan verminderen. Op een moment dat er bezorgdheid bestaat over de mogelijkheid dat psychiatrische behandelingen het risico van zelfbeschadiging en suicide kunnen verhogen<sup>4</sup>, is dat een belangrijk gegeven. Dat het daarbij om een 'oude' (en goedkope) medicamenteuze behandeling gaat, is opmerkelijk. Het lijkt paradoxaal om een potentieel toxisch middel als lithium te gebruiken om het suïciderisico bij patiënten met stemmingsstoornissen te verminderen, maar toch ondersteunt deze meta-analyse een dergelijke aanpak. Er zijn aanwijzingen dat overdosering met lithium eerder zeldzaam is in een goed opgevolgde onderhoudsbehandeling<sup>5</sup>. Daarbij is het nauwgezet opvolgen van de kans op zelfbeschadiging en suicide een belangrijk aspect van de begeleiding. Tevens blijkt de letaliteit van een acute overdosering met lithium kleiner dan die van de oudere tricyclische antidepressiva, en gelijk aan die van de nieuwere antidepressiva, antipsychotica en anticonvulsiva<sup>6</sup>. Hoewel sommige zorgverstrekkers andere geneesmiddelen verkiezen als onderhoudsbehandeling van stemmingsstoornissen en lithium niet voorschrijven omwille van mogelijke complicaties en ongewenste effecten, ontbreekt daarvoor een goede wetenschappelijke onderbouwing. In de praktijk zijn de werkzaamheid en doeltreffendheid van een onderhoudsbehandeling met lithium beter onderbouwd voor patiënten met bipolaire stoornis dan met unipolaire depressie<sup>2,3</sup>. Dit blijft een belangrijke overweging bij de keuze van een geneesmiddel. Bij suïcidale patiënten met een goede therapietrouw is de lagere kans op mortaliteit bij gebruik van lithium een bijkomend voordeel. Het opstarten en zeker het opvolgen van een behandeling met lithium voor bipolaire stoornis, gebeurt best in overleg tussen huisarts en psychiater. Nier- en schildklierfunctie dienen te worden opgevolgd. Tevens moet gelet worden op tekenen van neurotoxiciteit, zoals paresthesiën, ataxie, tremor en cognitieve stoornissen<sup>7</sup>.

**BESLUIT**

Uit deze meta-analyse blijkt dat lithium effectief is als preventie van suïcide, vrijwillige zelfbeschadiging en mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met stemmingsstoornissen. Op basis van deze meta-analyse kunnen geen conclusies worden getrokken over de indicatie voor lithium bij stemmingsstoornissen in het algemeen. Bij patiënten die met lithium worden behandeld is een goede opvolging van nier- en schildklierfunctie, alsook van tekenen van toxiciteit aangewezen.

**Literatuur**

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
2. Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3.
3. Cipriani A, Smith K, Burgess S, et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Pieters G. SSRI's en suïcide. *Minerva* 2006;5(1):2-5.
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-39.
6. Waddington D, McKenzie IP. Overdose rates in lithium-treated versus antidepressant-treated outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:50-2.
7. National Institute of Health and Clinical Excellence. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE, 2006. [www.nice.org.uk/guidance/cg38](http://www.nice.org.uk/guidance/cg38)

**Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma**

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;11;354:1985-97.

Duiding: V. Godding, P. Chevalier

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Kunnen inhalatiecorticosteroiden de verdere ontwikkeling van astma voorkomen bij jonge kinderen met een hoog risico van astma?

**Achtergrond**

Vooral bij jonge kinderen neemt de incidentie van astma toe. Dit veroorzaakt reeds tijdens de eerste levensjaren een achteruitgang van de respiratoire functies<sup>1</sup>. De vraag is of een vroege interventie met inhalatiecorticosteroiden op lange termijn de evolutie van astma bij jonge kinderen kan vertragen. Houdt het beschermende effect aan wanneer de behandeling vóór de schoolleeftijd stopgezet wordt?

**Bestudeerde populatie**

Men rekruteerde 285 kinderen tussen 2 en 3 jaar oud met een hoog risico voor het ontwikkelen van astma volgens de aangepaste voorspellende index van Castro-Rodriguez<sup>2</sup>: voorgeschiedenis van minstens vier episodes van wheezing waarvan minstens één episode bevestigd met verdere diagnostiek én aanwezigheid van minstens één majeur criterium (astma bij de ouders, eczema, sensibilisatie voor minstens één longallergeen) of van minstens twee mineure criteria (allergie voor melk, eieren of pindanoten, wheezing in afwezigheid van bovenste luchtweginfectie, eosinofilie >4%).

**Onderzoekopzet**

In een placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, prospectieve studie werd in twee parallelle groepen het effect onderzocht van een twee jaar durende continue behandeling met fluticasonpropionaat (tweemaal daags 88 µg met inhalatiekamer) of placebo, gevolgd door één jaar observatie zonder behandeling.  $\beta_2$ -mimetica of prednisolon waren toegelaten indien nodig ('redmedicatie'). Tijdens de behandelingsduur was er elke twee maanden telefonisch contact en tijdens de observatieperiode elke maand. De ouders kregen een educatieprogramma en een geschreven actieplan voor de aanpak van exacerbaties.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaat: het aantal symptoomvrije dagen na twee jaar behandeling (de 15 laatste dagen tijdens het observatiejaar). Secundaire uitkomstmaten: het aantal symptoomvrije dagen tijdens de behandelperiode en verschillende technische (longfunctiemeting) en biologische parameters. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

**Resultaten**

De therapietrouw, gemeten door een chip ingebouwd in het aërosolapparaat, was niet significant verschillend (74% met fluticason en 69% met placebo). De studie-

**BESLUIT**

Uit deze meta-analyse blijkt dat lithium effectief is als preventie van suïcide, vrijwillige zelfbeschadiging en mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met stemmingsstoornissen. Op basis van deze meta-analyse kunnen geen conclusies worden getrokken over de indicatie voor lithium bij stemmingsstoornissen in het algemeen. Bij patiënten die met lithium worden behandeld is een goede opvolging van nier- en schildklierfunctie, alsook van tekenen van toxiciteit aangewezen.

**Literatuur**

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-22.
2. Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3.
3. Cipriani A, Smith K, Burgess S, et al. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.
4. Pieters G. SSRI's en suïcide. *Minerva* 2006;5(1):2-5.
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625-39.
6. Waddington D, McKenzie IP. Overdose rates in lithium-treated versus antidepressant-treated outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:50-2.
7. National Institute of Health and Clinical Excellence. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE, 2006. [www.nice.org.uk/guidance/cg38](http://www.nice.org.uk/guidance/cg38)

**Inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met hoog risico van astma**

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;11;354:1985-97.

Duiding: V. Godding, P. Chevalier

**SAMENVATTING****Klinische vraag**

Kunnen inhalatiecorticosteroiden de verdere ontwikkeling van astma voorkomen bij jonge kinderen met een hoog risico van astma?

**Achtergrond**

Vooral bij jonge kinderen neemt de incidentie van astma toe. Dit veroorzaakt reeds tijdens de eerste levensjaren een achteruitgang van de respiratoire functies<sup>1</sup>. De vraag is of een vroege interventie met inhalatiecorticosteroiden op lange termijn de evolutie van astma bij jonge kinderen kan vertragen. Houdt het beschermende effect aan wanneer de behandeling vóór de schoolleeftijd stopgezet wordt?

**Bestudeerde populatie**

Men rekruteerde 285 kinderen tussen 2 en 3 jaar oud met een hoog risico voor het ontwikkelen van astma volgens de aangepaste voorspellende index van Castro-Rodriguez<sup>2</sup>: voorgeschiedenis van minstens vier episodes van wheezing waarvan minstens één episode bevestigd met verdere diagnostiek én aanwezigheid van minstens één majeur criterium (astma bij de ouders, eczema, sensibilisatie voor minstens één longallergeen) of van minstens twee mineure criteria (allergie voor melk, eieren of pindanoten, wheezing in afwezigheid van bovenste luchtweginfectie, eosinofilie >4%).

**Onderzoeksopzet**

In een placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, prospectieve studie werd in twee parallelle groepen het effect onderzocht van een twee jaar durende continue behandeling met fluticasonproprionaat (tweemaal daags 88 µg met inhalatiekamer) of placebo, gevolgd door één jaar observatie zonder behandeling.  $\beta_2$ -mimetica of prednisolon waren toegelaten indien nodig ('redmedicatie'). Tijdens de behandelingsduur was er elke twee maanden telefonisch contact en tijdens de observatieperiode elke maand. De ouders kregen een educatieprogramma en een geschreven actieplan voor de aanpak van exacerbaties.

**Uitkomstmeting**

Primaire uitkomstmaat: het aantal symptoomvrije dagen na twee jaar behandeling (de 15 laatste dagen tijdens het observatiejaar). Secundaire uitkomstmaten: het aantal symptoomvrije dagen tijdens de behandelperiode en verschillende technische (longfunctiemeting) en biologische parameters. De analyse werd uitgevoerd volgens intention-to-treat.

**Resultaten**

De therapietrouw, gemeten door een chip ingebouwd in het aerosolapparaat, was niet significant verschillend (74% met fluticason en 69% met placebo). De studie-

uitval was 12% in beide groepen. Tijdens het observatiejaar werd geen significant verschil ( $p=0,78$ ) vastgesteld tussen het aantal symptoomvrije dagen met fluticason (86,8%) en met placebo (85,9%). Er was evenmin een verschil in het aantal exacerbaties, longfunctie, redmedicatie of hospitalisatie. Tijdens de behandelperiode gaf fluticason significant meer symptoomvrije dagen dan placebo ( $p=0,006$ ): 93,2% van de kinderen (95% BI 91,1 tot 94,9) versus 88,4% (84,9 tot 91,2). Tijdens deze periode traden minder exacerbaties op en gebruikten de kinderen minder redmedicatie met inhalatiecorticosteroiden. De reactiviteit van het respiratoire systeem was significant beter met fluticason. De groei was tijdens het eerste jaar van de behandeling significant afgeremd in vergelijking met placebo. In het tweede jaar was de groeisnelheid gelijk in beide groepen en tijdens het observatiejaar nam ze toe in de fluticasongroep. Deze achterstand werd echter niet volledig ingehaald, zodat op het einde van de studie het verschil  $-0,7$  cm bleef in

## BESPREKING

### *Methodologische beschouwingen*

De methodologie van deze studie is goed uitgewerkt. De basiskarakteristieken van de patiënten zijn vergelijkbaar voor de twee groepen, behalve het percentage eosinofilie dat hoger ligt in de fluticasongroep. De geïncludeerde kinderen mochten tijdens meer dan vier maanden of tijdens de inclusieperiode van een maand geen inhalatiecorticosteroiden als redmedicatie gebruiken hebben. Het gaat dus niet om kinderen met persisterend astma. De gegevens (symptomen, redmedicatie) worden telefonisch verzameld, zodat **recall bias** mogelijk is. Het meten van de compliantie met een chip, die is ingebouwd in het aërosolapparaat, is een pluspunt voor de evaluatie. We weten niet of de risicoscore van Castro-Rodriguez op de ontwikkeling van astma gevalideerd is voor verschillende populaties en omstandigheden. Spirometrie was voorzien in het protocol, maar dit onderzoek werd omwille van de leeftijd slechts bij 56% van de kinderen uitgevoerd. De resultaten hiervan zijn niet vermeld, evenmin als de resultaten na het vergelijken van de studieduur met enkele maanden.

### *Astma en wheezing*

Prospectieve studies tonen aan dat een grote meerderheid van de gevallen van persisterend astma zeer vroeg in het leven begint. Afwijkingen van de longfuncties zijn dikwijls aanwezig aan het begin van de schoolleeftijd en worden geassocieerd met de ernst van astma. Histopathologische kenmerken van remodelering van de ademhalingswegen zijn regelmatig vastgesteld bij biopsieën bij kinderen die lijden aan astma, maar niet bij jonge kinderen met wheezing. Remissie is eveneens mogelijk en wordt dikwijls gezien bij kinderen met tijdelijke wheezing<sup>1</sup>.

### *Andere studies*

Deze studie toont aan dat bij jonge kinderen een behandeling van twee jaar met inhalatiecorticosteroiden

het nadeel van de fluticasongroep:  $19,2 (\pm 2)$  cm versus  $19,9 (\pm 2,2)$  cm groei ( $p=0,008$ ).

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs besluiten dat de natuurlijke evolutie van astma bij kinderen met een hoog risico van astma niet wijzigt na een behandeling van twee jaar met inhalatiecorticosteroiden. Deze studie levert dus geen onderbouwing voor een beschermend effect van inhalatiecorticosteroiden na het stoppen van de behandeling.

### **Financiering**

National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, National Jewish Medical and Research Center

### **Belangenvermenging**

Alle auteurs hebben vergoedingen ontvangen van meerdere farmaceutische firma's voor 'consultancies', onderzoek of lezingen op congressen.

een verbetering geeft van meerdere uitkomsten. Na het stoppen van de behandeling verdwijnt de winst echter. Twee andere studies onderzochten dezelfde vraag. Bisgaard et al. vergeleken het effect van inhalatiecorticosteroiden (budesonide) met placebo tijdens intermitterende episodes van wheezing bij 411 zuigelingen (één maand oud) met een astmatische moeder<sup>3</sup>. Op de leeftijd van drie jaar was het aantal kinderen met persisterende wheezing in beide onderzoeksgroepen gelijk. Een andere studie over preventie van secundair astma bij jonge kinderen met wheezing vond evenmin een verschil op lange termijn tussen toediening van fluticason en placebo<sup>4</sup>. Uit deze studies kunnen we dus besluiten dat inhalatiecorticosteroiden op lange termijn geen effect hebben. De twee studies die fluticason gebruiken aan een dosis van  $10 \mu\text{g}$  tweemaal daags tonen een daling in symptoomscore tijdens de duur van de behandeling. Intermitterend gebruik van budesonide heeft echter geen enkel effect, zelfs niet op korte termijn. In deze studie van Guilbert was de groeiachterstand na drie jaar nog niet ingehaald en we weten niet hoe dit op de langere termijn evolueert.

### *Voor de praktijk*

Intermitterend gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met wheezing heeft dus geen effect, noch op korte noch op lange termijn. Continu gebruik van inhalatiecorticosteroiden vermindert de symptomen en verbetert de respiratoire functie bij jonge kinderen met recurrende wheezing, maar bij wie de diagnose van astma voldoende zeker is<sup>5</sup>. Men moet inhalatiecorticosteroiden reserveren voor de indicatie van niet-gecontroleerd astma (stap 2 in de behandeling van astma in geval van onvoldoende controle van exacerbaties met  $\beta_2$ -mimetica)<sup>1</sup>. Een behandeling met inhalatiecorticosteroiden vermindert de symptomen en heeft een gunstig effect op de reactiviteit van het respiratoire systeem, maar de effecten verdwijnen na het stoppen van de

behandeling. De behandeling vermindert de groeisnelheid<sup>5</sup> en zou hierop een reboundeffect kunnen hebben bij het stoppen, wat gesuggereerd wordt in de huidige studie. De vraag naar de duur van deze behandeling

blijft dus onbeantwoord. Een grondige behandeling instellen moet gepaard gaan met een controle van blootstelling aan tabaksrook en allergenen<sup>1</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat toediening van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met een hoog risico voor ontwikkelen van astma, de natuurlijke evolutie niet verandert. De symptomen verbeteren tijdens de behandeling maar komen terug na het stopzetten ervan. Eerdere studies hadden gelijkaardige resultaten.

## Literatuur

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
4. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
5. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *Clin Evid* 2006;16:74-81.

## Antirefluxbehandeling bij chronische hoest

Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.

Duiding: T. Poelman



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van een antirefluxbehandeling bij volwassenen en kinderen met chronische hoest zonder onderliggende aandoening van het ademhalingsstelsel?

### Achtergrond

Uit cohortstudies bij volwassenen is gebleken dat gastro-oesophagale refluxziekte (GORD) verantwoordelijk is voor 21 tot 41% van alle gevallen van chronische specifieke hoest<sup>1</sup>. In sommige richtlijnen over chronische hoest wordt een empirische behandeling voor GORD aanbevolen<sup>2,3</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE, referentielijsten van relevante publicaties en schriftelijk contact met auteurs.

### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzochten van een antirefluxbehandeling bij volwassenen of kinderen met chronische (>3 weken) specifieke hoest (zonder onderliggende aandoening van de luchtwegen). Uiteindelijk werden elf studies geselecteerd, met in totaal 383 patiënten.

### Bestudeerde populatie

Drie studies werden uitgevoerd bij kinderen (n=200), waarvan twee studies bij zuigelingen ( $\leq 2$  jaar). Acht studies werden uitgevoerd bij volwassenen (n=149). Op één studie na werd GORD met verdere diagnostiek bevestigd.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten dat niet volledig herstelde tijdens de behandeling ('failure to cure'). Secundaire uitkomstmaten: het aantal patiënten zonder belangrijke verbetering, gemiddeld verschil in hoestfrequentie en in hoestscore op het einde van de studie en aantal ongewenste effecten en complicaties.

### Resultaten

#### Kinderen

Geen van de drie studies bij kinderen toonde een significante invloed van antirefluxbehandeling (ingedikte voeding, conservatieve antirefluxmaatregelen, cisapride en domperidon) op hoesten.

#### Volwassenen

In één placebogecontroleerde, cross-over studie vond men na twee weken behandeling met ranitidine een significante verbetering van de hoestscore. In een



behandeling. De behandeling vermindert de groeisnelheid<sup>5</sup> en zou hierop een reboundeffect kunnen hebben bij het stoppen, wat gesuggereerd wordt in de huidige studie. De vraag naar de duur van deze behandeling

blijft dus onbeantwoord. Een grondige behandeling instellen moet gepaard gaan met een controle van blootstelling aan tabaksrook en allergenen<sup>1</sup>.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat toediening van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen met een hoog risico voor ontwikkelen van astma, de natuurlijke evolutie niet verandert. De symptomen verbeteren tijdens de behandeling maar komen terug na het stopzetten ervan. Eerdere studies hadden gelijkaardige resultaten.

## Literatuur

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
2. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
3. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
4. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754-62.
5. Keeley D, McKean M. Asthma and other wheezing disorders in children. *Clin Evid* 2006;16:74-81.

## Antirefluxbehandeling bij chronische hoest

Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7.

Duiding: T. Poelman



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van een antirefluxbehandeling bij volwassenen en kinderen met chronische hoest zonder onderliggende aandoening van het ademhalingsstelsel?

### Achtergrond

Uit cohortstudies bij volwassenen is gebleken dat gastro-oesophagale refluxziekte (GORD) verantwoordelijk is voor 21 tot 41% van alle gevallen van chronische specifieke hoest<sup>1</sup>. In sommige richtlijnen over chronische hoest wordt een empirische behandeling voor GORD aanbevolen<sup>2,3</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Cochrane Library, MEDLINE en EMBASE, referentielijsten van relevante publicaties en schriftelijk contact met auteurs.

#### Geselecteerde studies

Gerandomiseerde, gecontroleerde studies die het effect onderzochten van een antirefluxbehandeling bij volwassenen of kinderen met chronische (>3 weken) specifieke hoest (zonder onderliggende aandoening van de luchtwegen). Uiteindelijk werden elf studies geselecteerd, met in totaal 383 patiënten.

### Bestudeerde populatie

Drie studies werden uitgevoerd bij kinderen (n=200), waarvan twee studies bij zuigelingen ( $\leq 2$  jaar). Acht studies werden uitgevoerd bij volwassenen (n=149). Op één studie na werd GORD met verdere diagnostiek bevestigd.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten dat niet volledig herstelde tijdens de behandeling ('failure to cure'). Secundaire uitkomstmaten: het aantal patiënten zonder belangrijke verbetering, gemiddeld verschil in hoestfrequentie en in hoestscore op het einde van de studie en aantal ongewenste effecten en complicaties.

### Resultaten

#### Kinderen

Geen van de drie studies bij kinderen toonde een significante invloed van antirefluxbehandeling (ingedikte voeding, conservatieve antirefluxmaatregelen, cisapride en domperidon) op hoesten.

#### Volwassenen

In één placebogecontroleerde, cross-over studie vond men na twee weken behandeling met ranitidine een significante verbetering van de hoestscore. In een

studie met vier onderzoeksgroepen (cisapride, placebo, antirefluxdiët en gewoon dieët), was er na vier maanden geen verschil in hoestscore.

Vijf placebogecontroleerde studies onderzochten het effect van verschillende PPI's aan verschillende doses. In één studie werd omeprazol met ranitidine vergeleken. Slechts één studie rapporteerde een significant verschil in verbetering van hoestscore na acht weken behandeling met omeprazol versus placebo. Enkel voor het primaire eindpunt ('failure to cure') waren intention-to-treat gegevens van drie studies beschikbaar. Na pooling was de odds ratio 0,24 (95% BI 0,04 tot 1,27) in het voordeel van een behandeling met PPI's. Voor secundaire eindpunten waren er geen significante verschillen tussen PPI's en placebo.

## BESPREKING

### *Methodologische beschouwingen*

De selectie van de studies, de beoordeling van de methodologische kwaliteit en de data-extractie werden uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De zoektocht leverde elf klinisch zeer heterogene studies op. Ze hanteren zeer verschillende in- en exclusiecriteria. Drie studies onderzochten patiënten met 'symptomatische laryngitis' (in één studie had slechts 50% van de deelnemers chronische hoest). GORD werd niet op eenzelfde manier geobjectiverd. In studies op NKO-diensten waren patiënten met longaandoeningen uitgesloten. Veel verschillende geneesmiddelen werden gebruikt met bovendien verschillende doses en posologie. De hoest werd op een subjectieve manier gemeten. Tenslotte waren vier van de elf studies van slechte methodologische kwaliteit (Jadad score <3) en was het aantal geïncludeerde patiënten in al deze studies <30.

### *Interpretatie van de resultaten*

In twee post-hoc subgroepanalyses kon men alleen na behandeling met PPI's een significant groter effect op de hoestscore aantonen. De studie van Kiljander was de enige met een significant resultaat en werd in beide analyses van telkens slechts twee studies geïncludeerd<sup>4</sup>. Omwille van de subjectieve, niet-gevalideerde manier waarop hoest gemeten werd, is de klinische relevantie van dit 'positieve effect' bovendien onmogelijk in te schatten. De resultaten contrasteren met deze van eerder gepubliceerde observationele studies. Hierin verbeterde bij 86 tot 100% van de patiënten de hoest na vier tot zes weken behandeling met PPI's en/of

### **Conclusie van de auteurs**

De auteurs besluiten dat PPI's enkele gunstige effecten hebben bij sommige volwassenen met chronische hoest geassocieerd met GORD. Het effect is minder algemeen dan wat richtlijnen suggereren en de grootte van het effect is onzeker.

### **Financiering**

Cochrane Child Health Field

### **Belangenvermenging**

Glaxo betaalde de eerste auteur voor een studie over astma. Een andere auteur is 'consultant' voor AstraZeneca en ontving honoraria voor spreekbeurten van AstraZeneca, Wyeth, Pfizer en Boehringer Ingelheim. Een andere auteur ontving honoraria voor spreekbeurten van AstraZeneca.

prokinetica<sup>5,6</sup>. Deze discrepantie in het voordeel van niet-gecontroleerde studies kan toegeschreven worden aan een placebo-effect of aan spontaan herstel van de hoest tijdens het verloop van de studie. Te weinig power, verkeerde diagnose (misschien werd niet bij alle geïncludeerde personen de hoest veroorzaakt door GORD) of de hypothese dat hoest ook kan veroorzaakt worden door niet-zure reflux<sup>2,3</sup> (waardoor het effect van zuurremmers niet tot uiting komt) zijn andere mogelijke verklaringen voor het ontbreken van een significant effect in gecontroleerde studies.

### *Andere studies*

Eén recente RCT bij 146 personen met laryngitis<sup>7</sup> voegde niets toe aan een update van deze systematische review<sup>8</sup>. Het gebrek aan valide, placebogecontroleerde RCT's weerhoudt Europese en Amerikaanse consensusgroepen er niet van om bij personen met chronische hoest een empirische antirefluxbehandeling aan te bevelen. Wanneer op klinische gronden afwijkingen van het ademhalingsstelsel uitgesloten zijn, is objectivering van GORD als mogelijke oorzaak van chronische hoest volgens hen niet nodig. Wanneer het effect van PPI's en eventueel prokinetica na één tot drie maanden uitblijft zou dit zelfs een indicatie zijn om antirefluxchirurgie te overwegen<sup>2,3</sup>. Wetende dat er geen studies bestaan over antirefluxtherapie bij chronische hoest zonder GORD en dat het effect van antirefluxchirurgie bij chronische hoest met GORD nog niet is aangetoond, is het onbegrijpelijk dat dergelijke niet-gevalideerde aanbevelingen het etiket 'Evidence-Based Clinical Practice Guidelines' mogen dragen.

## BESLUIT



Uit deze systematische review en meta-analyse van kleinschalige, klinisch sterk heterogene, gerandomiseerde studies kan men besluiten dat een antirefluxbehandeling geen significant effect heeft bij volwassenen en kinderen met chronische niet-specifieke hoest en geassocieerde gastro-oesofageale refluxziekte.

## Literatuur

1. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
2. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-292S.
3. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al; ERS Task-force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
4. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-8.
5. Habermann W, Kiesler K, Eherer A, Friedrich G. Short-term therapeutic trial of proton pump inhibitors in suspected extraesophageal reflux. *J Voice* 2002;16:425-32.
6. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679-84.
7. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-60.
8. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

## Rookstop met bupropion en nortriptyline bij COPD

Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, et al. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.

Duiding: A. De Sutter



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van bupropion SR en nortriptyline op rookstop bij rokers met COPD en bij rokers met risico van COPD?

### Achtergrond

Stoppen met roken lijkt moeilijker bij rokers met COPD dan bij andere rokers. Uit observationele studies blijkt dat rokers met COPD vaker lijden aan psychiatrische aandoeningen, zoals depressie<sup>1</sup>. Bovendien is aangetoond dat zij afhankelijker zijn van nicotine<sup>2</sup>. Daarom is het zinvol om bij rokers met COPD het effect van antidepressiva op rookstop te onderzoeken.

### Bestudeerde populatie

Inclusiecriteria: personen tussen 30 en 70 jaar met risico van COPD of met bevestigde COPD, die minstens vijf jaar hadden gerookt, het laatste jaar nog minstens tien sigaretten per dag rookten en nu gemotiveerd waren om te stoppen. Exlusiecriteria: huidig of vroeger gebruik van bupropion SR of nortriptyline; gebruik van nicotinevervangende of psychoactieve medicatie; contra-indicatie voor bupropion SR of nortriptyline. In totaal namen 255 personen met een gemiddelde leeftijd van 51 ( $\pm 8,5$ ) jaar deel. Zij rookten gemiddeld 23 ( $\pm 8,7$ ) sigaretten per dag.

### Onderzoekopzet

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, **double dummy**, gerandomiseerde studie kregen de deelnemers ofwel bupropion SR 150 mg tweemaal per dag ( $n=86$ ), ofwel nortriptyline 75 mg per dag ( $n=80$ ), ofwel placebo ( $n=89$ ). Tijdens een follow-up van 26 weken waren vier controlebezoeken gepland (1, 3, 12 en 26 weken na de geplande rookstopdag). Tijdens

de drie eerste bezoeken kregen de deelnemers ook individuele counseling gedurende 10 à 20 minuten. Daarnaast kregen zij telefonische, ondersteunende gesprekken op de geplande stopdag en 2, 4, 6, en 11 weken daarna.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: langdurige volledige rookstop vanaf 4 tot 26 weken na de geplande stopdag. Langdurige rookstop werd als volgt gedefinieerd: geen enkele sigaret gerookt hebben (zelfs geen trekje) vanaf week 4 tot week 26 en de rookstop is bevestigd door het cotininegehalte in de urine bij de controlebezoeken op 4, 12 en 26 weken na de stopdag.

### Resultaten

Vijfendertig deelnemers staakten de studie voortijdig. 45% van de deelnemers nam meer dan 80% van de studiemedicatie en 37% nam minder dan 50% (geen significant verschil). Volgens de intention-to-treat analyse was 28% van de deelnemers uit de bupropion-, 25% uit de nortriptyline- en 15% uit de placebogroep volledig gestopt met roken vanaf week 4 tot week 26. Alleen het verschil tussen bupropion en placebo was statistisch significant. Na stratificatie was er een statistisch significant verschil tussen bupropion en placebo bij COPD-patiënten. Bij personen met risico van COPD was er echter geen verschil. Veertig deelnemers (16%) stopten met de behandeling omwille van ongewenste effecten. Significant meer deelnemers stopten in de nortriptylinegroep in vergelijking met de placebogroep ( $p<0,01$ ). Bij gebruik van bupropion en nortriptyline traden frequenter slaapproblemen, droge mond, diarree en obstipatie op. Vergeleken met placebo gaf nortriptyline significant vaker droge mond,

## Literatuur

1. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
2. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-292S.
3. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al; ERS Task-force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
4. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-8.
5. Habermann W, Kiesler K, Eherer A, Friedrich G. Short-term therapeutic trial of proton pump inhibitors in suspected extraesophageal reflux. *J Voice* 2002;16:425-32.
6. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679-84.
7. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-60.
8. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4.

## Rookstop met bupropion en nortriptyline bij COPD

Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, et al. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.

Duiding: A. De Sutter



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van bupropion SR en nortriptyline op rookstop bij rokers met COPD en bij rokers met risico van COPD?

### Achtergrond

Stoppen met roken lijkt moeilijker bij rokers met COPD dan bij andere rokers. Uit observationele studies blijkt dat rokers met COPD vaker lijden aan psychiatrische aandoeningen, zoals depressie<sup>1</sup>. Bovendien is aangetoond dat zij afhankelijker zijn van nicotine<sup>2</sup>. Daarom is het zinvol om bij rokers met COPD het effect van antidepressiva op rookstop te onderzoeken.

### Bestudeerde populatie

Inclusiecriteria: personen tussen 30 en 70 jaar met risico van COPD of met bevestigde COPD, die minstens vijf jaar hadden gerookt, het laatste jaar nog minstens tien sigaretten per dag rookten en nu gemotiveerd waren om te stoppen. Exclusiecriteria: huidig of vroeger gebruik van bupropion SR of nortriptyline; gebruik van nicotinevervangende of psychoactieve medicatie; contra-indicatie voor bupropion SR of nortriptyline. In totaal namen 255 personen met een gemiddelde leeftijd van 51 ( $\pm 8,5$ ) jaar deel. Zij rookten gemiddeld 23 ( $\pm 8,7$ ) sigaretten per dag.

### Onderzoekopzet

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde, **double dummy**, gerandomiseerde studie kregen de deelnemers ofwel bupropion SR 150 mg tweemaal per dag ( $n=86$ ), ofwel nortriptyline 75 mg per dag ( $n=80$ ), ofwel placebo ( $n=89$ ). Tijdens een follow-up van 26 weken waren vier controlebezoeken gepland (1, 3, 12 en 26 weken na de geplande rookstopdag). Tijdens

de drie eerste bezoeken kregen de deelnemers ook individuele counseling gedurende 10 à 20 minuten. Daarnaast kregen zij telefonische, ondersteunende gesprekken op de geplande stopdag en 2, 4, 6, en 11 weken daarna.

### Uitkomstmeting

Primaire uitkomstmaat: langdurige volledige rookstop vanaf 4 tot 26 weken na de geplande stopdag. Langdurige rookstop werd als volgt gedefinieerd: geen enkele sigaret gerookt hebben (zelfs geen trekje) vanaf week 4 tot week 26 en de rookstop is bevestigd door het cotininegehalte in de urine bij de controlebezoeken op 4, 12 en 26 weken na de stopdag.

### Resultaten

Vijfendertig deelnemers staakten de studie voortijdig. 45% van de deelnemers nam meer dan 80% van de studiemedicatie en 37% nam minder dan 50% (geen significant verschil). Volgens de intention-to-treat analyse was 28% van de deelnemers uit de bupropion-, 25% uit de nortriptyline- en 15% uit de placebogroep volledig gestopt met roken vanaf week 4 tot week 26. Alleen het verschil tussen bupropion en placebo was statistisch significant. Na stratificatie was er een statistisch significant verschil tussen bupropion en placebo bij COPD-patiënten. Bij personen met risico van COPD was er echter geen verschil. Veertig deelnemers (16%) stopten met de behandeling omwille van ongewenste effecten. Significant meer deelnemers stopten in de nortriptylinegroep in vergelijking met de placebogroep ( $p<0,01$ ). Bij gebruik van bupropion en nortriptyline traden frequenter slaapproblemen, droge mond, diarree en obstipatie op. Vergeleken met placebo gaf nortriptyline significant vaker droge mond,

diarree of obstipatie en vermoeidheid. Er was geen verschil in incidentie van ongewenste effecten tussen placebo en bupropion.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bupropion SR voor patiënten met COPD een effectief hulpmiddel is bij het stoppen met roken. Nortriptyline lijkt een nuttig alternatief.

## BESPREKING

### Methodologische bedenkingen

Methodologisch gezien zijn er enkele problemen. De blinding was niet optimaal, want een 'jury' van drie mensen slaagde erin de actieve medicatie te onderscheiden van de placebo's op basis van smaak en aanvoelen (niet op uitzicht). Ook de deelnemers die de actieve medicatie namen, raadden vaker de aard van hun medicatie dan deelnemers in de placebogroep. Het is moeilijk om in te schatten in welke mate dat de resultaten heeft vertekend. Er was zeer weinig uitval. Zes maanden opvolging is echter het absolute minimum voor een probleem als rookstop, waarbij herval bijzonder frequent is. Een jaar follow-up is zeker te verkiezen. Een sterk punt is dat de rookstop objectief bevestigd werd aan de hand van cotininebepalingen in de urine. De geringe therapietrouw is opmerkelijk en kan het effect nadelig hebben beïnvloed. Het zegt wellicht ook iets over de houding van mensen tegenover rookstopmedicatie.

### Rokers met versus rokers zonder COPD

Origineel in deze studie zijn de vergelijking tussen patiënten met COPD en patiënten met risico van COPD en de afzonderlijke analyse van patiënten met depressie. In de groep mét COPD is bupropion effectief. Dat was ook het geval in een eerdere studie<sup>3</sup>. Hierin onderzocht men na zes maanden het effect van bupropion SR 150 mg bij 404 mensen met lichte tot matige COPD: 16% stopte met bupropion in vergelijking met 9% in de placebogroep ( $p=0,04$ ). Na een

### Financiering

Nederlandse Astma Stichting en Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek (ZonMw)

### Belangenvermenging

De firma Lundbeck verstrekke gratis nortriptyline. De firma's Lundbeck en GlaxoSmith Kline speelden geen rol bij de studieopzet en de uitvoering, interpretatie of analyse van de data.

jaar was het verschil echter niet meer significant. In de huidige studie zijn de stoppercentages na zes maanden hoger: 27,3% versus 8,3%. Ook in de groep van patiënten met risico van COPD stoppen er veel, vooral in de placebogroep. In een Cochrane review over het effect van antidepressiva bij rookstop stopte 20,2% met nortriptyline, 19,8% met bupropion en 10,2% of 11,2% met placebo (afhankelijk van de meta-analyse)<sup>4</sup>. In deze studie van Wagena zijn de succespercentages respectievelijk 28,6%, 32,1% en 22%. De hoge cijfers illustreren mogelijk dat een goede motivatie en intensieve counseling de medicamenteuze therapie (actief én placebo) aanvulden. Hierdoor kan men zich echter meteen de vraag stellen in welke mate dit reproduceerbaar is in de dagelijkse praktijk.

### Rol van depressie?

In totaal scoorden 52 deelnemers als depressief op een depressieschaal, dat is één op vijf deelnemers. Desondanks waren de subgroepen te klein om over deze groep conclusies te kunnen trekken en tonen de resultaten niet meer dan een trend in het voordeel van bupropion. Uit ander onderzoek weten we dat bupropion en nortriptyline even effectief zijn bij rokers met en zonder voorgeschiedenis van depressie<sup>4</sup>. Het effect lijkt ook niet af te hangen van het al dan niet optreden van een post-rookstop depressie. COPD-patiënten blijken sneller te hervallen dan niet-COPD-patiënten. Reden temeer om de stoppercentages na zes maanden niet als eindresultaat te beschouwen.

## BESLUIT



Deze studie toont aan dat bupropion een effectief hulpmiddel is voor rookstop bij COPD-patiënten. De follow-up is echter kort zodat het effect op lange termijn onduidelijk is. Bij patiënten met risico van COPD hebben antidepressiva geen toegevoegde waarde naast motivatie en counseling.

### Literatuur

1. Wagena EJ, Arrindell WA, Wouters EF, van Schayck CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005;26:242-8.
2. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119:1365-70.
3. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
4. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 1.



### **Double dummy**

Wanneer men dubbelblind twee behandelingen wil vergelijken die op een verschillende manier worden toegediend, moeten beide groepen een placebo krijgen. Bijvoorbeeld, een placebo-injectie met een actieve tablet versus een placebo-tablet met een actieve injectie.

### **ICD-criteria**

De ICD-10 is de tiende revisie van de 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems'. Deze classificatie wordt gebruikt in epidemiologisch onderzoek en evaluatie van de gezondheidszorg.

### **Incontinence Impact Questionnaire Short Form IIQ-7**

Deze schaal wordt gescoord van 0 tot 100, waarbij een hogere score een negatiever effect op de kwaliteit van leven aanduidt.

### **NNH**

Dit getal geeft aan hoeveel behandelde personen aanleiding geven tot één negatieve uitkomst ten gevolge van een interventie.  $NNH = 1 / ARR (\%)$  van de negatieve uitkomst x 100

### **NNT**

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

### **Precisie**

Een test heeft een goede precisie als de resultaten overeenkomen met de 'gouden standaard'. Dit begrip omvat zowel sensitiviteit als specificiteit: aantal terecht-positieven plus het aantal terecht-negatieven gedeeld door het totaal aantal testen.

### **Pre-test odds**

De pre-test odds of prior odds is de kans op een ziekte ten opzichte van de kans op geen ziekte vóór het uitvoeren van een diagnostische test: voorkans / (1 - voorkans).

### **Positieve Likelihood ratio**

De positieve likelihood ratio (LR+) geeft aan in welke mate een ziekte aannemelijker wordt bij een patiënt na het vinden van een positief testresultaat ('aantonende kracht'). Het is de verhouding tussen de kans op een positieve testuitslag bij zieken en die bij niet-zieken.

### **Post-test probabiteit**

Post-test probabiteit = post-test odds / (post-test odds + 1)

### **Recall bias**

Wanneer de patiënt zich een belangrijk gegeven niet meer herinnert ('recall'), kan dat de resultaten vertekenen.

### **Sandvik Severity Scale**

Op deze schaal worden de frequentie en de hoeveelheid urineverlies gescoord. Frequentie: 0 = nooit, 1 = <1 keer/maand, 2 = enkele keren per maand, 3 = een paar keer per week, 4 = elke dag/nacht. Hoeveelheid urineverlies: 0 = geen, 1 = druppels, 2 = kleine plasjes, 3 = meer. Deze scores worden vermenigvuldigd tot een index voor de ernst: 1-2 = licht, 3-6 = matig, 8-9 = ernstig, 12 = zeer ernstig.

### **Sensitiviteit**

De sensitiviteit van een test is de proportie van zieken in de populatie bij wie een positief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle zieke personen). Een test met een hoge sensitiviteit detecteert een hoge proportie van werkelijk zieke personen.

### **Specificiteit**

De specificiteit van een test is de proportie van personen in de populatie die de ziekte niet hebben en bij wie een negatief testresultaat werd gevonden (ten opzichte van alle personen die de ziekte niet hebben). Een test met een hoge specificiteit geeft weinig fout-positieve resultaten.